

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1 RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml suukaudne lahus

## 2 KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 4,28 mg propranoolivesinikkloriidi, mis vastab 3,75 mg propranooli kogusele.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 ml lahust sisaldab 2,60 mg propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3 RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Puuvilja lõhnaga, selge, värvitu kuni veidi kollakas suukaudne lahus.

## 4 KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

HEMANGIOL on näidustatud süsteemset ravi vajava prolifereruva infantiilse hemangioomi raviks:

- hemangioom, mis on eluohtlik või häirib organismi funktsioneerimist;
- haavandunud hemangioom, mis on valulik ja/või mis ei parane lihtsate haavaravi meetoditega;
- hemangioom, mis võib põhjustada püsivaid arme või välimust moonutada.

Ravi tuleb alustada imikutel vanuses 5 nädalat kuni 5 kuud (vt lõik 4.2).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi HEMANGIOLiga peavad alustama arstid, kes on kogenud infantiilse hemangioomi diagnoosimises, ravis ja jälgimises, kontrollitud kliinilises keskkonnas, kus on saadaval piisavad vahendid toimetulekuks kõrvaltoimetega, sealhulgas kiiret reageerimist nõudvate kõrvaltoimetega.

#### Annustamine

Propranooli annust väljendatakse alusena.

Soovituslik annus ravi alustamiseks on 1 mg/kg/ööpäevas, mis on jaotatud kaheks 0,5 mg/kg annuseks. Soovitatud on suurendada annust terapeutilise annuseni arstliku järelevalve all järgmiselt: 1 mg/kg/ööpäevas 1 nädala jooksul, seejärel 2 mg/kg/ööpäevas 1 nädala jooksul ja seejärel 3 mg/kg/ööpäevas püsiannusena.

Terapeutiline annus on 3 mg/kg/ööpäevas, mida tuleb manustada kahe eraldi 1,5 mg/kg annusena, üks hommikul ja üks õhtul ning manustamiskordade vahele peab jääma vähemalt 9 tundi. Hüpotlükeemia tekkimise vältimiseks tuleb HEMANGIOLI võtta söögi ajal või vahetult pärast seda.

Kui laps ei söö piisavalt või oksendab, tuleb annus vahele jätta.

Kui laps sülitab annuse välja või ei neela kogu ravimit alla, ei tohi enne järgmist planeeritud annust uut annust anda.

Tiitrimisfaasi ajal peab iga annuse suurendamise määrama ja seda jälgima arst samades tingimustes, mis olid esialgse annuse manustamisel. Pärast tiitrimisfaasi reguleerib arst annust vastavalt muutustele lapse kehakaalus.

Lapse seisundi kliinilist jälgimist ja annuste reguleerimist tuleb teha vähemalt iga kuu.

#### Ravi kestus

HEMANGIOLI tuleb manustada 6 kuud.

Ravi lõpetamisel pole vaja annust vähehaaval vähendada.

Väiksel hulgal patsientidel, kellel ilmneb sümptomite taastumine pärast ravi lõpetamist, võib ravi taasalustada samadel tingimustel rahuldava ravivastusega.

#### Lapsed

Kliiniliste efektiivsuse ja ohutusalaste andmete puudumise tõttu ei ole HEMANGIOLI soovitatav kasutada alla 5-nädalastel imikutel.

HEMANGIOLiga läbi viidud kliinilistes uuringutes puuduvad andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta, et soovitada sellega ravi alustamist imikutel ja lastel, kes on vanemad kui 5 kuud.

#### Maksa- või neerukahjustusega imikud

Andmete puudumise tõttu ei ole ravimit soovitatav kasutada maksa- või neerukahjustusega imikutel (vt lõik 4.4).

#### Manustamisviis

##### Suukaudne

HEMANGIOLI tuleb manustada otse lapse suhu, kasutades suukaudse lahuse pudeliga kaasasolevat skaalaga süstalt, mis on kalibreeritud propranolooli sisalduse järgi milligrammides (vt kasutusjuhendit patsiendi infolehel lõigus 3).

Pudelit ei tohi enne kasutamist raputada.

Vajadusel võib ravimit segada vähesel kogusel piimaga või lapse vanusele vastavalt õuna- ja/või apelsinimahla. Ravimit ei tohi lisada kogu pudelisisule.

Kuni 5 kg kaaluvate laste puhul võib ravimit segada ühe teelusikatäie piima hulka (ligikaudu 5 ml) või üle 5 kg kaaluvate laste puhul võib annuse segada ühe supilusikatäie piima või puuviljamahla hulka (ligikaudu 15 ml). Segu peab kasutama 2 tunni jooksul.

Hüpooglükeemia vältimiseks peab HEMANGIOLI ja toitu andma sama isik. Kui seda teevad erinevad inimesed, on vajalik piisav suhtlus, et kindlustada lapse turvalisus.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Enneaegsed imikud, kes ei ole veel korrigeeritud vanuses 5 nädalat (korrigeeritud vanuse arvutamiseks lahutatakse tegelikust vanusest enneaegse sünni nädalate arv);
- imikud, keda toidetakse rinnaga, kui ema saab propranolooli manustamiseks vastunäidustatud ravimeid;
- ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- astma või bronhospasmi esinemine anamneesis;
- teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad;
- siinussõlme häire (sealhulgas sinuatriaalne blokaad);
- bradükardia, mis jääb allapoole järgmisi piire:

<b>Vanus</b>	0...3 kuud	3...6 kuud	6...12 kuud
<b>Südame löögisagedus (lööki/min)</b>	100	90	80

- madal vererõhk, mis jääb allapoole järgmisi piire:

<b>Vanus</b>	0...3 kuud	3...6 kuud	6...12 kuud
<b>Vererõhk (mmHg)</b>	65/45	70/50	80/55

- kardiogeenne šokk;
- südamepuudulikkus, mis ei allu ravile;
- Prinzmetali stenokardia;
- raske perifeersete arterite vereringehäire (Raynaud' tõbi);
- imikud, kellel on eelsoodumus hüpoglükeemia tekkeks;
- feokromotsütoom.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Ravi alustamine

Enne propranolooliga ravi alustamist tuleb läbi viia propranolooli kasutamisega seotud ohtude skriining. Analüüsida tuleb haiguslugu ja teha täielik kliiniline läbivaatus, sealhulgas südame löögisageduse hindamine ning südame ja kopsude auskulteerimine.

Südame anomaalia kahtluse korral tuleb enne ravi alustamist küsida nõu spetsialistilt, et kindlaks teha võimalikud vastunäidustused.

Ägeda bronhopulmonaalse anomaalia korral tuleb raviga alustamist edasi lükata.

##### Hüpoglükeemia

Propranolool pärsib hüpoglükeemiat korrigeerivate endogeensete katehoolamiinide toimet. See varjab hüpoglükeemia adrenergilisi hoiatusmärke, eelkõige tahhükardiat, värisemist, ärevust ja nälga. See võib süvendada hüpoglükeemiat lastel, eriti paastumise (nt vähene suukaudne toitumine, infektsioon, oksendamine), suurenenud glükoosivajaduse (külmetushaigus, stress, infektsioonid) või ülemanustamise korral.

Propranolooli võtmisega seotud hüpoglükeemia episoodid võivad mõnel juhul avalduda krampide ja/või koomana.

Kui avalduvad hüpoglükeemia kliinilised sümptomid, tuleb lapsele joota suhkrut sisaldavat vedelikku ja ravi ajutiselt lõpetada. Last tuleb nõuetekohaselt jälgida kuni sümptomite kadumiseni.

Ravi määraja peab teavitama hooldajaid/lapsevanemaid tõsise hüpoglükeemia tekkimise ohust, mis püsib sama oluline kogu raviperioodi ajal, ning rõhutama vajadust järgida annustamissoovitusi (vt lõik 4.2).

Hooldajatele tuleb anda juhised hüpoglükeemia kliiniliste tunnuste äratundmiseks, et

- eluohtliku olukorra ennetamiseks alustada kohe hüpoglükeemilise seisundi ravi,
- pöörduda arsti poole või minna otse haiglasse,
- lõpetada ravi.

