

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

HEMANGIOL 3,75 mg/ml peroralna raztopina

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 4,28 mg propranololijevega klorida, kar ustreza 3,75 mg propranolola. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte [poglavje 6.1](#).

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina.

Prozorna, brezbarvna do rahlo rumena peroralna raztopina s sadnim vonjem.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo HEMANGIOL je indicirano za zdravljenje hitro rastočega infantilnega hemangioma, ki zahteva sistematično zdravljenje:

- hemangiom, ki ogroža življenje ali telesne funkcije,
- ulceriran hemangiom, ki ga spremlja bolečina in/ali pomanjkanje odzivnosti na enostavne ukrepe pri oskrbi rane,
- hemangiom s tveganjem trajnih brazgotin ali izmaličenja.

Zdravilo je indicirano pri dojenčkih, starih od 5 tednov do 5 mesecev (glejte poglavje »Odmerjanje in način uporabe«).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom HEMANGIOL smejo uvesti zdravniki, ki so izkušeni pri diagnosticiranju, zdravljenju in oskrbi infantilnega hemangioma, v nadzorovanem bolnišničnem okolju, kjer je na voljo dovolj ustrezne opreme za obravnavo neželenih reakcij, vključno s tistimi, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje.

Odmerjanje

Odmerjanje je izraženo v količini propranolola.

Priporočen začetni odmerek je 1 mg/kg/dan, ki je razdeljen na dva ločena odmerka po 0,5 mg/kg.

Priporočamo povečanje odmerka do terapevtskega odmerka pod zdravniškim nadzorom kot sledi:

1 teden 1 mg/kg/dan, nato 1 teden 2 mg/kg/dan in nato 3 mg/kg/dan kot vzdrževalni odmerek.

Terapevtski odmerek je 3 mg/kg/dan, ki ga je treba dajati v 2 ločenih odmerkih po 1,5 mg/kg, enega zjutraj in drugega pozno popoldan, med obema vnosa pa mora miniti vsaj 9 ur. Zdravilo je treba vzeti med obrokom ali takoj po njem.

Če otrok ne je, ali pa bruha, priporočamo, da preskočite odmerek.

V primeru, da otrok izpljune odmerek ali ne vzame celotnega odmerka zdravila, mu ne dajajte drugega odmerka pred naslednjim načrtovanim odmerkom.

Med fazo titracije mora vsako povečanje odmerka izvesti in nadzorovati zdravnik pri enakih pogojih kot pri dajanju začetnega odmerka. Po fazi titracije bo zdravnik prilagajal odmerek v skladu s spremembami teže otroka.

Klinično spremljanje otrokovega stanja in prilagajanje odmerka je treba izvajati vsaj enkrat na mesec.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo HEMANGIOL je treba dajati 6 mesecev.

Prekinitev zdravljenja ne zahteva postopnega nižanja odmerka.

Pri manjšem številu bolnikov, ki kažejo na ponovitev simptomov po prekinitvi zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo pod enakimi pogoji z zadovoljivim odzivom.

Posebne populacije

Zaradi pomanjkanja podatkov o klinični učinkovitosti in varnosti zdravila HEMANGIOL ni dovoljeno uporabljati pri otrocih, mlajših od 5 tednov.

Na voljo ni podatkov o klinični učinkovitosti in varnosti v kliničnih študijah, izpeljanih z zdravilom HEMANGIOL, da bi ga priporočili za zdravljenje otrok, starejših od 5 mesecev.

Dojenčki z motnjami delovanja jeter ali ledvic

Zaradi pomanjkanja podatkov dajanje zdravila ni priporočljivo za dojenčke z motnjami delovanja jeter ali ledvic (glejte [poglavje 4.4](#)).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo HEMANGIOL se daje med obrokom ali takoj po njem, da se zmanjša tveganje hipoglikemije. Dajati ga je treba neposredno v otrokova usta z uporabo graduirane brizge za peroralno dajanje, umerjene v miligramih propranolola, ki je priložena steklenici s peroralno raztopino (glejte navodila za uporabo v poglavju 3 navodil za uporabo).

Steklenice pred uporabo ne smete pretresti.

Če je treba, zdravilo lahko razredčite z majhno količino mleka ali starostno prilagojenega jabolčnega in/ali pomarančnega sadnega soka. Ne vlivajte zdravila v polno dojenčkovo stekleničko.

Za otroke, ki tehtajo do 5 kg, lahko naredite mešanico z eno čajno žličko mleka (približno 5 ml), za otroke, ki tehtajo več kot 5 kg, pa mešanico z jedilno žlico mleka ali sadnega soka (približno 15 ml) in jo daste iz dojenčkove stekleničke. Mešanico je potrebno porabiti v roku 2 ur.

Zdravilo HEMANGIOL in hrano mora dati ista oseba, da se izognete tveganju hipoglikemije. Če to počnejo različne osebe, je nujna dobra komunikacija, da se zagotovi varnost otroka.

4.3 Kontraindikacije

- Prezgodaj rojeni dojenčki, ki še niso dosegli popravljenosti starosti 5 tednov (popravljenost starosti se izračuna tako, da odštejemo število tednov prezgodnjega rojstva od dejanske starosti)
- Dojeni otroci, če je bila mati zdravljena z zdravili, ki so kontraindicirana s propranololom
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v [poglavju 6.1](#)
- Astma ali anamneza bronhospazma
- Atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje
- Bolezen sinusnega vozla (vključno s sinoatrijskim blokom)
- Bradikardija pod naslednjimi mejami:

Starost	0–3 mesece	3–6 mesecev	6–12 mesecev
Srčni utrip (udarci/min)	100	90	80

- Nizek krvni tlak pod naslednjimi mejami:

Starost	0–3 mesece	3–6 mesecev	6–12 mesecev
Krvni tlak (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogeni šok
- Srčno popuščanje, ki ni nadzorovano z zdravili
- Prinzmetalova angina pectoris
- Hude motnje perifernega arterijskega obtoka (Raynaudov fenomen)

- Dojenčki, nagnjeni k hipoglikemiji
- Feokromocitom

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Začetek zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja s propranololom je treba izvesti presejalne teste glede tveganj, povezanih z uporabo propranolola. Treba je izvesti analizo zdravstvene anamneze in celoten kliničen pregled, vključno z avskultacijo srčnega utripa, srca in pljuč.

V primeru suma na srčne nepravilnosti je treba pred začetkom zdravljenja pridobiti nasvet strokovnjaka, da se ugotovijo morebitne spodnje kontraindikacije.

V primeru akutne bronhopulmonalne nepravilnosti je treba začetek zdravljenja odložiti.

Kardiovaskularne motnje

Propranolol lahko zaradi svojega farmakološkega učinkovanja povzroči ali poslabša bradikardijo ali nepravilnosti krvnega tlaka. Treba je postaviti diagnozo bradikardije, če srčni utrip odstopa za več kot 30 utripov na minuto od izhodiščnega. Bradikardija je definirana pod naslednjimi mejami:

Starost	0-3 mesece	3-6 mesecev	6-12 mesecev
Srčni utrip (utripi na minuto)	100	90	80

Po prvem odmerku in vsakem povečanju odmerka je treba izvajati klinični nadzor, vključno z nadzorom krvnega tlaka in srčnega utripa vsaj vsako uro najmanj 2 uri. V primeru simptomatične bradikardije ali bradikardije s srčnim utripom pod 80 utripov na minuto je treba takoj pridobiti nasvet strokovnjaka.

