

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1 NAZIV LIJEKA

HEMANGIOL 3,75 mg/ml oralna otopina

## 2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 4,28 mg propranololklorida što odgovara 3,75 mg propranolola u obliku baze.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži

propilenglikol.....2,60 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3 FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do blago žuta oralna otopina, s voćnim mirisom.

## 4 KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

HEMANGIOL je indiciran za liječenje proliferirajućeg infantilnog hemangioma koji zahtijeva sistemsku terapiju:

- hemangiom koji ugrožava život ili funkciju,
- ulcerirani hemangiom s bolovima i/ili izostankom odgovora na jednostavne mjere njege rane,
- hemangiom s opasnošću od trajnih ožiljaka ili izobličavanja.

Primjenu treba započeti kod dojenčadi u dobi od 5 tjedana do 5 mjeseci (vidjeti dio 4.2).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje HEMANGIOL-om trebaju započeti liječnici koji imaju iskustvo u dijagnostici, liječenju i vođenju infantilnog hemangioma, u kontroliranom kliničkom okruženju u kojem stoje na raspolaganju odgovarajuće mogućnosti za zbrinjavanje nuspojava, uključujući i one koje zahtijevaju hitne mjere.

#### Doziranje

Doziranje je izraženo u propranololu u obliku baze.

Preporučena početna doza je 1 mg/kg/dan koja je podijeljena u dvije odvojene doze od 0,5 mg/kg.

Preporučuje se povećati dozu do terapijske doze pod liječničkim nadzorom, na sljedeći način:

1 mg/kg/dan tijekom 1 tjedna, zatim 2 mg/kg/dan tijekom 1 tjedna, a zatim 3 mg/kg/dan kao doza održavanja.

Terapijska doza je 3 mg/kg/dan, koja se treba primijeniti u 2 odvojene doze od 1,5 mg/kg, jednu ujutro, a jednu u kasno poslijepodne, s vremenskim razmakom od najmanje 9 sati između dva unosa. HEMANGIOL treba dati tijekom ili neposredno nakon hranjenja kako bi se izbjegao rizik od hipoglikemije.

Ako dijete ne jede dovoljno ili povraća, preporučuje se preskočiti dozu.

U slučaju da dijete ispljune dozu ili ne uzme cijeli lijek, ne treba mu davati drugu dozu prije sljedeće planirane doze.

Tijekom faze titracije, svako povećanje doze mora određivati i nadzirati liječnik u istim uvjetima kao i pri primjeni početne doze. Nakon faze titracije, liječnik će ponovno podesiti dozu u skladu s promjenama težine djeteta.

Kliničko praćenje stanja djeteta i ponovno prilagođavanje doze mora se provoditi najmanje mjesečno.

#### Trajanje liječenja:

HEMANGIOL se treba primjenjivati tijekom 6 mjeseci.

Prekid liječenja ne zahtijeva progresivno smanjivanje doze.

Kod manjeg broja bolesnika kod kojih se vrate simptomi nakon prekida liječenja, liječenje se može ponovno započeti pod istim uvjetima uz zadovoljavajući odgovor.

#### Pedijatrijska populacija

U nedostatku podataka o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti, HEMANGIOL se ne smije koristiti kod dojenčadi mlađe od 5 tjedana.

Ne postoje podaci o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti u kliničkim ispitivanjima provedenim s HEMANGIOL-om kako bi se preporučilo započinjanje terapije HEMANGIOL-om kod dojenčadi i djece starije od 5 mjeseci.

#### Dojenčad s oštećenjem jetre ili bubrega

Uslijed nedostatka podataka, ne preporučuje se primjena lijeka kod dojenčadi s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Način primjene

##### Za peroralnu primjenu.

HEMANGIOL treba primijeniti izravno u djetetova usta pomoću graduirane štrcaljke za usta, kalibrirane u mg propranolola u obliku baze, isporučenom zajedno s bocom oralne otopine (vidjeti upute za primjenu u dijelu 3. upute o lijeku).

Bocu ne treba tresti prije uporabe.

Ako je potrebno, lijek se može razrijediti u maloj količini mlijeka za bebe ili voćnog soka od jabuke i/ili naranče prilagođenog dobi djeteta. Ne stavljajte lijek u bocu koja je već potpuno napunjena.

Za miješanje se može koristiti jedna puna čajna žličica (oko 5 ml) mlijeka za djecu tešku do 5 kg ili jedna puna jušna žlica (oko 15 ml) mlijeka ili voćnog soka za djecu težu od 5 kg, dano putem dječje bočice. Mješavina se mora potrošiti unutar 2 sata.

