

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HEMANGIOL 3,75 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje propranololum 3,75 mg, což odpovídá propranololi hydrochloridum 4,28 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 2,60 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý perorální roztok s ovocnou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek HEMANGIOL je indikován k léčbě proliferujícího infantilního hemangiomu vyžadujícího systémovou terapii:

- hemangiomu ohrožujícího život nebo funkčnost,
- exulcerovaného hemangiomu s bolestivostí a/nebo nereagujícího na jednoduchá opatření k ošetření ran,
- hemangiomu s rizikem trvalých jizev nebo znetvoření.

Léčbu je nutno zahájit u kojenců od 5 týdnů do 5 měsíců věku (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem HEMANGIOL mají zavádět lékaři, kteří mají zkušenost s diagnostikováním, léčbou a sledováním infantilního hemangiomu, v kontrolovaném klinickém prostředí, kde jsou k dispozici adekvátní prostředky k řešení nežádoucích účinků, včetně situací vyžadujících naléhavá opatření.

Dávkování

Dávkování je vyjádřeno v propranololové bázi.

Doporučená zahajovací dávka je 1 mg/kg/den, rozdělená do dvou samostatných dávek po 0,5 mg/kg.

Doporučuje se zvyšovat dávku až na terapeutickou dávku pod lékařským dohledem takto: 1 mg/kg/den po dobu 1 týdne, poté 2 mg/kg/den po dobu 1 týdne a posléze 3 mg/kg/den jako udržovací dávku.

Terapeutická dávka je 3 mg/kg/den, podávaná ve dvou samostatných dávkách po 1,5 mg/kg, jedné ráno a jedné pozdě odpoledne, s časovým intervalem nejméně 9 hodin mezi dvěma podáními. Léčivý přípravek HEMANGIOL je nutno podat během nebo bezprostředně po krmení, aby se předešlo riziku hypoglykemie. Pokud dítě dostatečně nejí nebo zvrací, doporučuje se dávku vynechat.

Pokud dítě dávku vyplivne nebo nepožije všechen lék, nemá být podána před následující plánovanou dávkou žádná další dávka.

Během titrační fáze musí každé zvýšení dávky řídit a sledovat lékař za stejných podmínek jako při podávání úvodní dávky. Po titrační fázi bude lékař dávku upravovat podle změn tělesné hmotnosti dítěte.

Klinické monitorování stavu dítěte a úpravu dávky je nutno provádět nejméně jednou měsíčně.

Délka trvání léčby:

Přípravek HEMANGIOL je nutno podávat po dobu 6 měsíců.

Ukončení léčby nevyžaduje postupné snižování dávky.

U menší části pacientů, u nichž se po ukončení léčby znovu objeví symptomy, lze znovu zahájit léčbu za stejných podmínek s uspokojivou odezvou.

Pediatrická populace

V důsledku absence údajů o klinické účinnosti a bezpečnosti nesmí být přípravek HEMANGIOL podáván kojencům mladším 5 týdnů.

Údaje o klinické účinnosti a bezpečnosti zjištěné z klinických hodnocení přípravku HEMANGIOL, které jsou nutné k tomu, aby bylo možno doporučit zahájení jeho podávání kojencům a dětem starším 5 měsíců, nejsou k dispozici.

Kojenci s poruchou funkce jater nebo ledvin

Jelikož nejsou k dispozici údaje, nedoporučuje se podávat přípravek kojencům s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek HEMANGIOL se má podávat přímo do úst dítěte pomocí stříkačky pro perorální podání se stupnicí, kalibrovanou na mg propranololové báze, dodávanou spolu s lahvičkou perorálního roztoku (viz návod k použití v bodu 3 příbalové informace pro pacienty).

Lahvičku před podáváním neprotřepávejte.

Je-li to nezbytné, lze léčivý přípravek rozpustit v malém množství kojeneckého mléka nebo jablečné a/nebo pomerančové šťávy podle věku dítěte. Léčivý přípravek se nemá dávat do plné láhve.

Léčivý přípravek lze smíchat s jednou čajovou lžičkou (cca 5 ml) mléka určeného pro děti s tělesnou hmotností do 5 kg nebo s jednou polévkovou lžící (cca 15 ml) mléka nebo ovocné šťávy pro děti s tělesnou hmotností nad 5 kg a podat v kojenecké láhvi. Směs se musí podat do 2 hodin.

Přípravek HEMANGIOL a krmení musí podávat stejná osoba, aby se zabránilo riziku hypoglykemie. Pokud je zapojeno více osob, dobrá komunikace je zásadní pro zajištění bezpečnosti dítěte.

4.3 Kontraindikace

- Předčasně narozené děti, které nedosáhly korigovaného věku 5 týdnů (korigovaný věk se vypočte odečtením počtu týdnů prematurity od skutečného věku)
- Kojené děti, pokud je matka léčena léčivými přípravky kontraindikovanými pro propranolol
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Astma nebo bronchospasmus v anamnéze
- Atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně
- Onemocnění sinusového uzlu (včetně sinoatriální blokády)
- Bradykardie nižší než tyto hodnoty:

Věk	0-3 měsíce	3-6 měsíců	6-12 měsíců
Srdeční tep (úderů/min)	100	90	80

- Krevní tlak nižší než tyto hodnoty:

Věk	0-3 měsíce	3-6 měsíců	6-12 měsíců
Krevní tlak (mm/Hg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogenní šok
- Selhání srdce, které není zvládnuto léčbou
- Prinzmetalova angina
- Závažné poruchy periferní arteriální cirkulace (Raynaudův fenomén)
- Kojenci náchylní k hypoglykémii
- Feochromocytom

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zahájení léčby

Před zahájením léčby propranololem je nutno provést screening rizik souvisejících s užíváním propranololu. Je nutno analyzovat anamnézu a provést komplexní klinické vyšetření, včetně vyšetření srdeční frekvence a auskultace srdce a plic.

V případě podezření na srdeční abnormalitu je nutno vyhledat před zahájením léčby poradu odborného lékaře k určení veškerých skrytých kontraindikací.

V případě akutní bronchopulmonální abnormality je nutno zahájení léčby odložit.

Hypoglykemie

Propranolol zabraňuje odpovědi endogenních katecholaminů na hypoglykémii. Maskuje adrenergní varovné příznaky hypoglykemie, zejména tachykardii, třes, úzkost a hlad. Může zhoršit hypoglykémii u dětí, zejména v období lačnění (např. při obtížích s příjmem potravy ústy, při infekci, zvracení), v případě zvýšené potřeby glukózy (chlad, stres, infekce) nebo v případě předávkování. Epizody hypoglykemie spojené s užíváním propranololu se mohou ve výjimečných případech projevit jako záchvaty křečí a/nebo kóma. Pokud se objeví klinické známky hypoglykemie, je nutno dát dítěti pít cukrový roztok a dočasně zastavit léčbu. Dítě je nutno náležitě monitorovat, dokud symptomy nezmizí.

Při předepsání přípravku má lékař informovat pečující osoby/rodiče o riziku závažné hypoglykemie, které trvá a je stejně významné po celou dobu léčby; rovněž má zdůraznit, že je nezbytné dodržovat doporučené dávkování (viz bod 4.2).

Pečující osoby je zapotřebí instruovat, jak mají rozpoznat klinické příznaky hypoglykemie, aby bylo možné:

- ihned léčit hypoglykemický stav a předejít tak život ohrožujícím situacím,
- kontaktovat lékaře nebo jet přímo do nemocnice,
- přerušit léčbu.

U dětí s diabetem je nutno zvýšit frekvenci monitorování glukózy v krvi s následnou kontrolou u endokrinologa.

Respirační poruchy

V případě infekce dolních cest dýchacích provázené dušností a sípáním je nutno léčbu dočasně přerušit. Lze podávat beta-2-agonisty a inhalační kortikosteroidy. O opětovném podávání propranololu lze uvažovat, až se dítě plně uzdraví, v případě opakování je nutno léčbu trvale ukončit.