V primeru hude in/ali simptomatične bradikardije ali hipotenzije, ki se pojavi kadar koli med zdravljenjem, je treba zdravljenje prekiniti in pridobiti nasvet strokovnjaka.

Hipoglikemija

Propranolol preprečuje odziv endogenih kateholaminov za odpravo hipoglikemije. Zakrije adrenergične opozorilne znake hipoglikemije, zlasti tahikardijo, tresenje, tesnobnost in lakoto. Pri otrocih lahko poslabša hipoglikemijo, zlasti v primeru posta, bruhanja ali čezmernega odmerka. Te hipoglikemične epizode, povezane z jemanjem propranolola, se lahko izjemoma pojavijo v obliki konvulzij in/ali kome.

Če se pojavijo klinični znaki hipoglikemije, mora otrok piti sladko raztopino in je zdravljenje treba začasno prekiniti. Potreben je ustrezen nadzor otroka, dokler simptomi ne izginejo.

Pri otrocih z diabetesom je treba povečati nadzor glukoze v krvi.

Bolezni dihal

V primeru okužbe spodnjih dihalnih poti, povezane z dispnejo in piskanjem v pljučih, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Mogoče je dajanje beta2 agonistov in inhalacijskih kortikosteroidov. S ponovnim dajanjem propranolola lahko nadaljujemo, ko otrok popolnoma ozdravi; če se znova pojavi, je treba zdravljenje trajno prekiniti.

V primeru izoliranega bronhospazma je treba zdravljenje trajno prekiniti.

Srčno popuščanje:

Simpatična stimulacija je morda bistvena komponenta za podporo delovanju ožilja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, njeno zaviranje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pa lahko izzove še hujšo okvaro.

Sindrom PHACE

Na voljo so zelo omejeni podatki o varnosti propranolola pri bolnikih s sindromom PHACE.

Propranolol lahko poveča tveganje za možgansko kap pri bolnikih s sindromom PHACE s hudimi cerebrovaskularnimi nepravilnostmi zaradi znižanega krvnega tlaka in oslavitve pretoka skozi zamašene, zožene ali stenotične žile.

Dojenčke z velikim obraznim infantilnim hemangiomom je treba pred zdravljenjem s propranololom temeljito preiskati glede morebitne arteriopatije, povezane s sindromom PHACE, z magnetno resonančno angiografijo glave in vratu ter s slikanjem srca, ki vključuje aortni lok. Treba je pridobiti nasvet strokovnjaka.

Dojenje:

Propranolol prehaja v materino mleko, zato morajo matere, ki se zdravijo s propranololom in dojijo, o tem obvestiti svojega zdravnika.

Odpoved jeter ali ledvic

Propranolol presnavljajo jetra, izločajo pa ga ledvice. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih ne priporočamo propranolola v primeru motenj delovanja ledvic ali jeter (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivost

Pri bolnikih, pri katerih obstaja verjetnost hude anafilaktične reakcije ne glede na izvor, zlasti pri uporabi jodiranih kontrastnih sredstev, lahko zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta privede do poslabšanja reakcije in odpornosti na zdravljenje z adrenalinom v običajnih odmerkih.

Splošna anestezija

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta bodo povzročili atenuacijo refleksne tahikardije in povečano tveganje hipotenzije. Anestezista je treba opozoriti na dejstvo, da je bolnik zdravljen z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Ko je bolnik načrtovan za operacijo, je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta prekiniti vsaj 48 ur pred posegom.

Hiperkaliemija

Obstajajo primeri hiperkaliemije pri bolnikih z velikim ulceriranim hemangiomom. Pri teh bolnikih je treba nadzorovati elektrolite.

Psoriaza

Pri bolnikih s psoriazo so poročali o poslabšanju bolezni zaradi uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Zato je treba potrebo po zdravljenju skrbno pretehtati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi pomanjkanja specifičnih študij pri otrocih so medsebojna delovanja zdravil s propranololom znana le pri odraslih. Pri kombiniranju zdravil je treba upoštevati naslednji dve situaciji (med seboj se ne izključujeta):

- dojenčki, ki prejemajo kakršna koli druga zdravila, predvsem spodaj omenjena.
- dojeni dojenčki, katerih matere jemljejo kakršna koli druga zdravila, predvsem spodaj omenjena.

V tem primeru se je treba pogovoriti o prenehanju dojenja.

Potrebno je natančno klinično spremljanje vsakršne motene tolerance na propranolol.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zaviralci kalcijevih kanalčkov (diltiazem, verapamil, bepridil), ki povzročajo bradikardijo

Sočasna uporaba s propranololom lahko povzroči spremenjen avtomatizem (čezmerno bradikardijo, sinusni zastoj), motnje pri sinoatrijskem in atrioventrikularnem prevajanju in povečano tveganje ventrikularne aritmije (torsades de pointes) sočasno s srčnim popuščanjem.

To kombinacijo je dovoljeno dajati le z natančnim kliničnim in EKG-nadzorom, zlasti ob začetku zdravljenja.

Medsebojna delovanja, ki zahtevajo previdnost

Kardiovaskularna zdravila

Antiarritmiki

- Propafenon ima negativne inotropne lastnosti in lastnosti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, ki so lahko aditivne lastnostim propranolola, kljub pomirjujoči študiji na zdravih prostovoljcih.
- Presnovo propranolola zmanjšuje sočasna uporaba kinidina, ki povzroči od dva- do trikratno povečanje koncentracije v krvi in višje stopnje kliničnih beta blokad.
- Amiodaron je antiaritmik z negativnimi kronotropnimi lastnostmi, ki so lahko dodane antagonistom adrenergičnih receptorjev beta kot je propranolol. Avtomatizem in prevodne motnje se pričakujejo zaradi supresije simpatičnih kompenzatornih mehanizmov.
- Presnovo intravenoznega lidokaina zavira sočasna uporaba propranolola, posledica pa je 25-odstotno povečanje koncentracije lidokaina. Poročali so o toksičnosti lidokaina (nevrolški in srčni neželeni dogodki) zaradi sočasne uporabe s propranololom.

Glikozidi digitalisa

Tako glikozidi digitalisa kot antagonisti adrenergičnih receptorjev beta upočasnjujejo atrioventrikularno prevajanje in zmanjšujejo srčni utrip. Sočasna uporaba lahko poveča tveganje bradikardije.

Dihidropiridini

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki med prejemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, prejmejo dihidropiridin. Oba agensa lahko povzročita hipotenzijo in/ali srčno popuščanje pri bolnikih, pri katerih je srčna funkcija delno pod nadzorom zaradi aditivnih inotropnih učinkov. Sočasna uporaba lahko zmanjša refleksni simpatični odgovor pri pretirani distalni vazodilataciji.

Antihipertenzivi (zaviralci ACE, antagonisti angiotenzinskih receptorjev tipa II, diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa pri kateri koli indikaciji, centralno delujoči antihipertenzivi, rezerpin, itd.)

V kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zdravila, ki znižujejo arterijski tlak, povzročijo ali povečajo hipotenzijo, zlasti ortostatsko. Kar zadeva *centralno delujoče antihipertenzive*, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta poslabšajo povratno hipertenzijo po nenadni prekinitvi jemanja klonidina, propranolol je zato treba prenehati jemati nekaj dni pred prenehanjem jemanja klonidina.