HEMANGIOL i hranu mora davati ista osoba kako bi se izbjegao rizik od hipoglikemije. Ako su u davanje uključene različite osobe, bitna je dobra komunikacija kako bi se osigurala sigurnost djeteta.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Prijevremeno rođena dojenčad, koja nisu dosegla korigiranu dob od 5 tjedana (korigirana dob se izračunava oduzimanjem broja tjedana od prijevremenog rođenja od stvarne dobi)
- Dojenčad na majčinom mlijeku, ako se majka liječi lijekovima kontraindiciranim s propranololom
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Astma ili anamneza bronhospazma
- Atrioventrikularni blokovi drugog ili trećeg stupnja
- Bolest sinusnog čvora (uključujući sinoatrijalni blok)
- Bradikardija ispod sljedećih granica:

Dob	0-3 mjeseci	3-6 mjeseci	6-12 mjeseci
<b>Srčana frekvencija (otkucaji/min)</b>	100	90	80

- Nizak krvni tlak, ispod sljedećih granica:

Dob	0-3 mjeseci	3-6 mjeseci	6-12 mjeseci
<b>Krvni tlak (mmHg)</b>	65/45	70/50	80/55

- Kardiogeni šok

- Zatajenje srca koje nije kontrolirano liječenjem
- Prinzmetalova angina
- Teški poremećaji cirkulacije na razini perifernih arterija (Raynaudov fenomen)
- Dojenčad sklona hipoglikemiji
- Feokromocitom

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Početak liječenja

Prije početka terapije s propranololom, mora se obaviti probir za rizike povezane s uporabom propranolola. Mora se provesti analiza povijesti bolesti i puni klinički pregled, uključujući frekvenciju otkucaja srca, te auskultaciju srca i pluća.

U slučaju sumnje na srčane abnormalnosti, prije početka liječenja mora se zatražiti savjet specijalista kako bi se utvrdilo postoje li bilo kakve skrivene kontraindikacije.

U slučaju akutnih bronho-pulmonalnih abnormalnosti, početak liječenja mora se odgoditi.

##### Hipoglikemija

Propranolol sprječava odgovor endogenih kateholamina da korigiraju hipoglikemiju. On prikriva adrenergičke upozoravajuće znakove hipoglikemije, osobito tahikardiju, drhtanje, anksioznost i glad. Može pogoršati hipoglikemiju kod djece, naročito tijekom razdoblja neuzimanja hrane (npr. smanjeni unos hrane oralnim putem, infekcija, povraćanje) kada je potreba za glukozom povećana (prehlada, stres, infekcije) ili kod predoziranja. Te hipoglikemijske epizode povezane s uzimanjem propranolola mogu se iznimno prezentirati u obliku napadaja i/ili kome. Ako se pojave klinički znakovi hipoglikemije, potrebno je dati djetetu da pije otopinu slatke tekućine te privremeno zaustaviti liječenje. Potrebno je odgovarajuće pratiti stanje djeteta sve dok simptomi ne nestanu.

Propisivači trebaju obavijestiti pružatelje skrbi/roditelje o riziku ozbiljne hipoglikemije koji ostaje jednako naglašen tijekom cijelog razdoblja liječenja, te istaknuti potrebu poštivanja preporuka za doziranje (vidjeti dio 4.2).

Pružatelji skrbi bi trebali dobiti upute o tome kako prepoznati kliničke znakove hipoglikemije kako bi:

- odmah liječili hipoglikemiju i time spriječili po život opasno stanje
- obratili se liječniku ili odmah otišli u bolnicu
- prekinuli liječenje.

Kod djece s dijabetesom praćenje glukoze u krvi mora biti učestalije i pod nadzorom endokrinologa.

##### Poremećaji dišnog sustava

U slučaju infekcije donjih dišnih puteva povezane s dispnejom i piskanjem, liječenje mora biti privremeno obustavljeno. Moguća je primjena beta-2 agonista i inhalacijskih kortikosteroida. Kada se dijete u potpunosti oporavi, može se ponovno razmotriti dati propranolol, a u slučaju da se simptomi vrate liječenje se mora trajno prekinuti.

U slučaju izoliranog bronhospazma, liječenje se mora trajno prekinuti.

##### Kardiovaskularni poremećaji

Zbog svog farmakološkog djelovanja, propranolol može uzrokovati ili pogoršati postojeću bradikardiju ili abnormalnosti krvnog tlaka. Ako srčana frekvencija padne za više od 30 otkucaja u minuti u odnosu na početnu vrijednost, mora se dijagnosticirati bradikardija. Bradikardija se definira kao vrijednosti ispod sljedećih granica:

Dob	0-3 mjeseca	3-6 mjeseci	6-12 mjeseci
<b>Srčana frekvencija (otkucaji/min)</b>	100	90	80

Nakon prvog unosa i svakog povećanja doze, klinički nadzor uključujući krvni tlak i frekvenciju otkucaja srca mora se provoditi barem svaki sat tijekom najmanje narednih 2 sata. U slučaju

simptomatske bradikardije ili bradikardije ispod 80 otkucaja u minuti, mora se odmah zatražiti savjet specijalista.