V případě izolovaného bronchospasmu je nezbytné léčbu trvale ukončit.

Kardiovaskulární poruchy

Propranolol může v důsledku svého farmakologického účinku způsobovat nebo zhoršovat bradykardii nebo abnormality krevního tlaku. Bradykardie musí být diagnostikována při zpomalení srdečního tepu o více než 30 tepů za minutu v porovnání s výchozí hodnotou. Bradykardie je definována jako srdeční frekvence nižší než tyto hodnoty:

Věk	0 – 3 měsíce	3 – 6 měsíců	6 – 12 měsíců
Srdeční frekvence (počet tepů/min)	100	90	80

Po prvním podání a po každém zvýšení dávky je nutné klinické sledování včetně monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence alespoň jednou za hodinu nejméně po dobu 2 hodin. V případě symptomatické bradykardie nebo bradykardie nižší než 80 tepů za minutu je nutné se okamžitě poradit se specializovaným lékařem.

Pokud se kdykoli během léčby objeví závažná a/nebo symptomatická bradykardie nebo hypotenze, je nutno léčbu přerušit a vyhledat poradu specializovaného lékaře.

Srdeční selhání

Stimulace sympatiku může být nepostradatelnou součástí léčby podporující cirkulační funkce u pacientů s kongestivním srdečním selháním a její inhibice beta-blokádou může přivodit závažnější selhání. Děti se selháním srdce mají být léčeny pod vedením kardiologa.

Syndrom PHACE

Jsou k dispozici jen velmi omezené údaje o bezpečnosti propranololu u pacientů se syndromem PHACE. Propranolol může zvýšit riziko cévní mozkové příhody u pacientů se syndromem PHACE se závažnými cerebrovaskulárními anomáliemi, k níž dojde poklesem krevního tlaku a snížením průtoku okludovanými, úzkými nebo stenotickými cévami.

Kojenci s rozsáhlým obličejovým infantilním hemangiomem musí být důkladně vyšetřeni z hlediska potenciální arteriopatie související se syndromem PHACE, a to pomocí magnetické rezonanční angiografie hlavy a krku a zobrazení srdce včetně aortálního oblouku před zahájením léčby propranololem.

Je nutné vyhledat odbornou konzultaci.

Kojení

Propranolol prochází do mateřského mléka. Matky léčené propranololem, které kojí své děti, musí informovat svého ošetřujícího lékaře.

Selhání jater nebo ledvin

Propranolol je metabolizován v játrech a vylučován ledvinami. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici údaje při užití u dětí z této skupiny, není propranolol doporučován při poruše funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.2).

Hypersenzitivita

U pacientů s pravděpodobností závažné anafylaktické reakce bez ohledu na její původ, zejména na jódované kontrastní látky, může léčba beta-blokátory vést ke zhoršení reakce a k rezistenci na její léčbu obvyklými dávkami adrenalinu. U dětí s rizikem vzniku anafylaxe musí být zhodnocen přínos a riziko léčivého přípravku.

Celková anestezie

Beta-blokátory budou mít za následek oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze.

Anesteziologa je nutno upozornit na fakt, že pacient je léčen beta-blokátory.

Je-li u pacienta plánován chirurgický zákrok, musí být léčba beta-blokátory přerušena alespoň 48 hodin před zákrokem.

Hyperkalemie

U pacientů s rozsáhlým exulcerovaným hemangiomem byly hlášeny případy hyperkalemie. U těchto pacientů je nutno monitorovat elektrolyty.

Psoriáza

U pacientů trpících psoriázou bylo hlášeno zhoršení onemocnění při léčbě beta-blokátory. Proto je nutno pečlivě zvážit potřebu léčby.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,08 mg propylenglykolu/kg/den. Pokud je Vaše dítě mladší než 4 týdny, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, a to zejména pokud používá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jelikož neexistují specifické studie u dětí, jsou interakce s jinými léčivými přípravky známy pouze u dospělých. V případě kombinací je nutno zvažovat dvě následující situace (které se navzájem nevylučují):

- kojenci, kterým je podáván jakýkoli jiný léčivý přípravek, zejména ty, které jsou uvedeny dále
- kojenci kojení matkami, které užívají jakýkoli jiný léčivý přípravek, zejména ty, které jsou uvedeny dále. V takovém případě je nutno prodiskutovat potřebu zastavit kojení.

Jakákoli zhoršená tolerance propranololu vyžaduje pečlivý klinický dohled.

Současné užívání se nedoporučuje

Blokátory kalciových kanálů vyvolávající bradykardii (diltiazem, verapamil, bepridil)

Společné podávání s propranololem může způsobit poruchu srdeční automacie (excesivní bradykardii, sinusovou zástavu), poruchy sinoatriálního a atrioventrikulárního vedení a zvýšené riziko ventrikulárních arytmií (torsades de pointes) společně se selháním srdce.

Tuto kombinaci lze podávat pouze pod pečlivým klinickým a EKG dohledem, zejména při zahájení léčby.

Interakce vyžadující obezřetnost při používání

Kardiovaskulární léčivé přípravky

Antiarytmika

- Propafenon má negativní inotropní a beta-blokující vlastnosti, které mohou působit aditivně k vlastnostem propranololu.
- Metabolismus propranololu je tlumen současným podáváním chinidinu, které vede k dvoj až trojnásobnému zvýšení koncentrace v krvi a k vyšším stupňům klinické beta-blokády.
- Amiodaron je antiarytmický přípravek s negativně chronotropními vlastnostmi, které mohou působit aditivně k vlastnostem pozorovaným u β -blokátorů, jako je propranolol. V důsledku potlačení sympatického kompenzačního mechanismu lze očekávat poruchy srdeční automacie a vedení vzruchu.
- Metabolismus intravenózně podaného lidokainu je tlumen současným podáváním propranololu, což má za následek 25% zvýšení koncentrace lidokainu. Po současném podání propranololu byla hlášena toxicita lidokainu (neurologické a srdeční nežádoucí příhody).

Digitalisové glykosidy

Digitalisové glykosidy i beta-blokátory zpomalují atrioventrikulární vedení vzruchu a zpomalují srdeční frekvenci. Současné užívání může zvyšovat riziko bradykardie. Je nutné se poradit s kardiologem.

Dihydropyridiny

Je nutno postupovat obezřetně v případě, kdy je pacientům užívajícím beta-blokátory podáván dihydropyridin. Oba přípravky mohou vyvolat v důsledku aditivních inotropních účinků hypotenzi a/nebo selhání srdce u pacientů, jejichž srdeční funkce je částečně kontrolována. Současné užívání při nadměrné distální vasodilataci může snížit reflexní odezvu sympatiku.

Antihypertenziva (inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotensinu II, diuretika, alfa-blokátory bez ohledu na indikaci, centrálně působící antihypertenziva, reserpin apod.)

Léky snižující arteriální tlak podávané v kombinaci s beta-blokátory mohou způsobovat nebo zvyšovat hypotenzi, zvláště ortostatickou. Co se týče *centrálně působících antihypertenziv*, mohou beta-blokátory zhoršovat rebound hypertenzi po náhlém vysazení klonidinu. Léčbu propranololem je nutno zastavit několik dní před vysazením klonidinu.

Nekardiovaskulární léčivé přípravky

Kortikosteroidy

Pacienti s infantilním hemangiomem mohou být vystaveni zvýšenému riziku, pokud byli nebo pokud jsou současně léčeni kortikosteroidy, protože adrenální suprese může způsobit ztrátu protiregulační odpovědi kortizolu a zvýšit riziko hypoglykemie. To platí také u dětí kojících matkami léčenými vysokými dávkami nebo dlouhodobě kortikosteroidy (viz část 4.4 týkající se hypoglykemie).