Zdravila, ki niso kardiovaskularna

Kortikosteroidi

Pri bolnikih z infantilnim hemangiomom je morda povečano tveganje, če so bili zdravljeni ali se sočasno zdravijo s kortikosteroidi, saj lahko supresija nadledvične žleze privede do izgube protiregulatornega odziva na kortizol in poveča tveganje hipoglikemije. To velja tudi, če otroke dojijo matere, ki so zdravljene s kortikosteroidi v visokih odmerkih ali dlje časa.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) so poročali, da izničijo antihipertenzivni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Zdravila, ki inducirajo ortostatsko hipotenzijo

Zdravila, ki inducirajo posturalno hipotenzijo (nitratni derivati, zaviralci fosfodiesteraze tipa 5, triciklični antidepresivi, antipsihotiki, dopaminergični agonisti, levodopa, amifostin, baklofen...) lahko dodajo svoj učinek k učinku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Induktorji encimov

Koncentracije propranolola v krvi se lahko znižajo ob sočasni uporabi induktorjev encimov, kot sta rifampicin ali fenobarbital.

Hipoglikemična sredstva

Vsi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zakrijejo določene simptome hipoglikemije: palpitacije in tahikardijo.

Pri uporabi propranolola skupaj s hipoglikemičnim zdravljenjem pri sladkornih bolnikih je potrebna previdnost, saj lahko podaljša hipoglikemični odziv na inzulin. V tem primeru obvestite negovalno osebo in povečajte pogostost spremljanja ravni glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja.

Zdravila za zniževanje ravni lipidov

Sočasna uporaba holestiramina ali holestipola s propranololom je povzročila do 50-odstotno znižanje koncentracij propranolola.

Halogenirani anestetiki

Zzmanjšajo lahko kontraktilnost miokarda in vaskularni kompenzatorni odgovor, če se uporabljajo s propranololom. Zdravila z betaadrenergičnim stimulativnim učinkom se lahko uporabljajo za preprečevanje učinkov antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatek ni potreben.

Dojenje

Doječe matere: glejte [poglavje 4.4](#) in [poglavje 4.5](#).

Plodnost

Čeprav so poročali o nekaterih reverzibilnih učinkih na plodnost samcev in samic pri odraslih podganah, ki so prejemale velike odmerke propranolola, raziskava, izvedena na juvenilnih živalih, ni pokazala nobenih učinkov na plodnost (glejte [poglavje 5.3](#)).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri kliničnih preizkušanjih hitro rastočega infantilnega hemangioma so bili neželeni učinki, o katerih so največkrat poročali pri dojenčkih, zdravljenih z zdravilom HEMANGIOL, motnje spanja, poslabšanje okužb dihalnih poti, kot sta bronhitis in bronhioleitis, povezana s kašljem in z vročino, driska in bruhanje.

Globalno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali v programu sočutne uporabe in v literarnih podatkih, hipoglikemija (in povezani dogodki, kot so hipoglikemične konvulzije) in poslabšanje okužbe dihal z dihalno stisko.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Naslednja tabela navaja neželene učinke glede na odmerke in trajanje zdravljenja iz treh kliničnih študij, ki so vključevale 435 bolnikov, zdravljenih z zdravilom HEMANGIOL z odmerkom 1 mg/kg/dan ali 3 mg/kg/dan z najdaljšim trajanjem zdravljenja 6 mesecev.

Pogostost je opredeljena z uporabo naslednjih konvencij: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$);

neznano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov jih ni mogoče oceniti). Zaradi velikosti zbirke podatkov kliničnega preskušanja kategoriji redki in zelo redki nista zastopani. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni padajoče glede na resnost.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznano
Infekcijske in parazitske bolezni	Bronhitis	Bronhiolitis		
Presnovne in prehranske motnje		Zmanjšan tek		
Psihiatrične motnje	Motnje spanja	Agitacija Nočne more Razdražljivost		
Motnje živčnega sistema		Zaspanost		Hipoglikemični napad
Srčne bolezni			AV blok	Bradikardija
Žilne bolezni		Periferna hladnost		Hipotenzija Vazokonstrikcija a Raynaudov fenomen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Bronhospazem		
Gastrointestinalne motnje	Driska Bruhanje	Zaprte Bolečine v trebuhu		
Bolezni kože in podkožnega tkiva		Eritem	Koprivnica Alopecija	
Preiskave		Znižan krvni tlak	Znižana glukoza v krvi Zmanjšan srčni utrip Nevtropenija	Agranulocitoza Hiperkaliemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Glede okužb spodnjih dihal, kot sta bronhitis ali bronhiolitis, so opazili poslabšanje simptomov (vključno z bronhospazmom) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom HEMANGIOL zaradi bronhokonstriktivnega učinka propranolola. Ti učinki so redko privedli do dokončne prekinitve zdravljenja (glejte [poglavje 4.4](#)).

Motnje spanja so bile nespečnost, slaba kakovost spanja in hipersomnija. Druge motnje osrednjega živčnega sistema so bile načeloma opažene v zgodnjih obdobjih zdravljenja.

O driski so poročali pogosto, vendar ni bila vedno povezana z infekcijsko boleznijo prebavil. Pojav driske je morebiti odvisen od odmerka med 1 in 3 mg/kg/dan. Noben primer ni bil resne narave in ni privedel do prekinitve zdravljenja.

Kardiovaskularni dogodki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušanji, so bili asimptomatski. Med 4-urnim kardiovaskularnim spremljanjem v dnevih titracije so opazili zmanjšanje srčnega utripa (približno 7 utripov na minuto) in sistoličnega krvnega tlaka (manj kot 3 mmHg) po jemanju zdravila. V enem primeru je atrioventrikularni blok druge stopnje pri bolniku z motnjo prevajanja privedel do

dokončne prekinitve zdravljenja. V literaturi so poročali o izoliranih primerih simptomatične bradikardije in hipotenzije.

Zmanjšanja koncentracije sladkorja v krvi, opažene med kliničnimi preskušnji, so bila asimptomatska. Vseeno pa so poročali o nekaj primerih hipoglikemije s povezanim hipoglikemičnim napadom med programom sočutne uporabe in v literaturi, zlasti v primeru obdobja posta med sočasno boleznijo (glejte [poglavje 4.4](#)).

Sočasno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi lahko poveča tveganje hipoglikemije (glejte [poglavje 4.5](#)).

O hiperkalemiji so poročali v dokumentaciji pri nekaj bolnikih z velikim ulceriranim hemangiomom (glejte [poglavje 4.4](#)).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet z zdravili je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost antagonistov adrenergičnih receptorjev beta je razširitev njihovih zdravilnih učinkov:

- Srčna simptoma blage do zmerne zastropitve sta zmanjšan srčni utrip in hipotenzija. Pri hujši zastropitvi lahko pride do atrioventrikularnih blokov, zamikov intraventrikularnega prevajanja in kongestivnega srčnega popuščenja.
- Zlasti pri bolnikih z astmo se lahko razvije bronhospazem.
- Zaradi drugih kliničnih učinkov toksičnosti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko pride do hipoglikemije in zakritja manifestacij hipoglikemije (tresavice, tahikardije).

Propranolol je močno topen v maščobi in lahko prehaja skozi krvno-možgansko pregrado ter povzroči konvulzije.