U slučaju teške i/ili simptomatske bradikardije ili hipotenzije do kojih je došlo u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, liječenje se mora prekinuti, te zatražiti savjet specijalista.

#### Zatajenje srca:

Kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, simpatička stimulacija može biti životno važna komponenta koja podržava funkciju cirkulacije, a njegova inhibicija beta blokatorima može uzrokovati još teže zatajenje. Kod djece sa zatajenjem srca liječenje treba biti pod nadzorom kardiologa.

#### PHACE sindrom

Dostupna je vrlo ograničena količina podataka o sigurnosti propranolola kod bolesnika s PHACE sindromom.

Kod bolesnika s PHACE sindromom s teškim cerebrovaskularnim anomalijama uslijed pada krvnog tlaka i slabljenja protoka kroz okludirane, sužene ili stenozirane krvne žile, propranolol može povećati rizik od moždanog udara.

Kod dojenčadi s velikim hemangiomom lica prije razmatranja terapije propranololom mora se temeljito ispitati potencijalna arteriopatija povezana s PHACE sindromom, koristeći angiografiju glave i vrata magnetskom rezonancom, kao i snimanje srca, kako bi se pregledao i luk aorte.

Mora se zatražiti savjet specijalista.

#### Dojenje:

Propranolol se izlučuje u majčino mlijeko, stoga majke koje se liječe propranololom a istovremeno doje djecu o tome moraju obavijestiti svog zdravstvenog radnika.

#### Zatajenje jetre ili bubrega

Propranolol se metabolizira u jetri, a izlučuje putem bubrega. U nedostatku podataka u djece, propranolol se ne preporučuje kod djece s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Preosjetljivost

Kod bolesnika za koje je vjerojatno da će doživjeti tešku anafilaktičku reakciju, bez obzira na podrijetlo, posebice s jodnim kontrastnim sredstvima, liječenje beta-blokatorom može dovesti do pogoršanja reakcije i njene otpornosti na liječenje adrenalinom u normalnim dozama. Kod djece koja su izložena riziku od anafilaksije treba procijeniti omjer koristi i rizika lijeka.

#### Opća anestezija

Beta-blokatori će dovesti do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od hipotenzije.

Neophodno je upozoriti anesteziologa na činjenicu da se bolesnik liječi beta-blokatorima.

Kada bolesnik dobije termin za operaciju, terapija beta-blokatorom mora se prekinuti najmanje 48 sati prije zahvata.

#### Hiperkalemija

Slučajevi hiperkalemije zabilježeni su kod bolesnika s velikim ulceriranim hemangiomom. Kod tih bolesnika mora se provoditi praćenje elektrolita.

#### Psorijaza

Kod bolesnika oboljelih od psorijaze zabilježeno je da je liječenje beta-blokatorima dovelo do pogoršanja bolesti. Stoga je potrebu za liječenjem potrebno pažljivo odvagati.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,08 mg propilenglikola/kg/dan. Oprez je potreban u djece mlađe od 4 tjedna, osobito ako dijete prima druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U nedostatku posebnih ispitivanja u djece, interakcija lijekova s propranololom svodi se na one poznate kod odraslih. U sljedeće dvije situacije moraju se uzeti u obzir kombinacije (nisu međusobno isključive):

- dojenčad kojima se daje bilo koji drugi lijek, posebice oni koji su navedeni u nastavku.
- dojenčad koje doje majke koje uzimaju bilo koji drugi lijek, posebice jedan od onih koji su navedeni u nastavku. U tom slučaju mora se razmotriti potreba za prestankom dojenja.

Potreban je poman klinički nadzor bilo kakve oslabljene tolerancije propranolola.

### Istodobna primjena se ne preporučuje

#### *Bradikardija-inducira blokatore kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil, bepridil)*

Istovremena primjena s propranololom može uzrokovati promjenu automatizma (prekomjernu bradikardiju, sinusni zastoj), poremećaje sinoatrijalne i atrioventrikularne provodljivosti te povećani rizik od ventrikularnih aritmija (*torsades de pointes*), kao i zatajenje srca.

Ova kombinacija smije se primjenjivati jedino pod strogim kliničkim i EKG praćenjem, osobito na početku liječenja.