Nesteroidní protizánětlivá léčiva

Bylo hlášeno, že nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) tlumí antihypertenzní účinek beta-blokátorů.

Léky vyvolávající ortostatickou hypotenzi

Léky, které vyvolávají ortostatickou hypotenzi (deriváty nitrátů, inhibitory fosfodiesterázy typu 5, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, dopaminergní agonisté, levodopa, amifostin, baklofen...) mohou mít aditivní účinky k účinkům beta-blokátorů. Je nutné se poradit s kardiologem.

Induktory enzymů

Společné podávání propranololu s induktory enzymů, například s rifampicinem nebo fenobarbitalem, může snižovat krevní hladiny propranololu.

Antidiabetika

Všechny beta-blokátory mohou maskovat některé symptomy hypoglykemie: palpitace a tachykardii. Užívání propranololu spolu s antidiabetiky u pacientů s diabetem vyžaduje obezřetnost, protože může prodlužovat odpověď na inzulín. V takovém případě informujte ošetřujícího lékaře a zvyšte sledování hladin krevního cukru, zejména při zahájení léčby.

Hypolipidemika

Současné podávání kolestyraminu nebo kolestipolu s propranololem vedlo až k 50% poklesu koncentrací propranololu.

Halogenovaná anestetika

Mohou při užívání s propranololem snižovat kontraktilitu myokardu a vaskulární kompenzaci. Beta-mimetika mohou být používána jako látky působící proti beta-blokádě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Není relevantní.

Kojení:

Kojící matky: viz bod 4.4 a bod 4.5.

Fertilita:

I když byly publikovány určité reverzibilní účinky na samčí a samičí fertilitu u dospělých potkanů, jimž byly podávány vysoké dávky propranololu, studie provedená na juvenilních zvířatech neprokázala žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických hodnocení proliferujícího infantilního hemangiomu u kojenců léčených přípravkem HEMANGIOL byly poruchy spánku (16,7 %), zhoršení infekcí dýchacího ústrojí, jako je bronchitida a bronchiolitida spojená s kašlem a horečkou, průjem (16,5 %) a zvracení (11,5 %).

Nežádoucí účinky hlášené celosvětově v rámci programu „compassionate use“ a v literatuře se týkaly hypoglykemie (a souvisejících příhod, jako je hypoglykemický záchvat) a zhoršení infekcí dýchacího ústrojí s dechovou tísní.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na velikost dávky a délku léčby ve třech klinických studiích se 435 pacienty léčenými přípravkem HEMANGIOL v dávce 1 mg/kg/den nebo 3 mg/kg/den po dobu nejdéle 6 měsíců.

Frekvence je stanovena podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo

(z dostupných údajů nelze určit). S ohledem na velikost databáze klinického hodnocení nejsou zastoupené kategorie frekvencí „vzácné“ a „velmi vzácné“.

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti.

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace	Bronchitida	Bronchiolitida		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku	Neklid, noční můry Iritabilita		
Poruchy nervového systému		Somnolence		Záchvaty křečí při hypoglykemii
Srdeční poruchy			AV blokáda	Bradykardie
Cévní poruchy		Chlad periferních částí těla		Hypotenze Vazokonstrikce Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení	Zácpa Bolest břicha		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Erytém Plenková dermatitida	Urtikarie Alopecie	Psoriaziformní dermatitida
Vyšetření		Snížený krevní tlak	Snížená hladina glukózy v krvi Pokles srdeční frekvence Neutropenie	Agranulocytóza Hyperkalemie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Co se týče infekcí dolních cest dýchacích, jako je bronchitida nebo bronchiolitida, bylo u pacientů léčených přípravkem HEMANGIOL pozorováno zhoršení symptomů (včetně bronchospasmu) následkem bronchokonstrikčního účinku propranololu. Tyto účinky jen vzácně vedly k definitivnímu ukončení léčby (viz bod 4.4).

Poruchy spánku odpovídaly insomnii, špatné kvalitě spánku a hypersomnii. Ostatní poruchy centrálního nervového systému byly pozorovány hlavně v časných fázích léčby.

Průjem byl hlášen často a nebyl vždy spojován s infekčním gastrointestinálním onemocněním. Zdá se, že výskyt průjmu závisí na dávce mezi 1 až 3 mg/kg/den. Žádný z hlášených případů neměl závažnou intenzitu a nevedl k ukončení léčby.

Kardiovaskulární příhody hlášené během klinických studií byly asymptomatické. Během čtyřhodinového kardiovaskulárního monitorování v titračních dnech bylo po podání léčivé látky pozorováno zpomalení srdeční frekvence (o cca 7 tepů za minutu) a pokles systolického krevního tlaku (o méně než 3 mmHg). Jeden případ atrioventrikulární srdeční blokády druhého stupně u pacienta s preexistující poruchou vedení vzruchu vedl k definitivnímu ukončení léčby. V literatuře byly publikovány izolované případy symptomatické bradykardie a hypotenze.

Pokles krevního cukru pozorovaný v průběhu klinických studií byl asymptomatický. Několik případů hypoglykemie se souvisejícím hypoglykemickým záchvatem bylo však hlášeno během programu

„compassionate use“ a publikováno v literatuře, zejména v případě vynechání jídla při současně probíhajícím onemocnění (viz bod 4.4).

Riziko hypoglykemie může zvýšit současná léčba systémovými kortikosteroidy (viz bod 4.5).

Hyperkalemie byla hlášena v literatuře u několika málo pacientů s rozsáhlým exulcerovaným hemangiomelem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Toxicita beta-blokátorů navazuje na jejich léčebné účinky:

- Srdeční symptomy lehké až středně těžké otravy představuje zpomalená srdeční frekvence a hypotenze. U závažnější otravy se mohou objevit atrioventrikulární blokády, opoždování intraventrikulárního vedení a kongestivní srdeční selhání.
- Bronchospasmus se může objevit zejména u pacientů s astmatem.
- Může se objevit hypoglykemie a její příznaky (třes, tachykardie) mohou být maskovány jinými klinickými účinky toxicity beta-blokátorů.

Propranolol je vysoce rozpustný v tucích a může procházet hematoencefalickou bariérou a způsobovat křeče.

Podpůrná opatření a léčba:

Pacient musí být připojen k srdečnímu monitoru, je třeba sledovat vitální známky, duševní stav a hladinu glukózy v krvi. Je třeba podávat intravenózně tekutiny k léčbě hypotenze a atropin při bradykardii. Pokud pacient náležitě nereaguje na intravenózně podávané tekutiny, je nutno zvážit podání glukagonu a poté katecholaminů. Bronchospasmus lze léčit isoproterenolem a aminofylinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory, neselektivní, ATC kód: C07AA05

Mechanismus účinku

Potenciální mechanismus účinku propranololu na proliferující infantilní hemangiom popsáný v literatuře může zahrnovat různé mechanismy, které spolu úzce souvisí:

- lokální hemodynamický účinek (vazokonstrikce, která je klasickým důsledkem beta-adrenergní blokády a snížení perfuze lézí infantilního hemangiomu);
- antiangiogenní účinek (pokles proliferace vaskulárních endoteliálních buněk, snížení neovaskularizace a formování vaskulárních tubulů, snížení vylučování matrixové metaloproteinázy 9);
- účinek spouštějící apoptózu kapilárních endoteliálních buněk;
- omezení signální dráhy VEGF i bFGF a následně omezení angiogeneze/proliferace.

Farmakodynamické účinky

Propranolol je beta-blokátor charakterizovaný třemi farmakologickými vlastnostmi:

- absencí kardioselektivní beta-1-lytické aktivity,
- antiarytmickým účinkem,
- nepřítomností parciální agonistické aktivity (nebo vlastní sympatomimetické aktivity).