Diabeediga laste puhul tuleb vere glükoosisisaldust jälgida sagedamini ja seda peab kontrollima endokrinoloog.

##### Hingamishäired

Alumiste hingamisteede infektsiooniga seotud düspnoe ja vilistava hingamise korral tuleb ravi ajutiselt peatada. Võimalik on beeta2-agonistide ja inhaleeritavate kortikosteroidide manustamine.

Propranolooli manustamise jätkamist võib kaaluda, kui laps on täielikult tervenunud; haiguse taastekkel tuleb ravi lõplikult katkestada.

Isoleeritud bronhospasmi korral tuleb ravi lõplikult katkestada.

##### Kardiovaskulaarsed häired

Propranolool võib oma farmakoloogilise toime tõttu põhjustada või süvendada bradükardiat või vererõhu muutusi. Bradükardia diagnoositakse, kui südame löögisagedus langeb baasväärtusest rohkem kui 30 lööki/min võrra. Bradükardia on määratletud südame löögisageduse järgmiste piirväärtustega:

<b>Vanus</b>	0...3 kuud	3...6 kuud	6...12 kuud
<b>Südame löögisagedus (lööki/min)</b>	100	90	80

Pärast esmast ravimi manustamist ja iga annuse suurendamist tuleb vähemalt kord tunnis vähemalt 2 tunni jooksul patsienti kliiniliselt jälgida (sh vererõhku ja südame löögisagedust). Sümptomaatilise bradükardia korral või bradükardia korral, mil löögisagedus jääb alla 80 löögi/min, tuleb viivitamatult abi otsida spetsialistilt.

Tõsise ja/või sümptomaatilise bradükardia või hüpotensiooni korral, mis esineb mis tahes ajal ravi vältel, tuleb ravi lõpetada ja küsida nõu spetsialistilt.

#### Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidele võib sümpaatiline stimulatsioon olla elutähtis vereringet toetav komponent ja selle inhibeerimine beetablokaatoriga võib esile kutsuda veelgi raskema puudulikkuse. Südamepuudulikkusega lapsi peab ravima kardioloog.

#### PHACE sündroom

Saadaval on väga vähe ohutusalaseid andmeid propranolooli kasutamise kohta PHACE sündroomiga patsientidel.

Propranolool võib suurendada insuldi ohtu raskete tserebrovaskulaarsete anomaaliatega PHACE sündroomiga patsientidel, langetades vererõhku ja vähendades verevoolu sulgunud, kitsastes või stenootilistes veresoontes.

Imikuid, kellel on näo piirkonnas suur infantiilne hemangioom, tuleb enne propranolooli ravi kaalumist põhjalikult uurida PHACE sündroomiga seotud potentsiaalse arteriopaatia suhtes, kasutades pea ja kaela magnetresonants-angiograafiat ning südame aordikaare radioloogilisi uuringuid.

Küsida nõu spetsialistilt.

#### Imetamine

Propranolool imendub rinnapiima; propranolooli saavad ja imikut rinnapiimaga toitvad emad peavad teavitama oma tervishoiuspetsialisti.

#### Maksa- või neerupuudulikkus

Propranolooli metaboliseeritakse maksas ja eritatakse neerudega. Andmete puudumise tõttu lastel ei ole propranolooli soovitatav kasutada maksa- või neerukahjustuse korral (vt lõik 4.2).

#### Ülitundlikkus

Kui patsiendil võib suure tõenäosusega esineda tõsine anafülaktiline reaktsioon, hoolimata tekkepõhjusest, eriti joodi sisaldavate kontrastainete vastu, võib ravi beetablokaatoritega reaktsiooni süvendada ja raskendada selle ravi adrenaliini tavapäraste annustega. Laste puhul, kellel on anafülaksia tekkimise risk, tuleb hinnata ravimi riski/kasu suhet.

#### Üldanesteesia

Beetablokaatorid vähendavad reflektorset tahhükardiat ja suurendavad hüpotensiooni ohtu. Enne patsiendi beetablokaatoritega ravimist on oluline sellest teavitada anestezioloogi.

Kui patsiendil on planeeritud operatsioon, tuleb ravi beetablokaatoriga lõpetada vähemalt 48 tundi enne protseduuri.

#### Hüperkaleemia

Suure haavandunud hemangioomiga patsientidel on teatatud hüperkaleemia esinemistest. Neil patsientidel tuleks jälgida elektrolüütide taset.

#### Psoriaas

Psoriaasi põdevatel patsientidel on beetablokaatorite kasutamisel teatatud haiguse süvenemisest. Seega tuleb ravi hoolikalt kaaluda.

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,08 mg propüleenglükooli/kg ööpäevas. Alla 4 nädala vanuste imikute puhul tuleb olla ettevaatlik, eelkõige, kui imik saab ka teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid. Samaaegne manustamine alkoholi dehüdrogenaasi substraadiga, näiteks etanooliga, võib tekitada vastsündinutel tõsiseid kõrvaltoimeid.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoime uuringuid ei ole lastel läbi viidud ja koostoime propranolooliga on teada ainult täiskasvanute puhul. Ravimite koosmanustamisel tuleb silmas pidada kaht järgmist olukorda (ei välista teineteist):

- imikud, kes saavad ükskõik millist teist ravimit, eriti allpool toodud ravimeid;
- imikud, kelle imetav ema võtab ükskõik millist teist ravimit, eriti allpool toodud ravimeid. Sel juhul tuleb kaaluda imetamise lõpetamist.

Propranolooli langenud taluvuse korral tuleb patsienti kliiniliselt jälgida.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

*Bradükardiat soodustavad kaltsiumikanali blokaatorid (diltiaseem, verapamiil, bepridiil)*

Propranolooliga koosmanustamine võib põhjustada muutusi südame automatismis (oluline bradükardia, siinusrütmi kadumine), sinuatriaalseid ja atrioventrikulaarseid juhtehäireid, ventrikulaarsete arütmiate suurenenud ohtu (*torsade de pointes*) ja südamepuudulikkust. Ravimeid võib koos manustada ainult kliinilise ja EKG-jälgimise all, eriti ravi alustamisel.

Ettevaatusabinõusid nõudvad koostoimed

#### Kardiovaskulaarsüsteemi ravimid

##### *Antiarütmikumid*

- Propafenoonil on negatiivsed inotroopsed ja beetablokeerivad omadused, mis võivad olla propranolooliga sünergistlikud.
- Propranolooli metaboliseerumist aeglustab samaaegne kinidiini manustamine, mis tõstab ravimi kontsentratsiooni veres kahe- kuni kolmekordseks ja põhjustab ulatuslikumat beetablokaadi.
- Amiodaroon on negatiivsete kronotroopsete omadustega arütmiaavastane ravim, mis võib olla sünergistlik beetablokaatoritega, näiteks propranolooliga. Eeldatakse automatismi ja juhtehäireid sümpaatilise kompensatsioonimehhanismide allasurumise tõttu.
- Samaaegselt manustatud propranolool pärsib lidokaiini metaboliseerumist ja põhjustab lidokaiini kontsentratsiooni tõusu 25% võrra. Propranolooliga koosmanustamisel on teatatud lidokaiini toksilisest toimest (neuroloogilised ja kardiaalsed kõrvaltoimed).

##### *Digitaalsete glükosiidid*

Nii digitaalsete glükosiidid kui ka beetablokaatorid aeglustavad erutuse levikut atrioventrikulaarsõlmes ja langetavad südame löögisagedust. Kooskasutamine võib suurendada bradükardia tekkeohtu. Tuleb konsulteerida kardioloogiga.

##### *Dihüdropüridiiniid*

Tuleb olla ettevaatlik, kui beetablokaatorit saavatele patsientidele manustatakse dihüdropüridiini. Mõlemad ained võivad esile kutsuda hüpotensiooni ja/või südamepuudulikkust patsientidel, kelle südame funktsiooni osaliselt kontrollitakse lisaaine inotroopse mõju tõttu. Samaaegne kasutamine võib vähendada reflektorset sümpaatilist reaktsiooni, mis kaasneb ülemäärase distaalse vasodilatatsiooniga.