### Interakcije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

#### Kardiovaskularni lijekovi

##### *Antiaritmici*

- Propafenon ima negativna inotropna svojstva i svojstva beta-blokatora, koja mogu imati aditivan učinak onima od propranolola.
- Metabolizam propranolola je smanjen kod istodobne primjene kinidina, što dovodi do dva do tri puta povišene koncentracije u krvi i većih stupnjeva kliničkih beta-blokada.
- Amiodaron je antiaritmičko sredstvo s negativnim kronotropnim svojstvima koja mogu biti aditivni onima s  $\beta$ -blokatorima, kao što je propranolol. Automatizam i poremećaji provodljivosti očekivani su zbog supresije simpatičkih kompenzacijskih mehanizama.
- Metabolizam intravenskog lidokaina inhibiran je istodobnom primjenom propranolola, što rezultira povećanjem koncentracije lidokaina od 25%. U istodobnoj primjeni s propranololom prijavljena je toksičnost lidokaina (neurološki i kardiološki štetni događaji).

##### *Glikozidi digitalisa*

Glikozidi digitalisa i beta-blokatori usporavaju atrioventrikularnu provodljivost i smanjuju otkucaje srca. Istodobna primjena može povećati rizik od bradikardije. Mora se zatražiti savjet kardiologa.

##### *Dihidropiridini*

Potreban je oprez kod primjene dihidropiridina bolesnicima koji uzimaju beta-blokatore. Oba agensa mogu uzrokovati hipotenziju i/ili zatajenje srca kod bolesnika čija se srčana funkcija djelomično kontrolira zbog aditivnih inotropnih učinaka. Istodobna primjena može smanjiti refleksnu simpatičku reakciju koja se javlja kod prekomjerne distalne vazodilatacije.

##### *Antihipertenzivi (ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II-receptora, diuretici, alfa-blokatori bez obzira na indikaciju, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem, rezerpin, itd.)*

U kombinaciji s beta-blokatorima, lijekovi koji smanjuju arterijski tlak mogu uzrokovati ili povećati hipotenziju, naročito ortostatsku. S obzirom na *antihipertenzive sa središnjim djelovanjem*, beta-blokatori mogu pogoršati povratnu hipertenziju nakon naglog povlačenja klonidina, a propranolol se mora povući nekoliko dana prije prestanka davanja klonidina.

## Nekardiovaskularni lijekovi

### *Kortikosteroidi*

Bolesnici s infantilnim hemangiomom mogu biti pod povećanim rizikom ako su primili liječenje ili su istodobno podvrgnuti liječenju s kortikosteroidima, jer adrenalna supresija može rezultirati gubitkom proturegulatorne reakcije na kortizol i povećati rizik od hipoglikemije. To vrijedi i za slučajeve djece dojene od strane majki liječenih kortikosteroidima, u slučaju visokog doziranja ili produljenog liječenja (vidjeti dio 4.4, *Hipoglikemija*).

### *Lijekovi koji izazivaju ortostatsku hipotenziju*

Lijekovi koji izazivaju posturalnu hipotenziju (derivati nitrata, inhibitori fosfodiesteraze tipa 5, triciklički antidepresivi, antipsihotici, dopaminergički agonisti, levodopa, amifostin, baklofen...) mogu pojačati učinke beta-blokatora. Mora se zatražiti savjet kardiologa.

### *Enzimski induktori*

Istodobna primjena enzimskih induktora kao što su rifampicin ili fenobarbital može sniziti razinu propranolola u krvi.

### *Hipoglikemijska sredstva*

Svi beta-blokatori mogu prikriti neke simptome hipoglikemije: palpitacije i tahikardiju. Uporaba propranolola uz hipoglikemijsku terapiju kod bolesnika s dijabetesom mora se obavljati oprezno budući da to može produljiti hipoglikemijski odgovor na inzulin. U tom slučaju, obavijestite o tome pružatelja skrbi, te povećajte praćenje razine glukoze u krvi, osobito na početku liječenja.

### *Lijekovi za snižavanje lipida*

Istodobna primjena kolestiramina ili kolestipola s propranololom rezultirala je smanjenjem koncentracije propranolola do 50%.

### *Halogena sredstva za anesteziju*

Kada se primjenjuju s propranololom, mogu oslabiti kontraktilnost miokarda i vaskularnu kompenzirajuću reakciju. Beta stimulirajući agensi mogu se koristiti za suzbijanje beta-blokada.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nije primjenjivo.

### Dojenje

Majke koje doje: vidjeti dio 4.4 i dio 4.5.