Klinická účinnost a bezpečnost týkající se pediatrické populace

Účinnost propranololu u kojenců (ve věku 5 týdnů až 5 měsíců při zahájení léčby) s proliferujícím infantilním hemangiomem vyžadujícím systémovou léčbu byla doložena ve fázi II/III pivotní randomizované, placebem kontrolované, multicentrické adaptivní studie s podáváním různých dávek s cílem porovnat čtyři režimy podávání propranololu (1 nebo 3 mg/kg/den po dobu 3 nebo 6 měsíců) s placebem (dvojitě zaslepená studie).

Léčba byla podávána 456 subjektům (401 z nich užívalo propranolol v dávce 1 nebo 3 mg/kg/den po dobu 3 nebo 6 měsíců; 55 z nich dostávalo placebo), včetně titrační fáze delší než 3 týdny. 70 % pacientů (71,3 % ženského pohlaví; 37 % ve věku 35-90 dní a 63 % ve věku 91-150 dní) mělo cílový hemangiom na hlavě a většina infantilních hemangiomů (89 %) byla lokalizována.

Úspěch léčby byl definován jako úplné nebo téměř úplné odléčení cílového hemangiomu, což bylo hodnoceno zaslepenými centralizovanými nezávislými posudky podle fotografií z 24. týdne při absenci předčasného ukončení léčby.

Režim podávání 3 mg/kg/den během 6 měsíců (zvolený na konci fáze II studie) dosáhl 60,4% úspěšnost v porovnání s 3,6% úspěšností placeba (hodnota $p < 0,0001$). U podskupin podle věku (35-90 dní/91-150 dní), pohlaví a umístění hemangiomu (hlava/tělo) nebyly identifikovány rozdíly v odpovědi na propranolol. Zlepšení hemangiomu bylo pozorováno po 5 týdnech léčby propranololem u 88 % pacientů. 11,4 % pacientů muselo být po přerušení léčby opětovně léčeno.

Z etických důvodů souvisejících s použitím placeba nebyl účinek demonstrován u pacientů s vysoce rizikovým hemangiomem. Doklady o účinnosti propranololu u pacientů s vysoce rizikovým hemangiomem jsou k dispozici v literatuře i ve specifickém programu „compassionate use“ s použitím přípravku HEMANGIOL.

Retrospektivní studie ukázala, že menší část pacientů (12 %) vyžadovala opětovné zahájení systémové léčby. Při zahájení léčby byla u většiny pacientů pozorována uspokojivá odezva.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

Absorpce a distribuce

Propranolol je po perorálním podání téměř úplně absorbován. Prochází však extenzivním first-pass metabolismem v játrech a v průměru pouze 25 % propranololu se dostává do systémové cirkulace. Maximální koncentrace v plazmě nastávají 1 až 4 hodiny po perorálním podání. Podávání potravin bohatých na bílkoviny zvyšuje biologickou dostupnost propranololu o zhruba 50 %, aniž by došlo ke změně času do dosažení maximální koncentrace.

Propranolol je substrátem pro intestinální efluxní transportér, P-glykoprotein (P-gp). Studie však naznačují, že P-gp neomezuje dávku pro intestinální absorpci propranololu v rámci obvyklého terapeutického rozpětí dávek.

Zhruba 90 % cirkulujícího propranololu je vázáno na plazmatické bílkoviny (albumin a kyselý alfa-1 glykoprotein). Distribuční objem propranololu činí zhruba 4 l/kg. Propranolol proniká hematoencefalickou bariérou a placentou a přechází do mateřského mléka.

Biotransformace a eliminace

Propranolol je metabolizován třemi primárními cestami: aromatická hydroxylace (hlavně 4-hydroxylace), N-dealkylace následovaná další oxidací vedlejšího řetězce a přímá glukuronidace. Procentní podíly těchto cest na celkovém metabolismu činí 42 %, 41 % a 17 % v uvedeném pořadí, avšak se značnou variabilitou u jednotlivých osob. Čtyři hlavní konečné metabolity jsou propranolol-glukuronid, kyselina naftyl-oxymlečná a kyselina glukuronová, sulfátové konjugáty 4-hydroxypropranololu. Studie *in vitro* naznačily, že do metabolismu propranololu jsou zapojeny CYP2D6 (aromatická hydroxylace), CYP1A2 (řetězová oxidace) a v menší míře CYP2C19.

U zdravých subjektů nebyl pozorován žádný rozdíl mezi silnými a slabými metabolizátory CYP2D6 stran perorální clearance nebo poločas eliminace.

Plazmatický poločas propranololu je 3 až 6 hodin. Méně než 1 % dávky je vylučováno v podobě nezměněné látky močí.

Pediatrická populace

Farmakokinetika opakovaného podávání přípravku HEMANGIOL v dávce 3 mg/kg/den rozdělené do 2 dávek byla zkoumána u 19 kojenců ve věku 35 až 150 dní při zahájení léčby. Farmakokinetické hodnocení bylo provedeno v ustáleném stavu, po 1 a 3 měsících léčby.

Propranolol byl rychle absorbován, maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo obvykle 2 hodiny po podání s odpovídající střední hodnotou cca 79 ng/ml bez ohledu na stáří kojence.

Průměrná hodnota zjevné perorální clearance činila 2,71 l/h/kg u kojenců ve věku 65 - 120 dní a 3,27 l/h/kg u kojenců ve věku 181 - 240 dní. Po korekci podle tělesné hmotnosti byly primární farmakokinetické parametry pro propranolol (např. plazmatická clearance) určené u kojenců podobné hodnotám zjištěným u dospělých, publikovaným v literatuře.

Byl kvantifikován metabolit 4-hydroxypropranololu a jeho expozice v plazmě činí méně než 7 % expozice mateřské látky.

Během této farmakokinetické studie, do níž byli zařazeni kojenci s hemangiomy ohrožujícími funkci, hemangiomy v určitých anatomických lokalitách, kde často zanechávají trvalé jizvy nebo deformity, velkými obličejovými hemangiomy, menšími hemangiomy na exponovaných místech, závažnými exulcerovanými hemangiomy a stopkatými hemangiomy, byla účinnost rovněž zkoumána jako druhotné hodnotící kritérium. Léčba propranololem vedla k rychlému zlepšení (během 7-14 dnů) u všech pacientů a odléčení cílového hemangiomu bylo pozorováno u 36,4 % pacientů do 3 měsíců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Propranolol je po podání akutní dávky u zvířat považován za mírně toxické léčivo s perorální LD50 cca 600 mg/kg. Hlavní účinky hlášené po opakovaném podání propranololu dospělým a juvenilním potkanům byly přechodné snížení tělesné hmotnosti a přírůstků tělesné hmotnosti spojené s přechodným snížením hmotnosti orgánů. Tyto účinky byly po ukončení léčby zcela reverzibilní.

Ve studiích výživového podávání, v němž byl myším a potkanům podáván propranolol-hydrochlorid až po dobu 18 měsíců v dávkách až 150 mg/kg/den, nebyla v souvislosti s podáváním této léčivé látky zaznamenána žádná tumorigeneze.

Přestože byly některé údaje dvoznačné, lze na základě veškerých dostupných údajů *in vitro* a *in vivo* dospět k závěru, že propranolol nemá genotoxický potenciál.

Propranolol podávaný do dělohy dospělých potkaních samic je silný protiimplantační činitel v dávce ≥ 4 mg na jedno zvíře, přičemž tyto účinky jsou reverzibilní. Opakované podávání propranololu dospělým potkaním samicům ve vysokých dávkách ($\geq 7,5$ mg/kg) vyvolávalo histopatologické léze varlat, nadvarlat a semenných váčků, pokles motility spermií, koncentrace buněk spermií, hladiny testosteronu v plazmě a značné zvýšení výskytu abnormalit hlaviček a bičíků spermií. Tyto účinky po ukončení léčby obecně zcela vymizely. Podobné výsledky byly získány po intratestikulárním podávání a při použití modelů *in vitro*. Avšak při studii prováděné na juvenilních zvířatech po celou dobu vývoje odpovídající kojeneckému věku, dětství a dospívání nebyl zjištěn žádný účinek na samčí a samičí fertilitu (viz bod 4.6).