*Hüpertensioonivastased toimeained (AKE-inhibiitorid, angiotensiini II retseptorite antagonistid, diureetikud, alfablokaatorid mis tahes näidustusel, tsentraalse toimega hüpertensioonivastased toimeained, reserpiin jne)*

Beetablokaatoritega kombineerituna võivad arteriaalset rõhku vähendavad ravimid põhjustada suurenenud hüpotensiooni, eriti ortostaatilist. Koos *tentraalse toimega hüpertensioonivastased toimeainetega* võivad beetablokaatorid süvendada klonidiini järsust ärajätmisest tekkivat hüpertensiooni ja propranolooli kasutamine tuleb peatada mitu päeva enne klonidiini kasutamise lõpetamist.

#### Mitte-kardiovaskulaarsüsteemi ravimid

##### *Kortikosteroidid*

Infantiilse hemangioomiga patsiendid võivad olla ohustatud, kui nad on võtnud või saavad samaaegselt ravi kortikosteroididega, sest neerupealiste allasurumine võib vähendada kortisooli glükoositaset reguleerivat vastust ja suurendada hüpoglükeemia ohtu. See kehtib ka rinnapiima saavatele lastele, kelle emad saavad ravi kortikosteroididega suures annuses või pika aja vältel (vt lõiku 4.4 hüpoglükeemia kohta).

##### *Ortostaatilist hüpotensiooni soodustavad ravimid*

Posturaalset hüpotensiooni soodustavate ravimite (nitraatderivatiivid, 5. tüüpi fosfodiesteraasi inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, dopaminergilised agonistid, levodopa, amifostiin, baklofeen...) mõju võib lisanduda beetablokaatorite omale. Tuleb konsulteerida kardioloogiga.

##### *Ensüüme indutseerivad ravimid*

Propranolooli taset veres võib langetada ensüüme indutseerivate ravimite, nt fenobarbitaali või fenütoiini koosmanustamine.

##### *Hüpoglükeemia ravimid*

Kõik beetablokaatorid võivad varjata hüpoglükeemia teatud sümptomeid: südamekloppimist ja tahhükardiat.

Propranolooli kasutamisel hüpoglükeemia ravi ajal diabeediga patsientidel tuleks olla ettevaatlik, sest see võib pikendada hüpoglükeemilist vastust insuliinile. Sel juhul andke sellest hooldajale teada ja tõhustage vere glükoositasemete jälgimist, eriti ravi alguses.

##### *Lipiidide kontsentratsiooni langetavad ravimid*

Koosmanustamine kolestüramiini või kolestipooliga võib propranolooli taset langetada kuni 50% võrra.

##### *Halogeenitud anesteetikumid*

Need võivad propranolooliga koosmanustamisel langetada müokardi kontraktiilsust ja vaskulaarset kompenseerivat reaktsiooni. Beetastimulante võib kasutada beetablokaadi takistamiseks.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Ei ole asjakohane.

### Imetamine

Imetavad emad: vt lõik 4.4 ja lõik 4.5.

### Fertiilsus

Kuigi kirjanduses on kirjeldatud taaspöörduvat toimet propranolooli suuri annuseid saanud isaste ja emaste täiskasvanud rottide fertiilsusele, ei näidanud juveniilsetel loomadel läbi viidud uuring toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole asjakohane.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Prolifereeruva infantiilse hemangioomi kliinilistes uuringutes esines HEMANGIOLiga ravitud imikutel kõrvaltoimetena kõige sagedamini unehäireid (16,7%), raskeid hingamisteede infektsioone, nagu bronhiit ja bronhioliit, millega kaasnesid köha, palavik, kõhulahtisus (16,5%), ja oksendamine (11,5%).

Globaalselt puudutasid ravimi tasuta kasutamise programmis ja kirjanduses kirjeldatud kõrvaltoimed hüpoglükeemiat (ja seotud seisundeid, näiteks hüpoglükeemiline krampihoog) ja raskeid hingamisteede infektsioone koos hingamispuudulikkusega.

### Kõrvaltoimed tabeli kujul

Järgmises tabelis on toodud kõrvaltoimed, mis on esinenud mis tahes annuse ja ravi kestuse puhul kolmes kliinilises uuringus, mis hõlmas 435 patsienti, kes said ravi HEMANGIOLiga kontsentratsiooniga 1 mg/kg ööpäevas või 3 mg/kg ööpäevas maksimaalselt 6 kuu jooksul.

Nende esinemissagedus on määratletud järgmistes piirides: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Tulenevalt kliinilise uuringu valimi suurusest ei ole välja toodud kategooriaid harv ja väga harv.

Igas organsüsteemi rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Bronhiit	Bronhioliit		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Isu langus		
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Unehäire	Erutus Õudusunenäod Ärritus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Unisus		Hüpoglükeemilised krampid
<b>Kardiaalsed häired</b>			AV-blokaad	Bradükardia
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Perifeerne jahedus		Hüpotensioon Vasokonstriksioon Raynaud' sündroom
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Bronhospasm		
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus Oksendamine	Kõhukinnisus Kõhuvalu		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Erüteem Mähkmedermatiit	Urtikaaria Alopeetsia	Psoriaasiformne dermatiit
<b>Uuringud</b>		Vähenenud vererõhk	Vähenenud vere glükoositase Vähenenud südame löögisagedus Neutropeenia	Agranulotsütoos Hüperkaleemia



### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mis puutub alumiste hingamisteede infektsioonidesse, nagu bronhiit või bronhioliit, on HEMANGIOLiga ravitud patsientidel kirjeldatud sümptomite süvenemist (sh bronhospasmi), sest propranoloolil on bronhokonstriktiivne toime. Ravi lõplikku katkestamist põhjustasid need toimed harva (vt lõik 4.4).

Unehäired tähendasid unetust, halva kvaliteediga und ja unisust. Teisi kesknärvisüsteemi häireid kirjeldati peamiselt ravi varastel perioodidel.

Kõhulahtisust kirjeldati tihti ja see ei olnud alati seotud seedetrakti infektsiooniga. Kõhulahtisuse esinemine tundub olevat annusest sõltuv, vahemikus 1 ja 3 mg/kg ööpäevas. Ükski juhtudest ei olnud raske ja ravi lõpetamine ei olnud vajalik.

Kliinilistes uuringutes kirjeldatud kardiovaskulaarsed häired olid asümptomaatilised. Tiitrimispäevade jooksul läbi viidud 4-tunniste kardiovaskulaarsüsteemi jälgimiste taustal kirjeldati südame löögisageduse langust (ligikaudu 7 lööki minutis) ja süstoolse vererõhu langust (vähem kui 3 mmHg) pärast ravimi manustamist. Ühel juhul viis eelneva juhtehäirega patsiendil tekkinud teise astme atrioventrikulaarne blokaad ravi lõpliku katkestamiseni. Kirjanduses on kirjeldatud ka isoleeritud sümptomaatilise bradükardia ja hüpotensiooni juhte.

Kliinilistes uuringutes kirjeldatud veresuhkru langus oli asümptomaatiline. Siiski on kirjanduses ja ravimi tasuta kasutamise programmis kirjeldatud mitmeid hüpoglükeemia ja sellega seotud hüpoglükeemiliste krambihoogude juhte, eriti kaasuvate haiguste ajal paastumisel (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi süsteemsete kortikosteroididega võib hüpoglükeemia ohtu suurendada (vt lõik 4.5).

Kirjanduses on mõnel haavandunud hemangioomiga patsiendil kirjeldatud hüperkaleemiat (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Beetablokaatorite toksilisus tuleneb nende ülemäärasest terapeutilisest toimest:

- kerge kuni mõõduka mürgistuse kardiaalsed sümptomid on vähenenud südame löögisagedus ja hüpotensioon; raskema mürgistusega võivad kaasneda atrioventrikulaarne blokaad, intraventrikulaarsed juhtehäired ja südamepuudulikkus;
- tekkida võib bronhospasm, eriti astmaga patsientidel;
- tekkida võib hüpoglükeemia, hüpoglükeemia sümptomeid (treemor, tahhükardia) võivad varjata teised beetablokaatorite toksilisuse kliinilised ilmingud.