### Plodnost

Iako su u literaturi zabilježeni neki reverzibilni učinci na plodnost mužjaka i ženki kod odraslih štakora koji su primali visoke doze propranolola, ispitivanje provedeno na mladim životinjama nije pokazalo nikakav učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije značajno.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima za proliferirajući infantilni hemangiom najčešće zabilježene nuspojave kod dojenčadi liječene HEMANGIOL-om bili su poremećaji spavanja (16,7 %), teške infekcije dišnih

puteva kao što su bronhitis i bronhiolitis povezani s kašljem i vrućicom, proljev (16,5 %) i povraćanje (11,5 %).

Sveukupno gledano, nuspojave zabilježene u programu milosrdne primjene i u literaturi odnosile su se na hipoglikemiju (i povezane događaje poput hipoglikemijskog napadaja) te na teške infekcije dišnih puteva s dišnim tegobama.

#### Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica navodi nuspojave, prijavljene uz različite doze i trajanja liječenja, u tri klinička ispitivanja koja su uključivala 435 bolesnika liječenih HEMANGIOL-om od 1 mg/kg/dan ili 3 mg/kg/dan u maksimalnom trajanju liječenja od 6 mjeseci.

Njihova učestalost definirana je prema sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $<1/1000$ ); vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Zbog veličine baze podataka kliničkih ispitivanja, rijetke i vrlo rijetke kategorije nisu prikazane.

Unutar pojedinog organskog sustava, nuspojave su prikazane redoslijedom od ozbiljnih prema manje ozbiljnima.

	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Nepoznata učestalost</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	Bronhitis	Bronhiolitis		
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Smanjen apetit		
<b>Psijatrijski poremećaji</b>	Poremećaj spavanja	Agitacija Noćne more Razdražljivost		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Somnolencija		Hipoglikemijski napadaj
<b>Srčani poremećaji</b>			AV blok	Bradikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Osjećaj periferne hladnoće		Hipotenzija Vazokonstrikcija Raynaudov fenomen
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		Bronhospazam		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Proljev Povraćanje	Konstipacija Bol u abdomenu		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Eritem Pelenski dermatitis	Urtikarija Alopecija	Psorijaziformni dermatitis
<b>Pretrage</b>		Sniženi krvni tlak	Smanjena razina glukoze u krvi Smanjen broj otkucaja srca Neutropenija	Agranulocitoza Hiperkalijemija



### Opis odabranih nuspojava

Vezano uz infekcije donjih dišnih puteva poput bronhitisa ili bronhiolitisa, kod bolesnika liječenih HEMANGIOL-om uočeno je pogoršanje simptoma (uključujući bronhospazam) zbog bronhokonstriktivnog učinka propranolola. Ti su učinci rijetko doveli do definitivnog prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji spavanja odgovarali su nesanicima, lošoj kvaliteti sna i hipersomniji. Ostali poremećaji središnjeg živčanog sustava uglavnom su uočeni tijekom ranih perioda liječenja.

Proljev je bio često zabilježen te nije uvijek bio povezan sa zaraznim bolestima probavnog sustava. Pojava proljeva čini se ovisna o dozi između 1 i 3 mg/kg/dan. Niti jedan od slučajeva nije bio toliko snažnog intenziteta da bi doveo do prekida liječenja.

Kardiovaskularni događaji prijavljeni za vrijeme kliničkih ispitivanja bili su asimptomatski. U kontekstu 4-satnog kardiovaskularnog praćenja, nakon primjene lijeka tijekom dana titracije uočeno je smanjenje broja otkucaja srca (oko 7 o/m) i sistoličkog krvnog tlaka (manje od 3 mmHg). Jedan slučaj drugostupanjskog atrioventrikularnog srčanog bloka kod bolesnika s podležećim poremećajem provođenja doveo je do definitivnog prekida liječenja. U literaturi su zabilježeni izolirani slučajevi simptomatske bradikardije i hipotenzije.

Zabilježeno smanjenje šećera u krvi tijekom kliničkih ispitivanja bilo je asimptomatsko. Međutim, nekoliko izvješća hipoglikemije s povezanim hipoglikemijskim napadajima zabilježeni su tijekom programa milosrdne primjene i u literaturi, naročito u slučaju razdoblja posta tijekom interkurentne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sistemskim kortikosteroidima može povećati rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.5).

U literaturi je kod nekoliko bolesnika s velikim ulceriranim hemangiomom zabilježena hiperkalemija (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Toksičnost beta-blokatora posljedica je njihovih terapijskih učinaka:

- Srčani simptomi blagog do umjerenog trovanja su smanjeni broj otkucaja srca i hipotenzija. Kod slučajeva težeg trovanja mogu se pojaviti atrioventrikularni blokovi, kašnjenje intraventrikularne provodljivosti i kongestivno zatajenje srca.
- Kod bolesnika s astmom može se razviti bronhospazam.
- Može se razviti hipoglikemija, a manifestacije hipoglikemije (tremor, tahikardija) mogu biti prikrivene drugim kliničkim učincima toksičnosti beta-blokatora.