Potenciální účinky propranololu na vývoj juvenilních potkanů byly posouzeny po každodenním perorálním podávání od 4. dne po narození (PND 4) do PND 21 v dávkách 0, 10, 20 nebo 40 mg/kg/den. Mortalita s neznámým (i když nepravděpodobným) vztahem k léčbě byla pozorována při dávce 40 mg/kg/den, což vedlo ke stanovení celkového NOAEL pro juvenilní toxicitu 20 mg/kg/den. Až do nejvyšší dávky 40 mg/kg/den nebyly zjištěny žádné účinky související s propranololem ani toxikologicky významné účinky na reprodukční vývoj, růst a neurologický vývoj, což vede k bezpečnostním limitům 1,2 u samic a 2,9 u samců, na základě průměrné expozice účinkům propranololu při PND 21.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Hyetelóza
- Dihydrát sodné soli sacharinu
- Jahodové aroma (obsahuje propylenglykol)
- Vanilkové aroma (obsahuje propylenglykol)
- Monohydrát kyseliny citrónové
- Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 3 roky.

Po prvním otevření: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Mezi jednotlivými podáváním uchovávejte lahvičku a stříkačku pro perorální podání v krabici.

6.5 Druh obalu a obsah balení

120 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla třídy III s polyethylenovou vložkou nízké hustoty a dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, dodáváno spolu s polypropylenovou stříkačkou pro perorální podání kalibrovanou v mg propranololové báze.

Velikost balení: krabička obsahující 1 lahvičku a 1 stříkačku pro perorální podání.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/919/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 15. ledna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci předloží k navrženým indikacím pokyny pro péči, které budou lékaři předepisující přípravek předávat všem poskytovatelům zdravotní péče, u nichž se předpokládá, že budou připravovat a podávat HEMANGIOL dětem. Tyto pokyny pro péči jsou zaměřeny na zvýšení povědomí o důležitých rizicích hypoglykemie a bronchospasmu po podání přípravku HEMANGIOL a na poskytnutí doporučení, jak monitorovat/léčit tato rizika. Účelem pokynů je také instruovat poskytovatele zdravotní péče, jak správně krmit děti během léčby, aby se předešlo riziku těžké hypoglykemie.

Držitel rozhodnutí o registraci je před distribucí povinen předložit pokyny pro péči ke schválení národní kompetentní autoritě z hlediska obsahu a formátu spolu s plánem komunikace. Pokyny pro péči musí být možno distribuovat před uvedením nové indikace (léčba proliferujícího infantilního hemangiomu) v příslušném členském státě.

Pokyny pro péči pro poskytovatele zdravotní péče, kteří podávají přípravek HEMANGIOL dětem, musí zahrnovat následující klíčové bezpečnostní prvky:

- Informace o riziku hypoglykemie, které v nezměněné míře přetrvává po celou dobu léčby.
- Informace o podmínkách, za kterých nesmí být HEMANGIOL podáván
- Informace týkající se správného postupu přípravy a podávání přípravku zahrnující:
 - Doporučení, jak krmit dítě během léčby
 - Informace o tom, jak detekovat a léčit jakékoli známky hypoglykemie během léčby přípravkem HEMANGIOL (*časné příznaky* jako je bledost, únava, pocení, třes, palpitace, úzkost, hlad, potíže s probouzením; *hlavní příznaky* jako je nadměrná spavost, snížená reaktivita, nedostatečný příjem potravy, pokles tělesné teploty, křeče, krátké výpadky v dýchání, ztráta vědomí).
 - Informace o tom, jak detekovat a léčit jakékoli známky bronchospasmu během léčby přípravkem HEMANGIOL: kašel spojený s rychlým nebo obtížným dýcháním a/nebo sípáním, které může/nemusí být doprovázeno namodralým zbarvením kůže
 - Pokyny, kdy přerušit podávání přípravku HEMANGIOL a kontaktovat lékaře:
 - pokud se během léčby vyskytnou známky a příznaky hypoglykemie (dítěti při vědomí se má ihned podat tekutina obsahující cukr)
 - pokud se vyskytnou známky a příznaky bronchospasmu
 - v případě epizod infekčního onemocnění nebo při rozpoznání jakékoli situace, kdy je vyšší potřeba glukózy (chlad, stres), nebo kdy je pacient náchylnější k hladovění (např. při potížích s přijímáním jídla ústy, infekci, zvracení)
 - Pokyny k přípravě roztoku přípravku HEMANGIOL

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA/LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

HEMANGIOL 3,75 mg/ml perorální roztok
propranololum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje propranololum 3,75 mg, což odpovídá propranololi hydrochloridum 4,28 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka se známým účinkem: propylenglykol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok.

1 lahvička s obsahem 120 ml a 1 stříkačka pro perorální podání.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Používejte s přiloženou stříkačkou pro perorální podání kalibrovanou v mg propranololu. Nepoužívejte žádnou jinou odměrku.

Lahvičku před použitím neprotřepávejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Přípravek je nutno spotřebovat do 2 měsíců po prvním otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Mezi jednotlivými podáváním uchovávejte lahvičku a stříkačku pro perorální podání v krabičce.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/919/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

HEMANGIOL

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

HEMANGIOL 3,75 mg/ml perorální roztok propranololum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek HEMANGIOL a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek HEMANGIOL užívat
3. Jak přípravek HEMANGIOL podávat Vašemu dítěti
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek HEMANGIOL uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek HEMANGIOL a k čemu se používá

Co je přípravek HEMANGIOL

Název léčivého přípravku je HEMANGIOL. Léčivou látkou je propranolol. Propranolol patří do skupiny léčivých látek známých jako beta-blokátory.

K čemu se přípravek používá

Tento přípravek se používá k léčení onemocnění nazývané hemangiom. Hemangiom je shluk krevních cév, které vytvořily bulku na povrchu nebo pod povrchem kůže. Hemangiom může být povrchový nebo hluboký. Někdy se označuje jako „jahodové znaménko“, protože jeho povrch trochu připomíná jahodu.

Léčba přípravkem HEMANGIOL se zahajuje u kojenců ve věku 5 týdnů až 5 měsíců v následujících případech:

- když umístění a/nebo rozsah lézí (chorobných ložisek) ohrožuje život nebo funkčnost (mohlo by dojít k poškození životně důležitých orgánů nebo smyslů, například zraku nebo sluchu);
- jedná-li se o exulcerovaný (zvrvedovatělý, který se nedaří vyléčit) a bolestivý hemangiom a/nebo o hemangiom, který nereaguje na běžná opatření k ošetřování ran;
- v případě rizika vzniku trvalých jizev nebo znetvoření.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne užívat přípravek HEMANGIOL

Nepodávejte přípravek HEMANGIOL,

pokud Vaše dítě:

- je předčasně narozené a nedosáhlo korigovaného věku 5 týdnů (korigovaný věk je věk, kterého by předčasně narozené dítě právě dosáhlo, kdyby se narodilo v termínu).
- je alergické na propranolol nebo na kteroukoli z pomocných látek tohoto přípravku (uvedených v bodě 6). K alergické reakci může patřit vyrážka, svědění nebo dušnost.
- má astma nebo obtíže s dýcháním v anamnéze.
- má pomalý srdeční tep na svůj věk. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem.
- má srdeční problémy (například poruchy srdečního rytmu nebo selhání srdce).
- má velmi nízký krevní tlak.
- má oběhové problémy, které způsobují necitlivost a zblednutí prstů na ruce a nohy.
- má sklon k nízké hladině krevního cukru.