Podpora in zdravljenje:

Bolnika morate priključiti na srčni monitor, nadzorovati življenjske znake, duševno stanje in glukozo v krvi. Treba je dajati intravenske tekočine za hipotenzijo in atropin za bradikardijo. Treba je razmisliti o glukagonu in nato o kateholaminih, če se bolnik ne odziva ustrezno na intravensko tekočino. Za bronhospazem se lahko uporabljata izoproterenol in aminofilin.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, neselektivni, oznaka ATC: C07AA05

Mehanizem delovanja

Potencialni mehanizem delovanja propranolola pri hitro rastočem infnatilnem hemangiomu, opisanem v literaturi, lahko vključuje različne mehanizme, ki so tesno povezani:

- lokalni hemodinamični učinek (vazokonstrikcija, ki je klasična posledica beta adrenergične blokade, in zmanjšanje prekrvitve lezije infantilnega hemangioma);
- antiangiogeni učinek (zmanjšanje proliferacije vaskularnih endotelnih celic, zmanjšanje neovaskularizacije in tvorbe vaskularnih tubulov, zmanjšanje izločanja matriksne metaloproteinaze 9);

- učinek sprožanja apoptoze pri kapilarnih endotelnih celicah
- zmanjšanje signalnih poti VEGF in bFGF ter posledično angiogenezo/proliferacijo.

Farmakodinamični učinki

Propranolol je antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki ga zaznamujejo tri farmakološke lastnosti:

- odsotnost kardioselektivne beta-1 aktivnosti antagonistov adrenergičnih receptorjev beta,
- antiaritmični učinek,
- pomanjkanje delne agonistične aktivnosti (ali intrinzične simpatomimetične aktivnosti).

Klinična učinkovitost in varnost pri pediatrični populaciji

Učinkovitost propranolola pri dojenčkih (starosti od 5 tednov do 5 mesecev na začetku zdravljenja) z močno povečanim infantilnim hemangiomom, ki zahteva sistematično zdravljenje, je bila dokazana v osrednji randomizirani, nadzorovani, multicentrični študiji faze II/III z več odmerki z možnim prilagajanjem, katere cilj je bil primerjava štirih režimov propranolola (1 ali 3 mg/kg/dan 3 ali 6 mesecev) in placeba (dvojno slepa).

Zdravljenih je bilo 456 subjektov (401 s propranololom v odmerku 1 ali 3 mg/kg/dan 3 ali 6 mesecev; 55 s placebom), vključno s 3-tedensko fazo titracije. Bolniki (71,3 % deklic; 37 % starih od 35 do 90 dni in 63 % starih od 91 do 150 dni) so imeli v 70 % ciljni hemangiom na glavi, večina infantilnih hemangiomov pa je bila lokalizirana (89 %).

Uspešnost zdravljenja je bila določena kot dokončno ali skoraj dokončno izginotje ciljnega hemangioma, ki je bil ocenjen s slepo centralizirano, neodvisno oceno na osnovi fotografij v 24. tednu, zdravljenje pa ni bilo predčasno prekinjeno.

Režim 3 mg/kg/dan v 6 mesecih (izbran ob koncu II. faze študije) je bil uspešen v 60,4 % v primerjavi s 3,6-odstotnim uspehom pri placebu (vrednost $p < 0,0001$). Pri podskupinah po starosti (od 35 do 90 dni/od 91 do 150 dni), spolu in lokaciji hemangioma (glava/telo) ni bilo odkritih razlik v odzivu na propranolol. Izboljšanje hemangioma je bilo pri 5 tednih zdravljenja s propranololom opaženo pri 88 % bolnikov. 11,4 % bolnikov je potrebovalo vnovično zdravljenje po prekinitvi zdravljenja. Iz etičnih razlogov, povezanih z uporabo placeba, dokazov učinkovitosti niso ugotavljali pri bolnikih s hemangiomom z visoko stopnjo tveganja. Dokazi o učinkovitosti propranolola pri bolnikih s hemangiomom z visoko stopnjo tveganja so na voljo v literaturi in v specifičnem programu sočutne uporabe, izvedenim z zdravilom Hemangiol.

Na osnovi retrospektivne študije je manjšina bolnikov (12 %) potrebovala ponovno sistematično zdravljenje. Po ponovni vzpostavitvi zdravljenja je bil opažen zadovoljiv odziv pri veliki večini bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Absorpcija in porazdelitev:

Propranolol se po peroralni uporabi skoraj popolnoma absorbira. Vseeno pa je v veliki meri potrjen presnovi prvega prehoda v jetrih in v povprečju le približno 25 % propranolola doseže sistemski krvni obtok. Najvišje koncentracije v plazmi se pojavijo približno od 1 do 4 ur po peroralnem odmerku. Dajanje hrane, bogate z beljakovinami, poveča biološko uporabnost propranolola za približno 50 % brez spremembe v času do najvišje koncentracije.

Propranolol je substrat intestinalnega efluksnega transporterja P-glikoproteina (P-gp). Raziskave namigujejo, da P-gp ne omejuje odmerka za intestinalno absorpcijo propranolola v običajnem območju terapevtskih odmerkov.

Približno 90 % propranolola v obtoku je vezanega na beljakovine v plazmi (albumin in alfa 1 kisli glikoprotein). Volumen porazdelitve propranolola je približno 4 l/kg. Propranolol prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in placento in se porazdeli v materino mleko.

Biotransformacija in izločanje:

Propranolol se presnavlja po treh primarnih poteh: aromatska hidroksilacija (večinoma 4-hidroksilacija), N-dealkilacija, ki ji sledi oksidacija stranske verige, in neposredna glukuronidacija. Deleži teh poti glede na skupno presnovo so 42, 41 oz. 17 %, vendar z veliko variabilnostjo med posamezniki. Štirje glavni končni presnovki so propranolol glukuronid, naftiloksilaktična kislina in glukuronska kislina ter sulfatni konjugati 4-hidroksi propranolola. Študije *in vitro* so pokazale, da so bili v presnovo propranolola vključeni CYP2D6 (aromatična hidroksilacija), CYP1A2 (oksidacija verige) in v manjšem obsegu CYP2C19.

Pri zdravih subjektih ni bilo opaziti razlik med dobrimi in slabimi metabolizatorji CYP2D6 glede na peroralni očistek ali razpolovno dobo izločanja.

Razpolovna doba propranolola v plazmi je od 3 do 6 ur. Manj kot 1 % odmerka se z urinom izloči v nespremenjenem stanju.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika ponavljajoče uporabe zdravila HEMANGIOL v odmerku 3 mg/kg/dan v dveh vnosih je bila raziskana pri 19 dojenčkih v starosti od 35 do 150 dni na začetku zdravljenja. Ocena farmakokinetike je bila izvedena v stanju dinamičnega ravnovesja po 1 ali 3 mesecih zdravljenja.

Propranolol se je hitro absorbiral, največja koncentracija v plazmi se je običajno pojavila 2 uri po jemanju z ustrežajočo povprečno vrednostjo približno 79 ng/ml, ne glede na starost dojenčka. Povprečen opazni peroralni očistek je bil 2,71 l/h/kg pri dojenčkih, starih od 65 do 120 dni, in 3,27 l/h/kg pri dojenčkih, starih od 181 do 240 dni. Po korekciji zaradi telesne teže so bili primarni farmakokinetični parametri propranolola (kot je plazemski očistek), ugotovljeni pri dojenčkih, podobni tistim, ki so navedeni v literaturi za odrasle.