Propranolol je vrlo topljiv u lipidima i može prijeći krvno-moždanu barijeru te uzrokovati napadaje.

### Potpoma i liječenje:

Bolesnika se mora postaviti na srčani monitor te se moraju pratiti njegovi vitalni znakovi, mentalno stanje i razina glukoze u krvi. Bolesniku se moraju davati intravenska tekućina za hipotenziju i atropin za bradikardiju. Ako bolesnik ne reagira na odgovarajući način na intravensku tekućinu, moraju se razmotriti primjena glukagona, a zatim kateholamina. Izoproterenol i aminofilin se mogu koristiti za bronhospazam.

## 5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: beta-blokator, neselektivan, ATK oznaka: C07AA05

#### Mehanizam djelovanja

Potencijalni mehanizmi djelovanja propranolola u proliferirajućem infantilnom hemangiomu opisani u literaturi mogu uključivati različite usko povezane mehanizme:

- lokalni hemodinamski učinak (vazokonstrikciju koja je klasična posljedica beta-adrenergičke blokade i smanjene perfuzije infantilnog hemangioma);
- antiangiogeni učinak (smanjenje proliferacije vaskularnih endotelnih stanica, smanjenje neovaskularizacije i formiranje krvnih kanalića, smanjenje izlučivanja matriks metaloproteinaze 9);
- pokretanje učinka apoptoze na kapilarnim endotelnim stanicama;
- smanjenje signalnih putova VEGF-a i bFGF-a i posljedične angiogeneze/proliferacije.

#### Farmakodinamički učinci

Propranolol je beta-blokator kojeg karakteriziraju tri farmakološka svojstva:

- nedostatak kardioselektivne aktivnosti beta-1 beta-blokatora,
- antiaritmički učinak,
- nepostojanje djelomične aktivnosti agonista (ili intrinzične simpatomimetičke aktivnosti).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskoj populaciji

Djelotvornost propranolola kod dojenčadi (u dobi od 5 tjedana do 5 mjeseci na početku liječenja) s proliferirajućim infantilnim hemangiomom koji zahtijeva sistemsku terapiju dokazana je u ključnom randomiziranom, kontroliranom, multicentričnom, višedoznom, adaptivnom ispitivanju faze II/III, čiji je cilj bio usporediti četiri režima propranolola (1 ili 3 mg/kg/dan tijekom 3 ili 6 mjeseci) s placebom (dvostruko slijepo).

Liječenje je primijenjeno na 456 ispitanika (na 401 propranolol u dozi od 1 ili 3 mg/kg/dan tijekom 3 ili 6 mjeseci, na 55 placebo), uključujući fazu titiranja u trajanju od 3 tjedna. Kod bolesnika (od kojih su 71,3% bile djevojčice, 37% u dobi od 35 do 90 dana i 63% u dobi od 91 do 150 dana) u 70% slučajeva ciljni hemangiom bio je na glavi te je većina infantilnih hemangioma bila lokalizirana (89%).

Uspjeh liječenja definiran je kao potpuno ili gotovo potpuno iščezavanje ciljnog hemangioma, što je procijenjeno putem slijepo središnje nezavisne procjene, izvršene na temelju fotografija u 24. tjednu, u odsutnosti prijevremenog prekida liječenja.

Režim od 3 mg/kg/dan tijekom 6 mjeseci (odabran na kraju ispitivanja faze II) pokazao je uspješnost od 60,4% u odnosu na uspješnost od 3,6% u placebo skupini (p-vrijednost <0,0001). Podskupine dobi (35 do 90 dana / 91 do 150 dana), spola i lokacije hemangioma (glava/tijelo) nisu pokazale razlike u odgovoru na propranolol. U 88% bolesnika je nakon 5 tjedana liječenja propranololom uočeno poboljšanje hemangioma. U 11,4% bolesnika nakon prekida liječenja bilo je potrebno ponoviti liječenje.

Zbog etičkih razloga vezanih uz korištenje placeba, kod bolesnika s visoko rizičnim hemangiomom prikaz učinkovitosti nije određen. Dokaz o učinkovitosti propranolola kod bolesnika s visoko rizičnim hemangiomom dostupan je u literaturi i u određenom programu milosrdne primjene provedenog s HEMANGIOL-om.