Propranolool lahustub väga hästi lipiidides, võib läbida hematoentsefaalbarjääri ja põhjustada krambihooge.

### Jälgimine ja ravi

Patsiendile tuleb asetada südamemonitor, jälgida elulisi näitajaid, psüühilist seisundit ja vere glükoosisisaldust. Hüpotensiooni raviks tuleb manustada intravenoosselt vedelikke ja bradükardia vastu atropiini. Kui patsient ei reageeri sobivalt intravenoossele vedelikule, tuleb kaaluda glükagooni ja seejärel katehoolamiinide kasutamist. Bronhospasmi raviks võib kasutada isoproterenooli ja aminofüllüüni.

## 5 FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mitteselektiivsed beetablokaatorid, ATC kood: C07AA05

#### Toimemehhanism

Propranolooli kirjanduses kirjeldatud potentsiaalne toimemehhanism prolifereeruva infantiilse hemangioomi ravis hõlmab omavahel tihedalt seotud erinevaid mehhanisme:

- lokaalne hemodünaamiline toime (vasokonstriksioon, mis on beetaadrenergilise blokaadi klassikaline tagajärg, ning infantiilse hemangioomi perfusiooni vähenemine);
- antiangiogeenne toime (vaskulaarsete endoteelirakkude prolifereerumise vähenemine, uute veresoonte ja vaskulaarsete tuubulite tekke vähenemine, maatriksi metalloproteinaas 9 sekretsiooni langus);
- apoptoosi esilekutsuv toime kapillaaride endoteelirakkudes;
- nii VEGF-i kui bFGF-i signaaliradade ja edasise angiogeneesi/prolifereerumise vähendamine.

#### Farmakodünaamilised toimed

Propranolool on beetablokaator, mida iseloomustavad kolm farmakoloogilist omadust:

- kardioselektiivse beeta-1 beetablokeeriva toime puudumine;
- antiarütmiline toime;
- osalise agonisti aktiivsuse puudumine (või sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus lastel

Propranolooli efektiivsus imikutel (vanuses 5 nädalat kuni 5 kuud ravi alguses), kes põevad prolifereeruvat infantiilset hemangioomi ja kes vajavad süsteemset ravi, on tõestatud randomiseeritud kontrolliga multitsentrilises mitme annusega adaptiivses II/III faasi uuringus, mille eesmärk on võrrelda nelja propranolooli ravimeetodit (1 või 3 mg/kg ööpäevas 3 või 6 kuu vältel) platseeboga (topeltpime).

Ravimit manustati 456 uuritavale (401 said propranolooli annuses 1 või 3 mg/kg/ööpäevas 3 või 6 kuu jooksul ja 55 said platseebot), võttes arvesse üle 3 nädala pikkust tiitrimisfaasi. Patsientidel (71,3% naissoost; 37% vanuses 35–90 päeva ja 63% vanuses 91–150 päeva) oli sihtmangioom peas 70% juhtudel ja enamik infantiilseid hemangiome lokaliseeriti (89%).

Ravi õnnestumiseks oli määratletud sihtmangioomi täielik või peaaegu täielik lahenemine, mida hinnati 24. nädalal fotodel pimemenetlusega, tsentraliseeritult ja sõltumatult, kui ravi enneaegselt ei lõpetatud.

Ravirežiimi 3 mg/kg/ööpäevas 6 kuu jooksul (valiti uuringu II faasi lõpul) oli õnnestumise määr 60,4%, võrreldes 3,6%-ga platseeborühmas ( $p$ -väärtus  $< 0,0001$ ). Vanuse (35–90 päeva / 91–150 päeva), soo ja hemangioomi asukoha (pea/keha) järgi moodustatud alamrühmades ei tuvastatud erinevusi propranolooli ravivastuses. Hemangioomi paranemist jälgiti 88% patsientidel propranolooliga ravimise 5. nädalal. 11,4% patsientidest vajasis ravi katkestamise järel kordusravi. Platseebo kasutamisega seotud eetilistel kaalutlustel ei demonstreeritud efektiivsust kõrge riskiastmega hemangioomiga patsientidel. Propranolooli efektiivsuse kohta kõrge riskiastmega hemangioomiga patsientidel on saadaval ulatuslikult tõendusmaterjale nii kirjandusest kui ka Hemangioliga läbi viidud spetsiaalsest ravimi tasuta kasutamise programmist.

Retrospektiivse uuringu alusel vajab süsteemse ravi taaslustamist väike hulk patsiente (12%). Ravi taaslustamisel täheldati rahuldavat ravivastust valdaval enamikul patsientidest.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Täiskasvanud

#### Imendumine ja jaotumine

Propranoolool imendub suukaudsel manustamisel peaaegu täielikult. See metaboliseeritakse esmasel maksapassaazil ulatuslikult ja süsteemsesse vereringesse jõuab ainult ligikaudu 25% propranooloolist. Plasma tippkontsentratsioon tekib ligikaudu 1...4 tundi pärast suukaudse annuse manustamist. Valgurikka toidu söömine suurendab propranoolooli biosaadavust ligikaudu 50% ega mõjuta tippkontsentratsiooni saabumise aega.

Propranoolool on soolestiku väljavoolutransporteri P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Uuringud viitavad aga, et P-gp ei ole propranoolooli tavapärasel terapeutilises vahemikus soolestikust imendumisel annusest sõltuv.

Ligikaudu 90% ringlevast propranooloolist on seotud plasmavalkudega (albumiin ja alfa-1-happe glükoproteiin). Propranoolooli jaotusruumala on ligikaudu 4 l/kg. Propranoolool läbib hematoentsefaalbarjääri ja platsentat ning eritub rinnapiimaga.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Propranooloolil on kolm peamist metaboliseerumisteed: aromaadne hüdroksüleerimine (peamiselt 4-hüdroksüleerimine), N-dealküülimine, millele järgneb täiendav külghelate oksüdeerumine, ja otsene glükuronisatsioon. Need teed moodustavad kogu metabolismist vastavalt 42%, 41% ja 17%, kuid on eri inimestel erinevad. Neli peamist metabolismi lõpp-produkti on propranooloolglükuroniid, naftüüloksüülaktaat ja glükuronaat ning 4-hüdroksüpropranoolooli sulfaatkonjugaadid. *In vitro* uuringud viitavad, et propranoolooli metabolismi olid kaasatud CYP2D6 (aromaadne hüdroksüleerimine) CYP1A2 (ahelate oksüdeerumine) ning vähemal määral CYP2C19.

Tervetel uuritavatel ei täheldatud suukaudsel manustamisel kliirensi või eritumise poolväärtusaja suhtes erinevust CYP2D6 ulatuslike metaboliseerijate ja kehvade metaboliseerijate vahel. Propranoolooli poolväärtusaeg plasmas on 3...6 tundi. Alla 1% ravimi annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

### Lapsed

HEMANGIOLI farmakokineetikat korduval manustamisel (3 mg/kg ööpäevas, jagatud 2 manustamiskorraks) uuriti 19 imikul vanuses 35...150 päeva ravi alguses. Farmakokineetikat hinnati tasakaalukontsentratsiooni saavutamisel, 1...3 kuud pärast ravi algust.

Propranoolool imendus kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus üldjuhul 2 tundi pärast manustamist vastava keskmise väärtusega 79 ng/ml, sõltumata imiku vanusest.

Keskmine näiv suukaudse manustamise kliirens oli 2,71 l/h/kg 65...120 päeva vanustel imikutel ja 3,27 l/h/kg 181–240 päeva vanustel imikutel. Pärast kehakaalule vastavalt korrigeerimist olid propranoolooli peamised imikutel määratud farmakokineetilised parameetrid (näiteks plasmakliirens) sarnased täiskasvanute kohta avaldatud kirjanduse andmetega.

Metaboliit 4-hüdroksüpropranoolool kvantifitseeriti ja selle plasmaekspositsioon oli alla 7% lähteravimi ekspositsioonist.