- má vysoký krevní tlak způsobený nádorem na nadledvinách, který je označován jako „feochromocytom“.

Pokud své dítě kojíte a pokud užíváte léčivé přípravky, které nesmí být užívány spolu s přípravkem HEMANGIOL (viz „Pokud kojíte své dítě“ a „Další léčivé přípravky a přípravek HEMANGIOL“), **nedávejte mu** tento léčivý přípravek.

Upozornění a opatření

Dříve, než Vaše dítě začne dostávat přípravek HEMANGIOL, sdělte ošetřujícímu lékaři:

- pokud má Vaše dítě problémy s játry nebo ledvinami. Tento léčivý přípravek se nedoporučuje při poruše funkce jater nebo ledvin,
- pokud Vaše dítě někdy mělo alergickou reakci jakéhokoliv původu (např. léková nebo potravinová alergie atd.). Alergická reakce může zahrnovat vyrážku, svědění nebo dušnost,
- pokud má Vaše dítě psoriázu (lupénku; kožní choroba, která se projevuje zarudlými suchými ploškami ztlustělé kůže), protože tento léčivý přípravek může tento stav zhoršit,
- pokud má Vaše dítě diabetes (cukrovku): v takovém případě je nutno častěji sledovat hladiny cukru v krvi dítěte.
- Pokud má Vaše dítě PHACE syndrom (kombinace hemangiomu a cévních abnormalit zahrnujících mozkové krevní cévy), protože tento léčivý přípravek může zvyšovat riziko cévní mozkové příhody.

Důležité známky, které je nutno sledovat při podávání přípravku HEMANGIOL

Rizika hypoglykemie

Tento léčivý přípravek může maskovat varovné známky hypoglykemie (známé také jako nízká hladina krevního cukru). Může rovněž zhoršit hypoglykémii u dětí, obzvláště v období lačnění (například v případě obtíží s přijímáním jídla ústy, při souběžné infekci, zvracení), v případech, kdy je zvýšená potřeba glukózy (chlad, stres, infekce) nebo v případě předávkování. Tyto známky mohou být:

- méně závažné: bledost, únava, pocení, třes, bušení srdce, úzkost, hlad, obtíže při probouzení
- závažné: nadměrná spavost, snížená odezva na vnější podněty, špatné přijímání potravy, pokles tělesné teploty, záchvaty křečí (křeče), krátkodobé výpadky dýchání, ztráta vědomí.

Riziko vzniku hypoglykemie přetrvává ve významné a nezměněné míře po celou dobu léčby.

Aby se zabránilo riziku hypoglykemie, má se HEMANGIOL podávat během krmení nebo bezprostředně po krmení a je zapotřebí vyvarovat se podání poslední dávky v době před nočním spánkem (viz bod 3). Vaše dítě musí být během léčby dostatečně a pravidelně krmeno. Pokud Vaše dítě nejí dostatečně, objeví se u něho jiné onemocnění nebo zvrací, doporučuje se dávku vynechat. NEDÁVEJTE SVĚMU DÍTĚTI PŘÍPRAVEK HEMANGIOL, DOKUD NEBUDE ZNOVU SPRÁVNĚ KRMENO.

Má-li Vaše dítě při užívání přípravku HEMANGIOL jakékoli známky hypoglykemie, přestaňte lék podávat a ihned volejte lékaře anebo jeďte rovnou do nemocnice. Pokud je dítě při vědomí, podejte mu nápoj obsahující cukr. .

Rizika bronchospasmu

Zastavte léčbu a neprodleně kontaktujte lékaře, pokud po podání přípravku HEMANGIOL svému dítěti pozorujete příznaky, které naznačují bronchospasmus (dočasné zúžení průdušek, které vede k obtížím při dýchání): kašel, rychlé nebo ztížené dýchání nebo sípání, což může i nemusí doprovázet namodralá barva kůže.

Ukončete léčbu a ihned kontaktujte lékaře, má-li Vaše dítě při užívání přípravku HEMANGIOL známky podobné nachlazení spojené s potížemi s dýcháním a/nebo sípáním.

Riziko hypotenze a bradykardie (pomalý srdeční rytmus)

Přípravek HEMANGIOL může způsobovat pokles krevního tlaku (hypotenzi) a zpomalení srdečního rytmu (bradykardii). Proto bude Vaše dítě pečlivě klinicky sledováno a bude mu monitorována srdeční frekvence po dobu 2 hodin po podání první dávky nebo po zvýšení dávky. Poté bude ošetřující lékař vyšetřovat Vaše dítě pravidelně během léčby.

Ukončete léčbu a ihned kontaktujte lékaře, má-li Vaše dítě při užívání přípravku HEMANGIOL příznaky jako je únava, chlad, bledost, namodralé zbarvení kůže nebo mdloby.

Riziko hyperkalemie

Přípravek HEMANGIOL může zvyšovat hladinu draslíku v krvi (hyperkalémie). V případě rozsáhlého zředovatělého hemangiomu se má u Vašeho dítěte kontrolovat hladina draslíku v krvi.

Má-li se Vaše dítě podrobit celkové anestezii

Sdělte ošetřujícímu lékaři, že dítě užívá přípravek HEMANGIOL. Je to proto, že Vašemu dítěti může klesnout tlak, budou-li mu při užívání tohoto přípravku podána anestetika (viz „Další léčivé přípravky a přípravek HEMANGIOL“). Může být zapotřebí vysadit přípravek HEMANGIOL nejméně 48 hodin před anestezii.

Pokud kojíte své dítě

- sdělte to ošetřujícímu lékaři, než začnete dítěti tento přípravek podávat.
- Nepodávejte tento přípravek svému dítěti, jestliže užíváte léky, které nesmí být s přípravkem HEMANGIOL užívány (viz „Další léčivé přípravky a přípravek HEMANGIOL“).

Další léčivé přípravky a přípravek HEMANGIOL

- Sdělte ošetřujícímu lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, jestliže podáváte nebo jste nedávno podal(a) dítěti jiné léčivé přípravky. Je to nutné proto, že přípravek HEMANGIOL může měnit způsob, jakým léčivé přípravky fungují, a některé přípravky mohou mít vliv na působení přípravku HEMANGIOL.
- Navíc pokud kojíte své dítě, je důležité informovat ošetřujícího lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o tom, které léky Vy sama užíváte, protože mohou pronikat do mateřského mléka a ovlivňovat léčbu dítěte. Váš lékař Vám poradí, zda máte přerušit kojení nebo ne.

Zejména v případě, že kojíte, sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestli Vy nebo Vaše dítě užíváte:

- Léky k léčbě cukrovky,
- Léky k léčbě srdečních problémů nebo problémů týkajících se krevních cév, například nepravidelného srdečního tepu, bolesti na hrudi nebo anginy pectoris, vysokého krevního tlaku a selhání srdce,
- Léky k léčbě úzkosti a deprese a závažnějších psychických problémů a k léčbě epilepsie,
- Léky k léčbě tuberkulózy,
- Léky k léčbě bolesti a zánětů,
- Léky používané ke snižování hladiny tuků v krvi,
- Léky používané jako anestetika.

Máte-li jakékoli další dotazy, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Přípravek HEMANGIOL obsahuje sodík a propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 g) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

Tento přípravek obsahuje 2,08 mg propylenglykolu/kg/den. Pokud je Vaše dítě mladší než 4 týdny, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.

3. Jak přípravek HEMANGIOL podávat Vašemu dítěti

Léčba Vašeho dítěte byla zahájena lékařem se zkušenostmi v diagnostice, léčbě a péči o pacienty s hemangiomem v dětském věku.

Vždy podávejte tento léčivý přípravek svému dítěti přesně podle pokynů svého ošetřujícího lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nikdy neměňte sám/sama dávku, kterou podáváte svému dítěti. Každé zvýšení dávky nebo její úpravu podle tělesné hmotnosti dítěte musí provést Váš lékař.