Na temelju retrospektivnog ispitivanja, kod manjine bolesnika (12%) bilo je potrebno ponoviti sistemsko liječenje. Kada se liječenje ponovno započelo, kod velike većine bolesnika zabilježeni su zadovoljavajući odgovori na liječenje.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Odrasli

#### Apsorpcija i distribucija:

Propranolol je nakon peroralne primjene gotovo u potpunosti apsorbiran. Međutim, tijekom prvog prolaska kroz jetru opsežno se metabolizira i u prosjeku samo oko 25% propranolola dopiye u sistemski krvotok. Do prve vršne koncentracije u plazmi dolazi oko 1 do 4 sata nakon peroralne primjene. Primjena hrane bogate proteinima povećava raspoloživost propranolola za oko 50%, bez promjene vremena postizanja vršne koncentracije.

Propranolol je supstrat P-glikoproteina (P-gp), koji služi za izbacivanje tvari iz crijeva. Međutim, ispitivanja pokazuju da u uobičajenim rasponima terapijskih doza, P-gp nije ograničavajući po pitanju doze za crijevnu apsorpciju propranolola.

Oko 90% cirkulirajućeg propranolola veže se za proteine plazme (albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein). Volumen distribucije propranolola iznosi približno 4 l/kg. Propranolol prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i posteljicu, te se izlučuje u majčino mlijeko.

#### Biotransformacija i izlučivanje:

Propranolol se metabolizira kroz tri osnovna puta: aromatičnom hidroksilacijom (uglavnom 4-hidroksilacija), N-dealkilacijom praćenom daljnjom oksidacijom bočnih lanaca, i izravnom glukuronidacijom. Postotni doprinosi tim putevima do ukupnog metabolizma su 42%, 41% i 17%, ali sa znatnom varijabilnošću između pojedinih doprinosa. Četiri glavna konačna metabolita su propranolol glukuronid, naftiloksiocetena kiselina i glukuronska kiselina, te sulfatni konjugati 4-hidroksilnog propranolola. *In vitro* ispitivanja pokazuju da su CYP2D6 (aromatična hidroksilacija), CYP1A2 (lančana oksidacija) i u manjoj mjeri CYP2C19 uključeni u metabolizam propranolola.

Kod zdravih osoba nije bilo razlike između snažnih CYP2D6 metabolizatora i slabih metabolizatora u odnosu na oralni klirens ili poluvijek eliminacije.

Poluvijek propranolola u plazmi ima raspon od 3 do 6 sati. Manje od 1% doze izlučuje se kao nepromijenjeni lijek u mokraći.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ponovljenih primjena HEMANGIOL-a u dozi od 3 mg/kg/dan davana kroz 2 unosa ispitivana je u 19-ero dojenčadi u dobi od 35 do 150 dana na početku liječenja. Farmakokinetička procjena je provedena u stanju dinamičke ravnoteže, nakon 1 ili 3 mjeseca liječenja.

Propranolol je bio brzo apsorbiran, maksimalna koncentracija u plazmi obično se javljala 2 sata nakon primjene uz odgovarajuću srednju vrijednost oko 79 ng/ml bez obzira na dob dojenčeta.

Srednja vrijednost vidljivog oralnog klirensa bila je 2,71 l/h/kg kod dojenčadi u dobi od 65 do 120 dana i 3,27 l/h/kg kod dojenčadi u dobi od 181 do 240 dana. Nakon korekcije prema tjelesnoj težini, primarni farmakokinetički parametri za propranolol (poput klirensa plazme) utvrđeni kod dojenčadi bili su slični onima zabilježenima za odrasle u literaturi.

Metabolit 4-hidroksi-propranolola je bio kvantificiran, njegova izloženost u plazmi čini manje od 7% izloženosti matičnog lijeka.

Tijekom ovog farmakokinetičkog ispitivanja, koje je uključivalo dojenčad s hemangiomima opasnim po funkcije, hemangiomima na određenim anatomskim mjestima koja često ostavljaju trajne ožiljke ili deformaciju, velikim hemangiomima lica, manjim hemangiomima na izloženim područjima, teškim ulceriranim hemangiomima i pedunkuliranim hemangiomima, kao sekundarni kriterij vrednovanja ispitivana je i učinkovitost. Liječenje propranololom rezultirao je brzim poboljšanjem (u roku 7-14 dana) kod svih bolesnika, a kod 36,4% bolesnika unutar 3 mjeseca zabilježeno je iščezavanje ciljnog hemangioma.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod životinja, nakon akutnog doziranja, propranolol se smatra umjereno toksičnim lijekom s oralnim LD50 od oko 600 mg/kg. Glavni učinci zabilježeni nakon ponovljene primjene propranolola kod odraslih i mladih štakora bili su prolazno smanjenje tjelesne težine i povećanje tjelesne težine povezano s prolaznim smanjenjem težine organa. Ti su učinci bili u cijelosti povratni po prekidu liječenja.