Metabolit 4-hidroksi propranolol je bil količinsko opredeljen, njegova izpostavljenost v plazmi pa je bila manj kot 7 % izpostavljenosti matičnega zdravila.

Med to farmakokinetično študijo, ki je vključevala dojenčke s hemangiomom, ki je ogrožal telesne funkcije, hemangiomom na določenih anatomskih lokacijah, ki pogosto pustijo trajne brazgotine ali deformacije, z velikim hemangiomom na obrazu, manjšim hemangiomom na izpostavljenih območjih, s hudim ulceriranim hemangiomom, pedunkularnim hemangiomom, je bila prav tako raziskana učinkovitost kot sekundarni kriterij ocenjevanja. Zdravljenje s propranololom je povzročilo hitro izboljšanje (v 7 do 14 dneh) pri vseh bolnikih, izginotje ciljnega hemangioma pa je bilo opaženo pri 36,4 % bolnikov v 3 mesecih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih se po akutnem odmerku propranolol šteje za zmerno toksično zdravilo s peroralno LD50 približno 600 mg/kg. Glavni učinki, o katerih so poročali po ponavljajočem dajanju propranolola pri odraslih in juvenilnih podganah, so bili prehodno zmanjšanje telesne teže in pridobitev telesne teže, povezane s prehodnim zmanjšanjem teže organov. Ti učinki so bili popolnoma reverzibilni po prekinitvi zdravljenja.

Pri študijah z dodajanjem v prehrano, kjer so mišim in podganam dajali propranololijev klorid do 18 mesecev v odmerkih do 150 mg/kg/dan, ni bilo dokazov za tumorogenezo, povezano z zdravilom. Čeprav so bili nekateri podatki nezanesljivi, lahko na podlagi vseh razpoložljivih podatkih *in vitro* in *in vivo* zaključimo, da propranolol nima genotoksičnega potenciala.

Pri odraslih samicah podgan je propranolol, dan v maternico ali prek intravaginalnega dajanja, močno sredstvo proti implantaciji pri odmerku ≥ 4 mg na žival, učinki pa so reverzibilni. Pri odraslih samcih podgan je ponavljajoče dajanje propranolola z visokimi stopnjami odmerkov ($\geq 7,5$ mg/kg) povzročilo

histopatološke lezije testisov, epididimisa in seminalnih veziklov, zmanjšanje gibljivosti sperme, koncentracije spermijev, nivojev testosterona v plazmi in znatno povečanje nepravilnosti glav in repov spermijev. Po prekinitvi zdravljenja so se učinki na splošno popolnoma vrnili v prvotno stanje. Podobni rezultati so bili pridobljeni po dajanju propranolola v moda in uporabi modelov *in vitro*. Vseeno pa pri raziskavi, izvedeni na juvenilnih živalih skozi celotno razvojno obdobje, ki pri ljudeh ustreza obdobju od dojenčka prek otroka do adolescence, ni bilo opaženih učinkov na plodnost samcev in samic (glejte [poglavje 4.6](#)).

Potencialni učinki propranolola na razvoj juvenilnih podgan so bili ocenjeni po dnevnem peroralnem dajanju od 4. postnatalnega dneva (PND 4) do PND 21 v odmerkih 0, 10, 20 ali 40 mg/kg/dan. Smrtnost z neznano, čeprav malo verjetno povezanostjo z zdravljenjem je bila opažena pri odmerkih 40 mg/kg/dan, zaradi česar se za vrednost NOAEL za toksičnost za juvenilne živali smatra 20 mg/kg/dan.

V zvezi z reproduktivnim razvojem, rastjo in nevrološkim razvojem ni bilo nobenih učinkov, povezanih z propranololom, ali toksikološko pomembnih ugotovitev pri 40 mg/kg/dan, kar ustreza varnostni meji 1,2 pri samicah in 2,9 pri samcih, na osnovi povprečne izpostavljenosti propranololu na PND 21.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- Hidroksietilceluloza
- Natrijev saharinat
- Aroma jagode (vsebuje propilenglikol)
- Aroma vanilje (vsebuje propilenglikol)
- Citronska kislina monohidrat
- Prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem: 3 leta.

Po prvem odprtju: 2 meseca.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Steklenico shranite v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Po vsaki uporabi shranite steklenico in brizgo skupaj v škatlo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

120 ml raztopina v rjavorumeni steklenici, opremljeni z vložkom iz polietilena nizke gostote in za otroke varno polipropilensko navojno zaporko, priložena je polipropilenska peroralna brizga, umerjena v miligramih propranolola.

Velikost pakiranja: 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIKI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/919/001

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2014

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 8 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti izobraževalni paket za predlagano indikacijo, ciljna skupina pa so vsi negovalci, od katerih se pričakuje priprava in dajanje zdravila HEMANGIOL otrokom. Cilj tega izobraževalnega paketa je povečanje zavedanja o morebitnih tveganjih hipotenzije, bradikardije in bronhospazma po jemanju zdravila HEMANGIOL in zagotavljanje smernic o spremljanju/obravnavanju tega tveganja.

Njegov cilj je tudi poučiti negovalce, da bodo pravilno hranili otroke med zdravljenjem, da preprečijo tveganje hipoglikemije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred distribucijo izobraževalnega paketa uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega materiala in komunikacijskega načrta s pristojnim nacionalnim organom. Izobraževalni paket mora biti na voljo za distribucijo pred uvedbo nove indikacije (zdravljenje hitro rastočega infantilnega hemangioma) v državi članici.

Izobraževalni material za negovalce, ki zdravijo otroke z zdravilom HEMANGIOL, mora vključevati naslednje ključne varnostne elemente:

- podatke o stanjih, pri katerih se zdravilo HEMANGIOL ne sme uporabljati
- podatke o pravilnem postopku priprave zdravila in dajanja, vključno z:
 - navodili za pripravo raztopine z zdravilom HEMANGIOL,
 - nasvetom glede hranjenja otrok med zdravljenjem,
 - podatki o tem, kako odkriti in ravnati v primeru katerih koli znakov hipoglikemije med zdravljenjem z zdravilom HEMANGIOL,
 - navodili glede tega, kdaj prekiniti dajanje zdravila HEMANGIOL.
- Potreba po spremljanju in obveščanju zdravnika, če po zdravljenju pride do naslednjih znakov in simptomov:
 - Za bradikardijo in hipotenzijo: utrujenost, hladnost, bledica, modrikasta koža in nezavest.
 - Za hipoglikemijo: blažji simptomi, npr. bledica, utrujenost, potenje, tresenje, palpitacije, tesnoba, lakota, težave pri prebujanju; hujši simptomi, npr. čezmerno spanje, težave pri odzivnosti, slaba ješčost, padec telesne temperature, krči, kratki premori med dihanjem, izguba zavesti

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA/STEKLENICE

1. IME ZDRAVILA

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, peroralna raztopina
Propranolol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 4,28 mg propranololijevega klorida, kar je enakovredno 3,75 mg propranolola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
120 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite z graduirano brizgo za peroralno dajanje, umerjeno v mg propranolola, ki je priložena v pakiranju. Ne uporabljajte drugih merilnih naprav.