Dávka

- Dávkování vychází z tělesné hmotnosti Vašeho dítěte podle následujícího schématu:

Týdny (denní dávka)	Podávaná dávka	Čas podávání dávky
První týden (1 mg/kg/den)	0,5 mg/kg	• jedna ráno • jedna pozdě odpoledne • s časovým odstupem mezi jednotlivými dávkami minimálně 9 hodin
Druhý týden (2 mg/kg/den)	1 mg/kg	
Třetí a následující týdny (3 mg/kg/den)	1,5 mg/kg	

- V případě potřeby můžete přípravek rozpustit v malém množství mléka určeného pro kojence nebo v jedné polévkové lžici jablečné nebo pomerančové šťávy vhodné pro daný věk dítěte a dát jej dítěti v kojenecké láhvi. Nedávejte přípravek do plné lahve mléka nebo ovocné šťávy. Pro děti s tělesnou hmotností do 5 kg lze dávku smíchat s jednou čajovou lžičkou (cca 5 ml) mléka. Pro děti s tělesnou hmotností nad 5 kg lze dávku smíchat s jednou polévkovou lžicí (cca 15 ml) mléka nebo ovocné šťávy. Směs použijte do dvou hodin od přípravy.

Jak přípravek HEMANGIOL Vašemu dítěti podávat

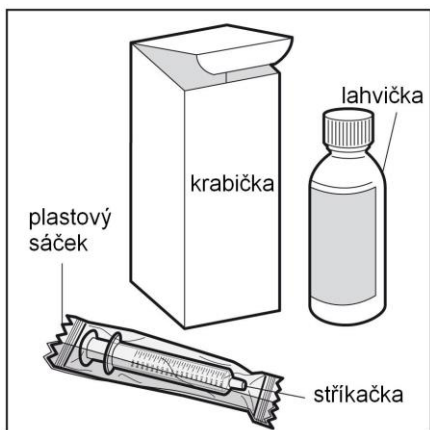
- Přípravek HEMANGIOL je určen k podání ústy.
- Přípravek se musí podávat během krmení nebo bezprostředně po krmení.
- Dávku je nutno vždy odměřit pomocí stříkačky pro podání přípravku ústy dodávané s lahvičkou.
- Podávejte přípravek HEMANGIOL přímo do úst dítěte stříkačkou dodávanou spolu lahvičkou.
- Krmte dítě pravidelně, abyste se vyvaroval(a) delší doby, kdy je dítě bez jídla.
- Pokud Vaše dítě hladoví nebo zvrací, doporučuje se dávku vynechat.
- Pokud dítě dávku vyplivne nebo pokud si nejste jistý(á), zda požilo všechnen přípravek, nedávejte mu další dávku a počkejte na následující plánovanou dávku.
- Přípravek HEMANGIOL a krmení musí podávat stejná osoba, aby se zabránilo riziku hypoglykemie. Pokud se jedná o různé osoby, dobrá komunikace je důležitá k zajištění bezpečnosti Vašeho dítěte.

Návod k použití:

- **Krok 1. Vyjměte jednotlivé položky z krabičky**

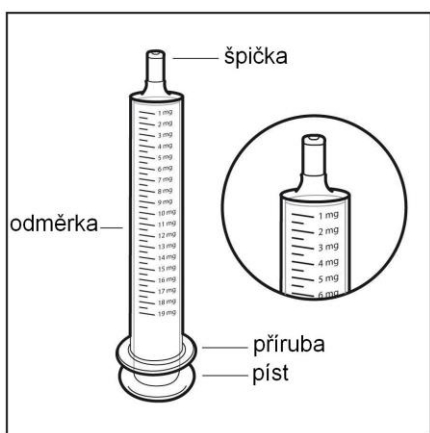
Krabička obsahuje tyto položky, které budete potřebovat k podávání léku:

- skleněnou lahvičku obsahující 120 ml perorálního roztoku propranololu
 - stříkačku pro podání přípravku ústy se stupnicí v mg dodávanou s tímto léčivým přípravkem
- Vyjměte lahvičku a stříkačku pro podání přípravku ústy z krabičky a vyjměte stříkačku z plastového sáčku.



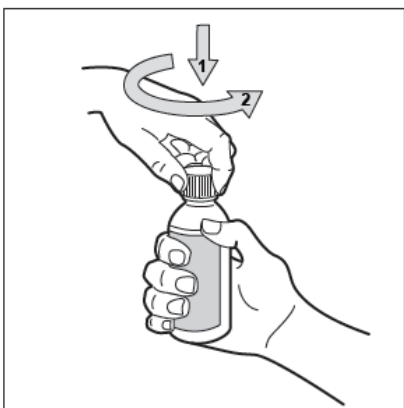
• **Krok 2. Zkontrolujte dávku**

Zkontrolujte dávku přípravku HEMANGIOL v miligramech (mg) předepsanou Vaším lékařem. Najděte toto číslo na stříkačce.



• **Krok 3. Otevřete lahvičku**

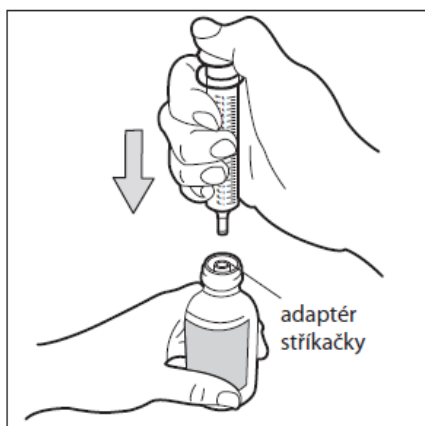
Lahvička je dodávána s uzávěrem s dětskou pojistkou. Otevře se takto: stlačte plastový uzávěr a současně jím otočte proti směru hodinových ručiček (vlevo).
Lahvičku před použitím neprotřepávejte.



• **Krok 4. Vložte stříkačku**

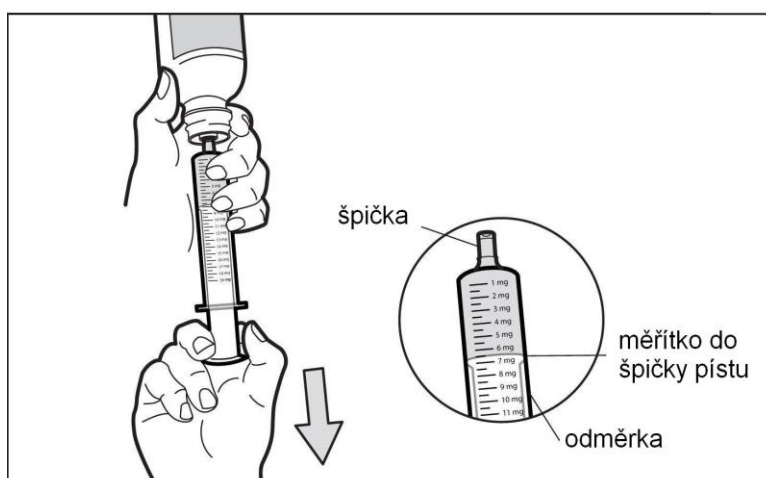
Zasuňte špičku stříkačky pro podání do lahvičky ve svislé pozici a stlačte píst úplně dolů. Neodstraňujte adaptér stříkačky z hrdla lahvičky.

Používejte pouze stříkačku pro podání dodávanou s přípravkem k měření a podávání dávky. Nepoužívejte lžici ani jinou odměrku.