Selle farmakokineetilise uuringu ajal, mis hõlmas organismi funktsioneerimist ohustavate hemangioomide, teatud anatoomilistes piirkondades asuvate hemangioomide, mis jätavad sageli püsiva armi või moonutuse, suurte näol asuvate hemangioomide, väiksemate eksponeeritud piirkondades asuvate hemangioomide, raskekujulise haavanduvate hemangioomide ning varre otsas kasvavate hemangioomidega imikuid, uuriti efektiivust ka teisese hindamiskriteeriumina. Ravi propranoolooliga andis kõigil patsientidel tulemuseks seisundi kiire paranemise (7...14 päeva jooksul) ja sihemangioom lahenes ravi 3. kuuks 36,4% patsientidel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomadel peetakse propranolooli pärast akuutset annustamist keskmiselt toksiliseks ravimiks, mille suukaudse manustamise LD50 on ligikaudu 600 mg/kg. Propranolooli korduval manustamisel täiskasvanud ja noortele rottidele olid peamised teatatud toimed kehakaalu mööduv tõus ja organite kaalu mööduva tõusuga seostatud kehakaalu tõus. Need toimed olid ravi katkestamisel täielikult pöörduvad.

Toitumisest sõltuva manustamisega uuringutes, kus hiiri ja rotte raviti propranoloolvesinikkloriidiga kuni 18 kuud annustes kuni 150 mg/kg ööpäevas, ei leitud tõendeid ravimiga seotud tumorigeneesi kohta.

Kuigi osad andmed olid ebamäärased, võib olemasolevate *in vitro* ja *in vivo* andmete põhjal järeldada, et propranolool ei ole genotoksilise potentsiaaliga.

Täiskasvanud emastele rottidele emakasiseselt või intravaginaalselt manustatud propranolool on annuses  $\geq 4$  mg võimas implanteerumisvastane aine, toime on pöörduv. Täiskasvanud isastel rottidel põhjustas propranolool suurtes annustes ( $\geq 7,5$  mg/kg) munandites, munandimanustes ja seemnepõiekestes histopatoloogilisi haavandeid, vähendas spermide liikuvust, spermide kontsentratsiooni, plasma testosterooni taset ja oluliselt sagenenud spermi pea ja saba anomaaliat esinemist. Toime taaspöördus üldiselt pärast ravi lõpetamist täielikult. Sarnased tulemused saadi propranolooli intratestikulaarsel manustamisel ja *in vitro* mudelites. Kuid uuringus juveniilsetel loomadel, keda raviti kogu imiku-, lapse- ja teismeeale vastaval arenguperioodil, ei leitud toimet isaste ja emaste fertiilsusele (vt lõik 4.6).

Propranolooli potentsiaalset toimet juveniilsete rottide arengule hinnati pärast igapäevast suukaudset manustamist alates 4. sünnipäevast kuni 21. päevani annuste tasemetel 0, 10, 20 või 40 mg/kg/ööpäevas.

Raviga tundmatus kuigi ebatõenäolises seoses suuremust tuvastati kontsentratsioonil 40 mg/kg/ööpäevas, millega kaasnes üldine NOAELi juveniilne toksilisus 20 mg/kg/ööpäevas. Reproduktiivarengu, kasvu ja neuroloogilise arengu seisukohast ei esinenud propranolooliga seotud mõju ega toksikoloogiliselt olulisi leide kontsentratsioonil 40 mg/kg/ööpäevas, korreleerudes ohutusmääraga 1,2 emastel ja 2,9 isastel isenditel, vastavalt propranolooli keskmisele ekspositsioonile 21. sünnipäevastel päeval.

## 6 FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

- Hüdroksüetüütselluloos
- Naatriumsahhariin
- Maasika maitse- ja lõhnaaine (sisaldab propüleenglükooli)
- Vanilli maitse- ja lõhnaaine (sisaldab propüleenglükooli)
- Sidrunhappe monohüdraat
- Puhastatud vesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Enne avamist: 3 aastat.

Pärast esmast avamist: 2 kuud.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Pärast igat kasutuskorda asetada pudel ja suusüstal välispakendisse.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

120 ml lahust kollakas III tüüpi klaasist pudelis, mis on varustatud väikese tihedusega polüetüleenist sisekorgi ja lastekindla polüpropüleenist keeratava korgiga. Pakendis on kaasas polüpropüleenist suusüstal, mis on gradueeritud vastavalt propanolooli kogusele mg-des.

Pakendi suurus: karbis on 1 pudel ja 1 suusüstal.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7 MÜÜGILOA HOIDJA**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

### **8 MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/919/001

### **9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. aprill 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2019

### **10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
  - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**  
Müügiloa hoidja peab jagama kõigile hooldajatele, kellelt oodatakse HEMANGIOLI ettevalmistamist ja lastele manustamist, hooldaja juhendi, mille väljastab ravi määraja. Selle hooldaja juhendi eesmärk on suurendada teadlikkust hüpoplükeemia ja bronhospasmi tekkimise

oluliste ohtude kohta pärast HEMANGIOLi võtmist ja anda juhiseid nende ohtude jälgimise/haldamise kohta.

Selle eesmärk on ka juhendada hooldajaid lapsi ravi ajal õigesti toitma, et vältida tõsise hüpoglükeemia teket.

Müügiloa hoidja peab enne hooldaja juhendi levitamist leppima riikliku pädeva asutusega kokku õppematerjali sisus ja vormis ning teabedastusplaanis. Hooldaja juhend peab olema levitamiseks saadaval enne uue kasutusnäidustuse (prolifereeruva infantiilse hemangioomi ravi) liikmesriigis turule laskmist.

Hooldaja juhend lapsi HEMANGIOLiga ravivatele hooldajatele peavad sisaldama järgmisi olulisi ohutuselemente:

- teave hüpoglükeemia tekkimise ohu kohta, mis püsib olulisena kogu raviperioodi jooksul;
- teave seisundite kohta, mille puhul HEMANGIOLi anda ei tohi;
- teave preparaadi ettevalmistamise ja manustamise õige protseduuri kohta, kaasa arvatud järgmine:
  - nõuanded laste toitmise kohta ravi ajal;
  - teave selle kohta, kuidas tuvastada ja mida teha HEMANGIOLiga ravimise ajal tekkiva mis tahes hüpoglükeemia sümptomi korral (*varased sümptomid*, nagu kahvatus, väsimus, higistamine, värisemine, ärevus, näljatunne, ärkamisraskused; *rasked sümptomid*, nagu liigne magamine, reageerimisraskused, vähene söögiisu, kehatemperatuuri langus, krambid, lühikesed hingamispausid, teadvuse kaotus);
  - teave selle kohta, kuidas tuvastada ja mida teha HEMANGIOLiga ravimise ajal tekkiva mis tahes bronhospasmi sümptomi korral: kõha, millega kaasnevad hingamise kiirenemine või hingamisraskused ja/või vilistav hingamine nahasinakusega või ilma;
  - juhised selle kohta, millal HEMANGIOLi manustamine katkestada ja pöörduda tervishoiutöötaja poole:
    - hüpoglükeemia tunnuste ja sümptomite tekkimisel ravi ajal (kui laps on teadvusel, tuleb kohe anda suhkrut sisaldavat jooki);
    - bronhospasmi tunnuste ja sümptomite tekkimisel;
    - infektsiooni korral või muudel juhtudel, mil glükoosivajadus suureneb (külmetushaigus, stress) või patsient kaldub paastuma (nt vähene suukaudne toitumine, infektsioon, oksendamine);
  - juhised HEMANGIOLi lahuse ettevalmistamise kohta.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP/PUDELID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

HEMANGIOL 3,75 mg/ml suukaudne lahus  
propranolool

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 ml lahust sisaldab 4,28 mg propranoloolvesinikkloriidi, mis vastab 3,75 mg propranoloolile.