Steklenice pred uporabo ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju je treba zdravilo porabiti v roku 2 mesecev.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Steklenico shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po vsaki uporabi skupaj shranite steklenico in brizgo v škatlo.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/919/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

HEMANGIOL

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

HEMANGIOL 3,75 mg/ml peroralna raztopina propranolol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom vašega otroka.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo HEMANGIOL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vaš otrok prejme zdravilo HEMANGIOL
3. Kako uporabljati zdravilo HEMANGIOL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila HEMANGIOL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1 Kaj je zdravilo HEMANGIOL in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo HEMANGIOL

Vaše zdravilo se imenuje HEMANGIOL. Zdravilna učinkovina je propranolol. Propranolol spada v skupino zdravil, znanih kot antagonistni adrenergičnih receptorjev beta.

Za kaj ga uporabljamo

Zdravilo se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane hemangiom. Hemangiom je tvorba dodatnih krvnih žil, ki se oblikujejo v bulo v koži ali pod kožo. Hemangiom je lahko površinski ali globok. Včasih ga imenujemo »jagodno znamenje«, saj površina hemangioma spominja na jagodo.

Dajanje zdravila Hemangiol se začne pri dojenčkih v starosti od 5 tednov do 5 mesecev, ko:

- je mesto in/ali razširjenost poškodb nevarno za življenje ali delovanje telesa (lahko ogroža vitalne organe ali čutila, kot so vid ali sluh),
- je hemangiom ulceriran in boleč in/ali se ne odziva na enostavne ukrepe pri oskrbi rane,
- obstaja tveganje za trajne brazgotine ali izmaličenje.

2 Kaj morate vedeti, preden vaš otrok prejme zdravilo HEMANGIOL

Ne uporabljajte zdravila HEMANGIOL

Če je/ima vaš otrok:

- prezgodaj rojen in njegova starost še ni dosegla popravljene starosti 5 tednov (popravljen starost je tista, kolikor bi bil star dojenček, če bi bil rojen na predviden datum poroda).
- alergičen na propranolol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Alergijska reakcija lahko vključuje izpuščaje, srbenje ali oteženo dihanje.
- astmo ali je imel v preteklosti težave z dihanjem.

- počasen srčni utrip za svojo starost. Posvetujte se z zdravnikom, če niste prepričani.
- srčne težave (npr. motnje srčnega ritma in srčno popuščanje).
- zelo nizek krvni tlak.
- težave s krvnim obtokom, zaradi katerih postanejo prsti na nogah in rokah otrpli in bleedi.
- nagnjen k nizkim ravnem sladkorja v krvi.
- visok krvni tlak, ki ga povzroča tumor nadledvične žleze. To se imenuje »feokromocitom«.

Če vašega otroka dojite in če jemljete zdravila, ki se ne smejo uporabljati sočasno z zdravilom HEMANGIOL (glejte »Če otroka dojite« in »Druga zdravila in zdravilo HEMANGIOL«), mu **ne dajajte** tega zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden daste vašemu otroku zdravilo HEMANGIOL, povejte zdravniku:

- če ima vaš otrok težave z jetri ali ledvicami. V primeru motenj delovanja jeter ali ledvic to zdravilo ne bo priporočeno.
- če je imel otrok že kakšno alergijsko reakcijo. Alergijska reakcija lahko vključuje izpuščaje, srbenje ali oteženo dihanje.
- če ima otrok psoriazo (luskavico - kožna bolezen, pri kateri nastajajo rdeče, suhe ploščice zadebeljene kože), saj to zdravilo poslabša simptome te bolezni.
- če ima otrok sladkorno bolezen: v tem primeru je treba otroku pogosteje meriti raven sladkorja v krvi.
- če ima vaš otrok sindrom PHACE (bolezen, ki vključuje hemangiom in žilne nepravilnosti, vključno s cerebralnimi krvnimi žilami), saj lahko to zdravilo poveča tveganje možganske kapi.

Pomembni znaki, na katere morate biti pozorni po dajanju zdravila HEMANGIOL

Tveganje za hipotenzijo in bradikardijo (počasen srčni utrip)

Zdravilo HEMANGIOL lahko zniža krvni tlak (hipotenzija) in srčni utrip (bradikardija). Zaradi tega bodo pri vašem otroku izvajali klinični nadzor in pozorno spremljali srčni utrip 2 uri po prvem odmerku in po povečanju odmerka. Nato bo zdravnik med zdravljenjem redno pregledoval vašega otroka.

Takoj pokličite zdravnika, če pri otroku med uporabo zdravila HEMANGIOL opazite kakršne koli znake, npr. utrujenost, hladnost, bledico, modrikasto kožo ali nezavest.

Tveganje za hipoglikemijo

Zdravilo lahko zakrije opozorilne znake hipoglikemije (znana tudi kot nizka raven sladkorja v krvi), zlasti če dojenček ne je, če bruha ali v primeru prevelikega odmerka. Ti znaki so lahko:

- manjši: bledica, utrujenost, potenje, tresenje, palpitacije (razbijanje srca), tesnoba, lakota, težave pri prebujanju.
- večji: čezmerno spanje, težave pri odzivnosti, slaba ješčost, padec telesne temperature, krči, kratki premori med dihanjem, izguba zavesti.

Da bi preprečili tveganje za hipoglikemijo, morate otroka med zdravljenjem redno hraniti. Če otrok ne je, zboli za dodatno boleznijo ali bruha, priporočamo, da preskočite odmere. OTROKU NE DAJAJTE ZDRAVILA HEMANGIOL, DOKLER NI ZNOVA USTREZNO NAHRANJEN.

Če ima otrok med jemanjem zdravila HEMANGIOL kakršne koli znake hipoglikemije, mu dajte, če je mogoče, peroralno tekočino, ki vsebuje sladkor, in če simptomi ne izginejo, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

Tveganje za bronhospazem

Prenehajte z zdravljenjem in takoj obvestite zdravnika, če po uporabi zdravila HEMANGIOL pri otroku opazite naslednje simptome, ki kažejo na bronhospazem (začasna zožitev sapnic, ki povzroča oteženo dihanje): kašelj, hitro ali oteženo dihanje ali piskanje v pljučih, lahko (ne pa nujno) v povezavi z modrikasto kožo.

Tveganje za hiperkaliemijo

Zdravilo HEMANGIOL lahko poveča raven kalija v krvi (hiperkaliemija) v primeru velikega ulceriranega hemangioma. V tem primeru je treba otroku meriti raven kalija v krvi.

Če mora otrok prejeti splošno anestezijo

Povejte svojemu zdravniku, da otrok jemlje zdravilo HEMANGIOL. To storite zaradi tega, ker lahko pride do nizkega krvnega tlaka, če otrok prejme določene anestetike med jemanjem tega zdravila (glejte »Druga zdravila in zdravilo HEMANGIOL«). Zdravilo HEMANGIOL bo morda potrebno prenehati dajati vsaj 48 h pred anestezijo.

Če otroka dojite

- Pred dajanjem zdravila to povejte zdravniku.
- Zdravila ne dajajte otroku, če jemljete zdravila, ki se ne smejo uporabljati sočasno z zdravilom HEMANGIOL (glejte »Druga zdravila in zdravilo HEMANGIOL«).