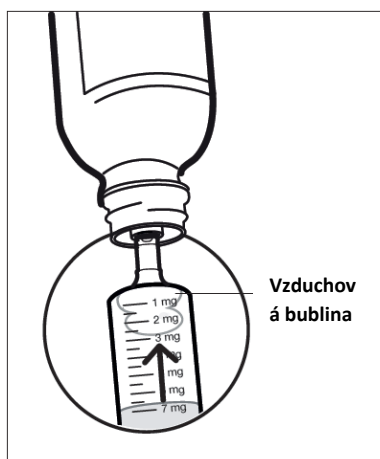
- **Krok 5: Odeberte dávku**

Jakmile zasunete stříkačku, obraťte lahvičku dnem vzhůru.
Vytáhněte píst stříkačky k údaji o počtu mg, který potřebujete.



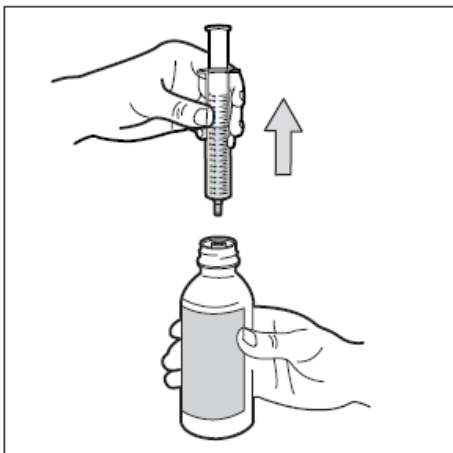
- **Krok 6: Zkontrolujte výskyt vzduchových bublin**

Pokud ve stříkačce uvidíte vzduchové bubliny, držte stříkačku ve svislé poloze, stlačte píst zpět tak daleko, abyste zcela vytlačil(a) velké vzduchové bubliny, a upravte zpět na dávku předepsanou Vaším lékařem.



- **Krok 7. Vyjměte stříkačku**

Obraťte lahvičku do svislé polohy a vyjměte celou stříkačku z lahvičky. Buďte opatrní, abyste během tohoto kroku nestlačili píst.



- **Krok 8. Uzavřete lahvičku**

Uzavřete plastový uzávěr otočením po směru hodinových ručiček (doprava)

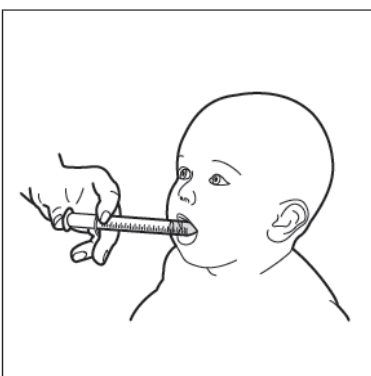


- **Krok 9. Podejte přípravek HEMANGIOL svému dítěti**

Vložte stříkačku dítěti do úst a umístěte ji proti vnitřní straně tváře.

Nyní můžete pomalu vstříkovat přípravek HEMANGIOL ze stříkačky přímo do úst dítěte.

Nepokládejte dítě ihned po podání.



- **Krok 10: Vyčistěte stříkačku**

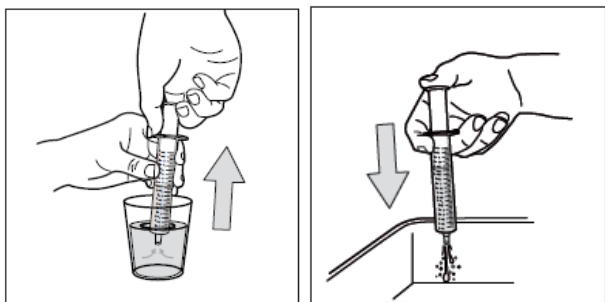
Stříkačku nerozebírejte. Prázdnou stříkačku vypláchněte po každém použití ve sklenici čisté vody:

1- Vezměte sklenici čisté vody

2- Vytáhněte píst

3- Vylijte vodu do umyvadla

4- **Toto čištění opakujte třikrát.**



K čištění nepoužívejte žádný přípravek na bázi mýdla nebo alkoholu. Vnější stranu utřete do sucha. Nedávejte stříkačku do sterilizátoru nebo myčky nádobí. Uchovávejte lahvičku a stříkačku v krabičce do dalšího použití na bezpečném místě, mimo dohled a dosah dítěte. Po využívání léku v lahvičce stříkačku zlikvidujte.

Jestliže jste dal(a) svému dítěti více přípravku HEMANGIOL, než jste měl(a)

Pokud jste dal(a) svému dítěti více přípravku HEMANGIOL, než jste měl(a), poraďte se neprodleně se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) dát přípravek HEMANGIOL svému dítěti

Přeskočte vynechanou dávku a nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte v léčbě s obvyklou frekvencí: jedna dávka ráno a jedna dávka pozdě odpoledne.

Jestliže jste přestala(a) dávat přípravek HEMANGIOL svému dítěti

Na základě rozhodnutí lékaře je možné přípravek HEMANGIOL vysadit okamžitě na konci léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Po podání přípravku HEMANGIOL je nutno sledovat výskyt důležitých varovných známek možných nežádoucích účinků, jako je nízký krevní tlak, pomalý srdeční tep, nízká hladina cukru v krvi a bronchospasmus (obtíže s dýcháním). Podívejte se, prosím, do bodu 2 této příbalové informace.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- Bronchitida (zánět průdušek),
- Poruchy spánku (nespavost, špatná kvalita spánku a obtíže při probouzení),
- Průjem a zvracení.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Bronchospasmus (obtíže s dýcháním),
- Bronchiolitida (zánět průdušinek s dušností a sípotem, s kašlem a horečkou),
- Snížený krevní tlak,
- Snížená chuť k jídlu,
- Neklid, noční můry, podrážděnost,
- Spavost,
- Chladné končetiny,
- Zácpa, bolest břicha,
- Erytém (zčervenání kůže),

- Plenková dermatitida (plenková vyrážka).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Poruchy srdeční vodivosti nebo rytmu (pomalý nebo nepravidelný srdeční tep),
- Kopřivka (alergická kožní reakce), alopecie (vypadávání vlasů),
- Snížené hladiny krevního cukru,
- Pokles počtu bílých krvinek.

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit)

- Záchvaty křečí (křeče) související s hypoglykemií (abnormálně nízkou hladinou krevního cukru),
- Bradykardie (abnormálně pomalý srdeční tep),
- Nízký krevní tlak,
- Velmi nízká hladina bílých krvinek, které bojují proti infekcím,
- Oběhové problémy způsobující necitlivost a zblednutí prstů na ruku a nohu,
- Zvýšená hladina draslíku v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek HEMANGIOL uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mezi jednotlivými podáváním uchovávejte lahvičku a stříkačku v krabici. Chraňte před mrazem.

Léčivý přípravek je nutno spotřebovat do 2 měsíců po prvním otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek HEMANGIOL obsahuje

- Léčivou látkou je propranololum. Jeden ml přípravku obsahuje propranololum 3,75 mg, což odpovídá propranololi hydrochloridum 4,28 mg,
- Pomocnými látkami jsou hyetelóza, dihydrát sodné soli sacharinu, jahodové aroma (obsahuje propylenglykol), vanilkové aroma (obsahuje propylenglykol), monohydrát kyseliny citrónové, čištěná voda. Více informací najdete v bodě 2 **Přípravek HEMANGIOL obsahuje sodík a propylenglykol.**

Jak přípravek HEMANGIOL vypadá a co obsahuje toto balení

- HEMANGIOL je čirý, bezbarvý až světle žlutý perorální roztok s ovocnou vůní.
- Dodává se v hnědé skleněné lahvičce o objemu 120 ml s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem. Krabička obsahuje 1 lahvičku.
- S lahvičkou je dodávána polypropylenová stříkačka pro podání přípravku ústy se stupnicí v mg propranololu.

Držitel rozhodnutí o registraci

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 Place Abel Gance
92100 BOULOGNE
FRANCIE

Výrobce

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

nebo

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
FRANCIE

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