**3. ABIAINED**

Tedaolevat toimet omav abiaine: propüleenglükool.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne lahus.  
1 pudel 120 ml ja 1 suusüstal.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Propranolooli manustamiseks kasutada pakendis olevat suusüstalt, millel on gradueeritud skaala mg-des. Ärge kasutage teisi mõõteseadmeid.  
Ärge loksutage pudelit enne kasutamist.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Ravim tuleb ära kasutada 2 kuu jooksul pärast avamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.  
Pärast igat kasutuskorda asetada pudel ja suusüstal välispakendisse.  
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE  
45 place Abel Gance  
F- 92100 Boulogne

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/14/919/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

HEMANGIOL

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC: {number}  
SN: {number}  
NN: {number}

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **HEMANGIOL 3,75 mg/ml suukaudne lahus** propranolool

**Enne, kui laps hakkab ravimit saama, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma apteekri, arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui nende haigusnähud on teie lapse omadega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma apteekri, arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on HEMANGIOL ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie laps HEMANGIOLi võtab
3. Kuidas HEMANGIOLi lapsele manustatada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas HEMANGIOLi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1 Mis ravim on HEMANGIOL ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis on HEMANGIOL**

Ravimi nimi on HEMANGIOL. Toimeaine on propranolool.  
Propranolool kuulub beetablokaatorite ravimrühma.

##### **Milleks seda kasutatakse**

Seda ravimit kasutatakse hemangioomi ravimiseks. Hemangioom on täiendavate veresoonte kogum, mis on nahka või naha alla moodustanud muhu. Hemangioom võib olla pinnapealne või sügav. Seda kutsutakse vahel „maasikajäljeks”, sest hemangioomi pind meenutab maasikat.

Hemangioliga ravi alustatakse imikutel vanuses 5 nädalat kuni 5 kuud kui:

- kahjustuste asukoht ja/või ulatus on eluohtlik või häirib organismi funktsioneerimist (võib kahjustada elutähtsaid elundeid või meeli, nt nägemist või kuulmist);
- hemangioom on haavandunud (st raskesti paraneva nahahaavandiga) või valulik ja/või ei parane lihtsate haavaravi meetoditega;
- on püsivate armide tekkimise või välimuse moondumise risk.

#### **2 Mida on vaja teada enne, kui teie laps HEMANGIOLi võtab**

##### **Ärge andke HEMANGIOLi**

Kui teie laps:

- on enneaegne, kes eiole veel korrigeeritud vanuses 5 nädalat (korrigeeritud vanus on enneaegse imiku vanus juhul, kui ta oleks sündinud tähtaegselt);
- on propranolooli või ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergiline reaktsioon võib hõlmata löövet, sügelust või õhupuudust;
- tal on astma või anamneesis hingamisraskused;
- tal on ea kohta madal südame löögisagedus. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga;

- tal on südamehaigus (näiteks südame rütmihäired või südamepuudulikkus);
- tal on väga madal vererõhk;
- tal on probleeme tsirkulatsiooniga, mis põhjustab sõrmede ja varvaste tuimust ja kahvatust;
- on soodumus madala veresuhkru tekkeks;
- tal on neerupealiseks kasvajast tingitud kõrge vererõhk. Seda kutsutakse feokromotsütoomiks.

Kui imetate last ja võtate ravimeid, mida ei tohi koos HEMANGIOLiga kasutada (vt lõike „Kui imetate oma last” ja „Teised ravimid ja HEMANGIOL”), **ärge andke** seda ravimit oma lapsele.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

#### **Enne, kui teie laps saab HEMANGIOLI, teavitage oma arsti:**

- kui teie lapsel on probleeme maksa või neerudega. Seda ravimit ei soovitata kasutada maksa- või neerupuudulikkuse korral;
- kui teie lapsel on esinenud ükskõik millest (s.t ravimist või toiduainest vms) põhjustatud allergilist reaktsiooni. Allergiline reaktsioon võib hõlmata löövet, sügelust või õhupuudust;
- kui teie lapsel on psoriaas (nahahaigus, mille puhul nahale tekivad punased kuivad paksu naha naastud), sest ravim võib raskendada haiguse sümptomeid;
- kui teie lapsel on diabeet: sellisel juhul tuleb teie lapse vere glükoositaset sagedamini mõõta;
- kui teie lapsel on PHACE sündroom (seisund, mille puhul on kombineeritud hemangioom ja ajuveresooni haaravad vaskulaarsed anomaaliad), kuna see ravim võib suurendada ajuinsuldi ohtu.

#### **Olulised märgid, mille esinemist jälgida pärast HEMANGIOLI manustamist**

##### **Hüoglükeemia ohud**

See ravim võib varjata hüoglükeemia (tuntud ka kui madal veresuhkru sisaldus) ohusümptomeid. See võib ka süvendada lastel hüoglükeemia sümptomeid, eriti, kui imik paastub (nt vähene suukaudne toitumine, samaaegne infektsioon, oksendamine) või kui tema glükoosivajadus on suurenenud (külmatushaigus, stress, infektsioonid), või ravimi üleannustamise korral. Sümptomid võivad olla:

- kerged: kahvatus, väsimus, higistamine, värisemine, südamepekslemine, ärevus, nälg, raskused ärkamisel;
- rasked: liigne magamine, raskused vastamisel, raskused toitmisel, kehatemperatuuri langus, krambid (hood), lühikesed hingamispausid, teadvusekadu.

Hüoglükeemia tekkimise oht püsib olulisena kogu raviperioodi jooksul.

**Hüoglükeemia ohtude vältimiseks tuleb manustada HEMANGIOLI söögi ajal või kohe pärast sööki ja vältida viimase annuse manustamist öhtul vahetult enne magamaminekut (vt lõik 3). Last tuleb ravi jooksul piisavalt ja regulaarselt toita. Kui laps ei söö piisavalt, tal esineb mõni muu haigus või ta oksendab, tuleb annus vahele jätta. ÄRGE ANDKE OMA LAPSELE HEMANGIOLI ENNE, KUI LAPS SAAB JÄLLE PIISAVALT TOITU.**

**Kui teie lapsel esineb HEMANGIOLI võtmisel hüoglükeemia sümptomeid, katkestage ravi ja helistage kohe arstile või minge otse haiglasse. Kui laps on teadvusel, jootke talle suhkrut sisaldavat vedelikku.**

##### **Bronhospasmi ohud**

Lõpetage ravi ja võtke kohe ühendust arstiga, kui pärast lapsele HEMANGIOLI manustamist märkate järgmisi sümptomeid, mis viitavad bronhospasmile (bronhide ajutine restriksioon, mis põhjustab hingamisraskusi): kõha, kiire või raskendatud hingamine või vilisemine, sellega seotud või mitteseotud sinakas nahk.

**Katkestage ravi ja pöörduge kohe arsti poole, kui HEMANGIOLi võtmisel esineb teie lapsel külmetushaigusele viitavaid sümptomeid, mis hõlmavad hingamisraskust ja/või vilistavat hingamist.**

#### **Hüpotensiooni ja bradükardia (madal südame löögisagedus) oht**

HEMANGIOL võib langetada vererõhku (hüpotensioon) ja südame löögisagedust (bradükardia). Sellepärast jälgitakse vähemalt 2 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist või annuse suurendamist hoolikalt teie lapse kliinilist seisundit ja südame löögisagedust. Seejärel kontrollib teie arst teie last ravi jooksul regulaarselt.

**Katkestage ravi ja pöörduge kohe arsti poole, kui HEMANGIOLi võtmisel esineb teie lapsel sümptomeid nagu väsimus, jahedus, kahvatus, sinakas nahk või minestamine.**

#### **Hüperkaleemia risk**

HEMANGIOL võib suurendada kaaliumisisaldust veres. Laialdase haavandunud hemangioomi korral tuleb määrata teie lapsel kaaliumisisaldus veres.

#### **Kui teie lapsele on vaja teha üldanesteesiat**

Öelge anestezioloogile ja personalile, et teie laps võtab HEMANGIOLi. Seda sellepärast, et teatud anesteetikumide manustamisel võib see ravim põhjustada madalat vererõhku (vt „Teised ravimi ja HEMANGIOL”). Võib olla on vajalik katkestada ravi HEMANGIOLiga vähemalt 48 h enne anesteesiat.