Druga zdravila in zdravilo HEMANGIOL

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če dajete, ste pred kratkim dajali ali pa boste morda začeli dajati otroku kakršna koli druga zdravila. To pa zaradi tega, ker lahko zdravilo HEMANGIOL spremeni način učinkovanja drugih zdravil, nekatera zdravila pa lahko učinkujejo na delovanje zdravila HEMANGIOL.
- Poleg tega je pomembno, če dojite otroka, da poveste zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, katera zdravila jemljete sami, saj lahko preidejo v vaše mleko in motijo zdravljenje vašega otroka. Zdravnik vam bo svetoval, ali morate prekiniti dojenje ali ne.

Zlasti povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete vi (v primeru dojenja) ali vaš otrok:

- zdravila za sladkorno bolezen,
- zdravila za težave s srcem in ožiljem, npr. neenakomeren utrip srca, bolečine v prsnem košu ali angina pectoris, visok krvni tlak, srčno popuščanje,
- zdravila za zdravljenje tesnobe in depresije ter resnejše težave z duševnim zdravjem in epilepsijo
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze,
- zdravila za lajšanje bolečin in vnetja,
- zdravila, ki se uporabljajo za znižanje ravni maščob v krvi,
- zdravila, ki se uporabljajo za anestezijo.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

3 Kako uporabljati zdravilo HEMANGIOL

Z zdravljenjem vašega otroka je začel zdravnik, ki je strokovnjak za diagnosticiranje, zdravljenje in ravnanje z infantilnim hemangiomom.

Zdravilo vedno dajajte otroku natančno tako, kot vam je povedal zdravnik ali farmacevt. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Nikoli sami ne računajte ali spreminjajte odmerka, ki ga dajete otroku. Vsako povečanje ali prilagoditev odmerka na dojenčkovo težo mora izvesti zdravnik.

Odmerek

- Odmerek temelji na dojenčkovi teži.
- Začetni odmerek je 1 mg/kg/dan, razdeljen na dva odmerka (0,5 mg/kg, enega zjutraj in drugega pozno popoldan), med obema vnosa pa mora miniti vsaj 9 ur.
- Priporočeni odmerek je 3 mg/kg/dan v dveh odmerkih po 1,5 mg/kg, ki ga dosežete postopno s tedenskimi povečanji pod zdravniškim nadzorom (prvi teden 1 mg/kg/dan, nato drugi teden 2 mg/kg/dan in do konca zdravljenja 3 mg/kg/dan).

Kako dajati zdravilo HEMANGIOL otroku

- Zdravilo je treba dati med obrokom ali takoj po njem.
- Odmerek je vedno treba izmeriti s peroralno brizgo, ki je priložena steklenici z zdravilom.
- Zdravilo HEMANGIOL dajte neposredno v otrokova usta z uporabo peroralne brizge, ki je priložena steklenici. Po potrebi lahko zdravilo razredčite z majhno količino mleka in starosti prilagojenega jabolčnega in/ali pomarančnega sadnega soka in ga dajte otroku prek otroške stekleničke. Ne vlivajte zdravila v polno stekleničko mleka ali soka.
Za otroke, ki tehtajo do 5 kg, lahko odmerek zmešate z eno čajno žličko mleka (približno 5 ml).
Za otroke, ki tehtajo več kot 5 kg, lahko odmerek zmešate z jedilno žlico mleka ali sadnega soka (približno 15 ml).
Mešanico porabite v 2 urah po pripravi.
- Redno hranite otroka, da preprečite predolg post.
- Če otrok ne je ali če bruha, priporočamo, da preskočite odmerek.
- Če otrok izpljune odmerek oz. niste prepričani, ali je prejel celotno zdravilo, mu ne dajte drugega odmerka, ampak počakajte na naslednji načrtovani odmerek.
- Zdravilo HEMANGIOL in hrano mora dati ista oseba, da se prepreči tveganje hipoglikemije. Če je vključenih več ljudi, je dobra komunikacija bistvenega pomena, da se zagotovi varnost vašega otroka.

Navodila za uporabo:

• 1. korak: Odstranite predmete iz škatle

Škatla vsebuje naslednje predmete, ki jih boste potrebovali za dajanje zdravila:

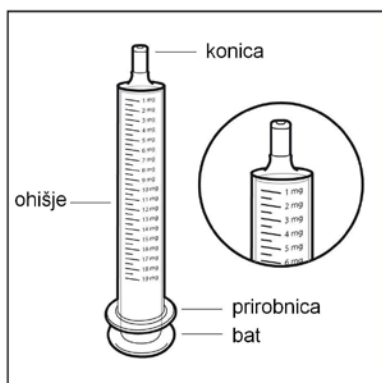
- steklenica, ki vsebuje 120 ml peroralne raztopine propranolola
- peroralna brizga, umerjena v mg, priložena zdravilu

Vzemite steklenico in peroralno brizgo iz škatle in vzemite brizgo iz plastične vrečke.



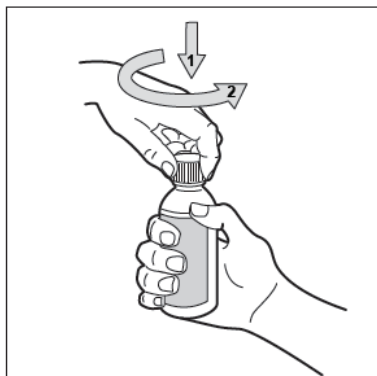
• 2. korak: Preverite odmerek

Preverite odmerek zdravila HEMANGIOL v miligramih (mg), kot je predpisal zdravnik. Najdite to številko na peroralni brizgi.



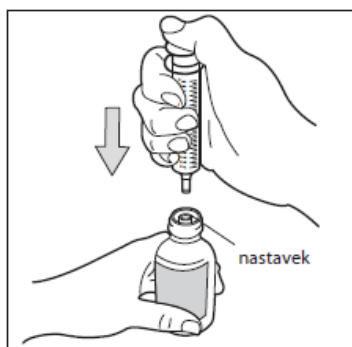
- **3. korak: Odprite steklenico**

Steklenica je opremljena s posebnim pokrovčkom, da je otroci ne morejo odpreti. Tako jo odprete: potisnite plastični pokrovček navzdol, medtem pa ga obrnite v nasprotni smeri urnega kazalca (v levo). Ne tresite steklenice pred uporabo.



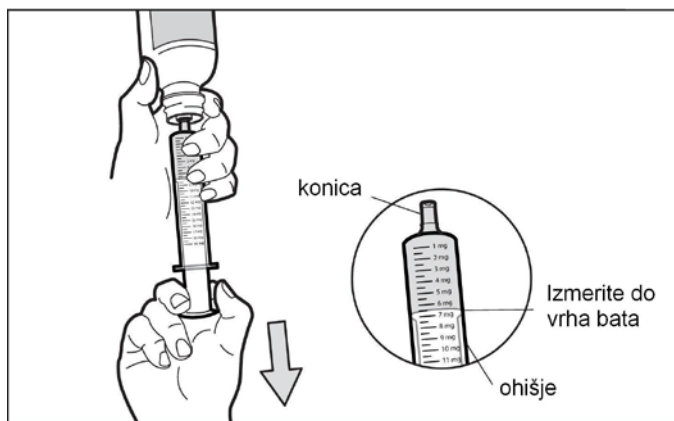
- **4. korak: Vstavljanje brizge**

Vstavite konico peroralne brizge v pokonci postavljeno steklenico in potisnite bat do konca navzdol. Ne odstranjujte nastavka za brizgo z vratu steklenice. Za merjenje in dajanje odmerka uporabljajte le peroralno brizgo, ki je priložena zdravilu. Ne uporabljajte žlice ali kakršne koli druge priprave za odmerjanje.