#### **Kui toidate last rinnaga**

- Andke enne ravimi manustamist oma arstile teada.
- Ärge andke seda ravimit oma lapsele, kui võtate ravimeid, mida ei tohi koos HEMANGIOLiga kasutada (vt „Teised ravimid ja HEMANGIOL”).

#### **Muud ravimid ja HEMANGIOL**

- Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda sellepärast, et HEMANGIOL võib mõjutada muude ravimite toimet ja mõned ravimid võivad mõjutada HEMANGIOLi toimet.
- Veelgi enam, kui imetate oma last, tuleb oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele öelda, mis ravimit te võtate, sest need võivad sattuda rinnapiima ja mõjutada lapse ravi. Teie arst annab teile teada, kas peaksite imetamise lõpetama.

Eriti oluline on, juhul kui imetate, arstile või apteekrile öelda, kui teie võtate või kui teie laps võtab:

- diabeediravimeid;
- ravimeid südame või veresoonkonnahaiguste, näiteks ebaühtlane südametöö, valud rinnas või angiin, kõrge vererõhk, südamepuudulikkus, ravimiseks;
- ärevuse ja depressiooni ravimeid ning raskemate vaimsete häirete või epilepsiaavastaseid ravimeid;
- tuberkuloosiravimeid;
- valu- ja põletikuvastaseid ravimeid;
- ravimeid, mida kasutatakse lipiidide taseme langetamiseks;
- ravimeid anesteesia esilekutsumiseks.

Kui teil on täiendavaid küsimusi, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

#### **HEMANGIOL sisaldab naatriumi ja propüleenglükooli**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.



Ravim sisaldab 2,08 mg propüleenglükooli/kg ööpäevas. Kui teie imik on alla 4 nädala vanune, pidage enne talle selle ravimi manustamist nõu arsti või apteekriga, eelkõige, kui imik saab ka teisi propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.

### 3 Kuidas HEMANGIOLi lapsele manustada

Teie lapse ravi on alustanud arst, kes on ekspert infantiilse hemangioomi diagnoosimise, ravi ja jälgimise alal.

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile soovitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Ärge kunagi muutke lapsele manustatavat annust ise. Annuste suurendamise või annuse korrigeerimise vastavalt lapse kehakaalule peab tegema teie arst.**

#### Annus

- Annustamine põhineb teie lapse kehakaalul alltoodud ravikeemi kohaselt.

Nädalad (ööpäevane annus)	Manustatav annus	Manustamisajad
Esimene nädal (1 mg/kg ööpäevas)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• üks hommikul</li> <li>• üks õhtul</li> <li>• annuste vahe vähemalt 9 tundi</li> </ul>
Teine nädal (2 mg/kg ööpäevas)	1 mg/kg	
Kolmas ja järgmised nädalad (3 mg/kg ööpäevas)	1,5 mg/kg	

- Vajadusel võib ravimit segada vähese koguse piimaga või lapse vanusele vastavalt õuna- ja/või apelsinimahla ja anda see lapsele lutipudelil. Ärge segage ravimit terve pudeli piima või mahla hulka.  
Kuni 5 kg kaaluvate laste puhul võib annuse segada ühe teelusikatäie piima hulka (ligikaudu 5 ml). Üle 5 kg kaaluvate laste puhul võib annuse segada ühe supilusikatäie piima või puuviljamahla hulka (ligikaudu 15 ml).  
Kasutage segu 2 tunni jooksul alates valmistamisest.

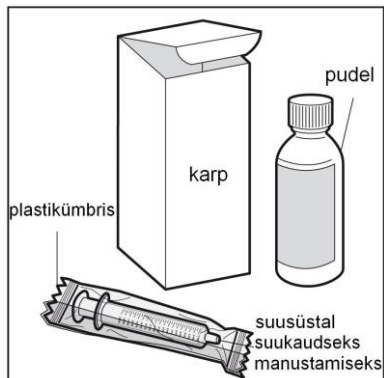
#### Kuidas HEMANGIOLi lapsele manustada

- HEMANGIOL on suukaudseks kasutamiseks.
- Ravimit tuleb anda söögi ajal või vahetult pärast seda.
- Annust tuleb alati mõõta pudeliga kaasas oleva suusüstlaga.
- Manustage HEMANGIOLi otse lapse suhu pudeliga kaasas oleva suusüstlaga.
- Pikema paastuperioodi vältimiseks toitke last regulaarselt.
- Kui laps ei söö või oksendab, tuleb annus vahele jätta.
- Kui teie laps sülitab annuse välja või kui te pole kindel, kas ta neelas kogu ravimi alla, ärge andke uut annust, vaid oodake järgmise planeeritud annuseni.
- HEMANGIOLi ja sööki peab andma sama inimene, et vältida hüpotlükeemia tekkimise ohtu. Kui lapsega tegelevad eri inimesed, on lapse turvalisuse tagamiseks oluline hea suhtlemine.

#### Kasutusjuhend

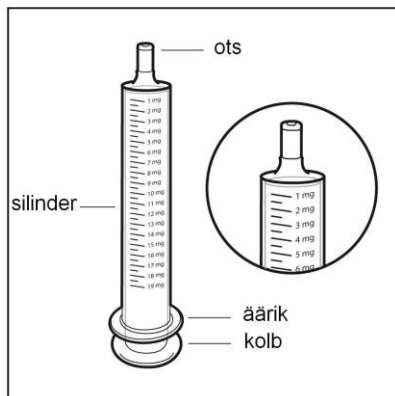
- **1. samm. Võtke esemed karbist välja**  
Pappkarp sisaldab järgmisi ravimi manustamiseks vajalikke esemeid:
  - klaaspudel, mis sisaldab 120 ml propranolooli suukaudset lahust
  - gradueeritud suusüstal

Võtke pudel ja suusüstal karbist välja ja eemaldage süstlalt plastikümbris.



- **2. samm. Kontrollige annust**

Kontrollige HEMANGIOLI annust milligrammides (mg) vastavalt arsti väljakirjutusele. Leidke see arv süstla skaalal.



- **3. samm. Avage pudel**

Pudel on lastekindla korgiga. Selle avamine käib nii: suruge plastkork alla ja pöörake korki vastupäeva (vasakule).

Ärge loksutage pudelit enne kasutamist.

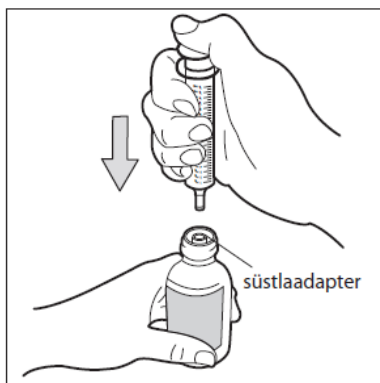


- **4. samm. Sisestage süstal**

Sisestage süstla ots püstise asetatud pudelisse ja suruge kolb lõpuni alla.

Ärge eemaldage pudeli kaelalt süstlaadapterit.

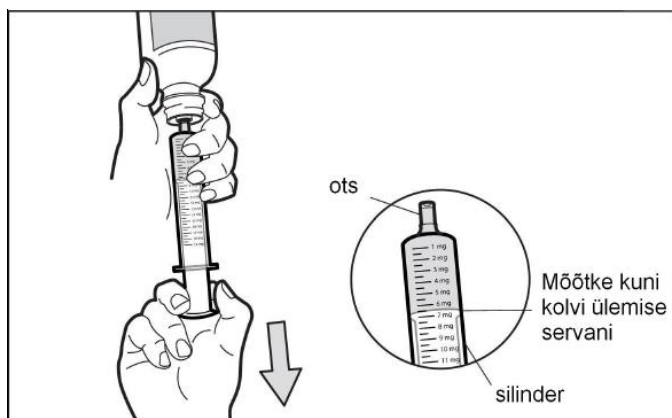
Kasutage annuse mõõtmiseks ja manustamiseks ainult kaasasolevat suusüstalt. Ärge kasutage lusikat või teisi mõõteseadmeid.



- **5. samm. Täitke süstal annusega**

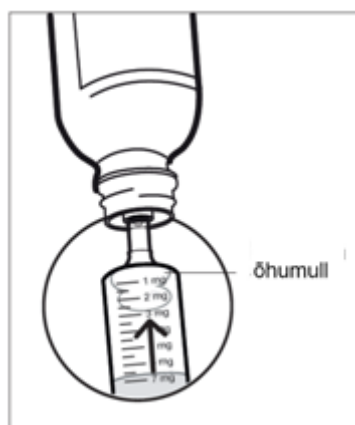
Kui süstal on paigas, pöörake pudel tagurpidi.

Tõmmake süstla kolvi tagasi kuni soovitud mg väärtuseni.



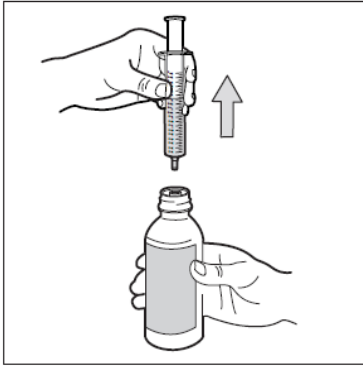
- **6. samm. Kontrollige, kas süstlas on õhumulle**

Kui süstlas on õhumulle, hoidke süstalt püstises asendis, lükake kolvi üles, et õhumullid välja suruda, ning täitke süstal uuesti vastavalt arsti väljakirjutatud annuseni.



- **7. samm. Eemaldage süstal**

Pöörake pudel õigetpidi ja tõmmake süstal pudelist lahti. Vältige selle sammu juures süstla kolvi vajutamist.



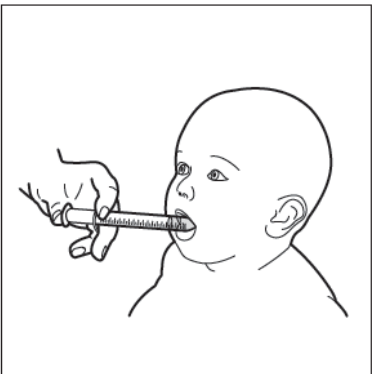
- **8. samm. Sulgege pudel**

Pange kork pudelile tagasi seda päripäeva (paremale) pöörates.



- **9. samm. Manustage HEMANGIOL lapsele**

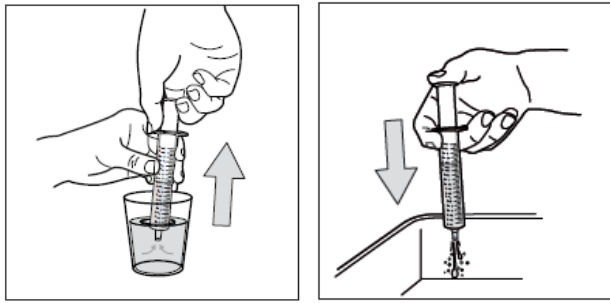
Asetage süstal lapsele suhu, vastu põse sisekülge.  
Nüüd võite HEMANGIOLi aeglaselt pritsida lapse suhu.  
Ärge pange last vahetult pärast manustamist lamama.



- **10. samm. Puhastage süstal**

Ärge võtke süstalt lahti. Loputage tühja süstalt pärast iga kasutuskorda klaasitäies puhtas vees.

- 1- Täitke klaas puhta veega.
- 2- Tõmmake kolb välja.
- 3- Laske loputusvesi kraanikaussi.
- 4- **Korrake loputamist 3 korda.**



Ärge kasutage puhastamiseks seepi või alkoholil põhinevat lahust. Pühkige süstal väljast kuivaks. Ärge pange süstalt sterilisaatorisse või nõudepesumasinasse. Kuni järgmise kasutuskorral hoidke pudelit ja süstalt väliskarbis koos ohutus kohas, millele teie laps ligi ei pääse. Kui pudel saab tühjaks, visake süstal ära.

#### **Kui annate lapsele HEMANGIOLI rohkem kui ette nähtud**

Kui andsite oma lapsele rohkem HEMANGIOLI kui ette nähtud, pidage viivitamatult nõu oma arstiga.

#### **Kui te unustate HEMANGIOLI lapsele manustada**

Jätke vahelejäädud annus manustamata ja ärge andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral andmata. Jätkake ravi tavapärase sagedusega: üks annus hommikul ja üks õhtul.

#### **Kui te lõpetate HEMANGIOLI lapsele manustamise**

Ravi lõpetamisel võib arsti otsusel HEMANGIOLI kasutamise kohe ära jätta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma apteekri, arsti või meditsiiniõega.

## **4 Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast HEMANGIOLI manustamist tuleb last jälgida oluliste sümptomite suhtes, mis võivad märku anda võimalike kõrvaltoimete nagu madala vererõhu, madala südamelöögisageduse, madala veresuhkru taseme või bronhospasmi (hingamisraskuste) tekkest. Vt lõik 2.

#### **Väga sagedad kõrvaltoimed (esineb rohkem kui 1 kasutajal 10st)**

- bronhiit (bronhide põletik);
- unehäired (unetus, halva kvaliteediga uni ja ärkamisraskused);
- kõhulahtisus ja oksendamine.

#### **Sagedad kõrvaltoimed (esineb kuni 1 kasutajal 10st)**

- bronhospasm (hingamisraskused);
- bronhioliit (väikeste bronhide põletik koos hingamisraskuste ja vilinaga rinnus, millega kaasneb köha ja palavik);
- langenud vererõhk;
- isu langus;
- erutus, õudusunenäod, ärritatavus;
- unisus;
- külmad jäsemed;
- kõhukinnisus, kõhuvalu;

- erüteem (naha punetus);
- mähkmelööve.

#### **Harvad kõrvaltoimed (esineb kuni 1 kasutajal 100st)**

- südame juhte- või rütmihäired (aeglased või ebaühtlased südamelöögid);
- urtikaaria (naha allergiline reaktsioon), alopeetsia (juustekaotus);
- langenud veresuhkru tase;
- vere valgeliblede arvu vähenemine.

#### **Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

- hüpoglükeemiaga (ebanormaalselt madal veresuhkru sisaldus) seotud krampid (tõmbused);
- bradükardia (ebanormaalselt madal südame löögisagedus);
- madal vererõhk;
- väga madal valgete vereliblede (võitlevad infektsioonidega) sisaldus;
- tsirkulatsioonihäired, mis põhjustavad sõrmede ja varvaste tuimust ja kahvatust;
- vere kaaliumitaseme tõus.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5 Kuidas HEMANGIOLI säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja pudeli sildil.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke pudelit välispakendis, valguse eest kaitstult. Kasutuskordade vahel hoida pudelit ja suusüstalt välispakendis. Mitte lasta külmuda.

Ravim tuleb ära kasutada 2 kuu jooksul pärast avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6 Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida HEMANGIOL sisaldab**

- Toimeaine on propranolool. Üks ml sisaldab 4,28 mg propranoloolvesinikkloriidi, mis vastab 3,75 mg propranoloolile.
- Teised koostisosad on hüdroksüetüütselluloos, naatriumsahhariin, maasika maitse- ja lõhnaaine (sisaldab propüleenglükooli), vanilli maitse- ja lõhnaaine (sisaldab propüleenglükooli), sidrunhappe monohüdraat, puhastatud vesi. Lisateavet vt lõik 2 alalõigust „HEMANGIOL sisaldab naatriumi ja propüleenglükooli“.

#### **Kuidas HEMANGIOL välja näeb ja pakendi sisu**

- HEMANGIOL on puuvilja lõhnaga, selge, värvitu kuni veidi kollakas suukaudne lahus.

- See tarnitakse 120 ml kollakas klaaspudelil, mis on varustatud lastekindla keeratava korgiga. Karbis on 1 pudel.
- Iga pudeliga on kaasas polüpropüleenist gradueeritud suusüstal, millel on skaala mg-des.

**Müügiloa hoidja**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE  
45 place Abel Gance  
92100 BOULOGNE  
PRANTSUSMAA

**Tootja**

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

**Infoleht on viimati uuendatud.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.