- **5. korak: Odvzemanje odmerka**

Z nastavljeno peroralno brizgo obrnite steklenico na glavo. Povlecite bat brizge do številke v mg, ki jih potrebujete.



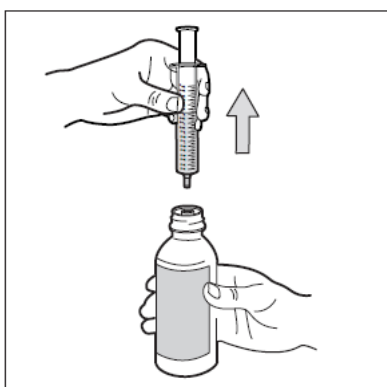
- **6. korak: Preverjanje zračnih mehurčkov**

Če v brizgi vidite zračne mehurčke, držite brizgo pokonci, potisnite bat navzgor toliko, da v celoti odstranite vse večje zračne mehurčke in popravite odmerek, ki ga je predpisal zdravnik.



- **7. korak Odstranjevanje brizge**

Steklenico obrnite v pokončen položaj in v celoti odstranite brizgo iz steklenice. Bodite previdni, da pri tem ne potisnete bata v brizgo.



- **8. korak Zaprite steklenico.**

Namestite plastični pokrovček na steklenico, tako da ga zavrtite v smeri urnega kazalca (v desno).

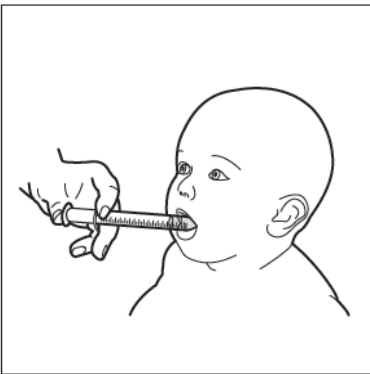


- **9. korak Dajanje zdravila HEMANGIOL otroku**

Vstavite brizgo v dojenčkova usta in jo pritisnite ob notranji del lica.

Zdaj lahko počasi brizgate zdravilo HEMANGIOL iz brizge neposredno v dojenčkova usta.

Takoj po dajanju otroka ne polagajte v ležeči položaj.



- **10. korak: Očistite brizgo.**

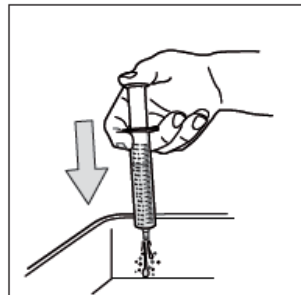
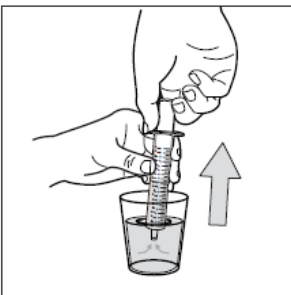
Brizge ne razstavljajte. Po vsaki uporabi izperite prazno brizgo v kozarcu čiste vode:

1- Vzemite kozarec s čisto vodo

2- Povlecite bat

3- Odstranite vodo v umivalnik

4- **3-krat ponovite ta postopek čiščenja.**



Za čiščenje ne uporabljajte izdelkov na osnovi mila ali alkohola. Zunanost obrišite do suhega.

Ne vstavljajte brizge v sterilizator ali pomivalni stroj.

Steklenico in brizgo skupaj shranite do naslednje uporabe v škatlo in na varno mesto, kjer je otrok ne more videti ali doseči. Odvrzite brizgo, potem ko izpraznite steklenico.

Če ste otroku dali večji odmerek zdravila HEMANGIOL, kot bi smeli

Če ste otroku dali večji odmerek zdravila HEMANGIOL, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili dati otroku zdravilo HEMANGIOL

Ne dajajte dvojnega odmerka, če ste pozabili dati prejšnji odmerek. Nadaljujte z zdravljenjem z običajno pogostostjo: en odmerek zjutraj in drugega pozno popoldan.

Če ste prenehali dajati otroku zdravilo HEMANGIOL

Zdravilo HEMANGIOL lahko prenehate dajati takoj po končanem zdravljenju.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4 Možni neželeni učinki

Po dajanju zdravila HEMANGIOL je treba biti pozoren na pomembne opozorilne znake morebitnih neželenih učinkov, npr. nizek krvni tlak, nizek srčni utrip, nizko raven sladkorja v krvi in bronhospazem. Glejte poglavje 2 tega navodila za uporabo.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- bronhitis (vnetje sapnic (bronhijev)),
- motnje spanja (nespečnost, slaba kakovost spanja in težave pri prebujanju),
- driska in bruhanje.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri 1 od 10 bolnikov)

- bronhospazem (težave z dihanjem),
- bronhiolitis (vnetje malih dihalnih poti (bronhiolov) s težavami z dihanjem in piskanjem v prsih, povezan s kašljem in z vročino),
- znižan krvni tlak,
- zmanjšan tek,
- agitacija, nočne more, razdražljivost,
- zaspanost,
- hladne okončine,
- zaprtje, bolečine v trebuhu,
- eritem (rdečica kože).

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov)

- motnje prevodnosti srca ali srčnega ritma (počasen ali neenakomeren srčni utrip),
- koprivnica (alergijska reakcija kože), alopecija (izguba las),
- znižana raven sladkorja v krvi,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Pogostost naslednjih neželenih učinkov ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti)

- krči, povezani s hipoglikemijo (neobičajno nizke revni sladkorja v krvi),
- bradikardija (neobičajno počasen srčni utrip),
- nizek krvni tlak
- zelo nizke ravni belih krvnih celic, ki se borijo z okužbo,
- težave s krvnim obtokom, zaradi katerih postanejo prsti na nogah in rokah otrpli in bledi,
- povišana raven kalija v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri vašem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5 Shranjevanje zdravila HEMANGIOL

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravilo ne sme zmrzniti. Steklenico shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Steklenico in brizgo shranite v škatli do naslednje uporabe.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na steklenici. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po prvem odprtju je treba zdravilo uporabiti v roku 2 mesecev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo HEMANGIOL

- Zdravilna učinkovina je propranolol. En ml vsebuje 4,28 mg propranololijevega klorida, kar je enakovredno 3,75 mg/ml propranolola.
- Druge sestavine zdravila so hidroksetilceluloza, natrijev saharin, aroma jagode (vsebuje propilenglikol), aroma vanilje (vsebuje propilenglikol), citronska kislina monohidrat, prečiščena voda.

Izgled zdravila HEMANGIOL in vsebina pakiranja

- Zdravilo HEMANGIOL je prozorna, brezbarvna do rahlo rumena peroralna raztopina s sadnim vonjem.
- Dobavljena je v 120-ml rjavorumeni steklenici s pokrovčkom, ki ga otroci ne morejo odpreti. Škatlica z eno steklenico.
- Peroralna polipropilenska brizga, umerjena v mg propranolola je priložena vsaki steklenici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetniki dovoljenja za promet

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 Place Abel Gance

92100 BOULOGNE

FRANCIJA

Izdelovalec
FARMEA
10 rue Bouché Thomas
ZAC Sud d'Orgemont
49000 ANGERS
FRANCIJA

Ali

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

Ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.