U studijama upravljanja prehranom u kojima su miševi i štakori liječeni propranololkloridom u dozama do 150 mg/kg/dan u trajanju do 18 mjeseci nije bilo dokaza o tumorigenezi povezanoj s lijekom.

Iako su neki podaci bili dvosmisleni, temeljem svih dostupnih *in vitro* i *in vivo* podataka, može se zaključiti da propranolol nema genotoksični potencijal.

Kod ženki odraslih štakora, propranolol primijenjen u maternicu ili intravaginalno je snažno anti-implantacijsko sredstvo u dozi  $\geq 4$  mg po životinji, pri čemu su učinci povratni. Kod odraslih mužjaka štakora, ponovljena primjena propranolola u visokim dozama ( $\geq 7,5$  mg/kg) izazvala je histopatološke lezije testisa, epididimisa i sjemenih mjehurića, smanjenje pokretljivosti spermija, koncentracije spermija, razine testosterona u plazmi i značajan porast abnormalnosti u glavi i repu spermija. Učinci su nakon prestanka liječenja uglavnom bili potpuno povratni. Slični rezultati dobiveni su nakon intratestikularne primjene propranolola i pomoću *in vitro* modela. Međutim, u studiji provedenoj kod mladih životinja liječenih tijekom čitavog razdoblja koje odgovara djetinjstvu, dječjoj dobi i adolescenciji, nije bilo zabilježenih učinaka na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 4.6).

Potencijalni učinci propranolola na razvoj mladih štakora procijenjeni su nakon dnevne peroralne primjene od post-natalnog 4. dana (PND 4) do PND 21 u razinama doze od 0, 10, 20 ili 40 mg/kg/dan. Smrtnost, čija povezanost s liječenjem nije poznata iako nije vjerojatna, uočena je u dozi od 40 mg/kg/dan, što dovodi do NOAEL razine od 20 mg/kg/dan za toksičnost u mladim životinjama. U pogledu reproduktivnog razvoja, rasta i neurološkog razvoja nije bilo učinaka povezanih s propranololom ili toksikološki značajnih nalaza pri 40 mg/kg/dan s obzirom na granice sigurnosti od 1,2 kod ženki i 2,9 kod mužjaka, na temelju srednje vrijednosti izloženosti propranolola na PND 21.

## 6 FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksietilceluloza  
saharinnatrij  
aroma jagode (sadrži propilenglikol)  
aroma vanilije (sadrži propilenglikol)  
citratna kiselina hidrat  
pročišćena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

Prije otvaranja: 3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 2 mjeseca.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati bocu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Između svake uporabe bocu i štrcaljku za usta čuvati u vanjskom pakiranju.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

120 ml otopine, u smeđoj staklenoj boci tipa III, s umetkom od polietilena niske gustoće i s polipropilenskim zatvaračem s navojem sigurnim za djecu, isporučeno s polipropilenskom štrcaljkom za usta s oznakama za mg baze propranolola.

Veličina pakiranja: pakiranje sadrži 1 bocu i 1 štrcaljku za usta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

### **8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/919/001

### **9 DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. travnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2019.

### **10 DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će Vodič za njegovatelje za predloženu indikaciju koji distribuiraju propisivači svim pružateljima skrbi za koje se očekuje da će pripremati i primjenjivati HEMANGIOL djeci. Taj Vodič za njegovatelje ima za cilj povećati svjesnost o važnim rizicima od hipoglikemije i bronhospazma nakon uzimanja HEMANGIOL-a, te omogućiti smjernice za nadzor/upravljanje tim rizicima. Cilj je i podučiti pružatelje skrbi o pravilnoj prehrani djece tijekom liječenja kako bi izbjegli rizik od ozbiljne hipoglikemije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i oblik Vodiča za njegovatelje, zajedno s komunikacijskim planom, s nadležnim nacionalnim tijelom prije distribucije Vodiča za njegovatelje. Vodič za njegovatelje mora biti dostupan za distribuciju prije puštanja u promet nove indikacije (liječenje proliferirajućeg infantilnog hemangioma) u državi članici.

Vodič za njegovatelje za pružatelje skrbi koji liječe djecu HEMANGIOL-om moraju uključivati sljedeće ključne sigurnosne elemente:

- Informacije o riziku od hipoglikemije koji ostaje jednako naglašen tijekom cijelog razdoblja liječenja
- Informaciju o slučajevima u kojima se HEMANGIOL ne smije davati
- Informaciju o pravilnom postupku pripreme i primjene lijeka uključujući:
  - Savjet o prehrani djece tijekom liječenja.
  - Informaciju kako otkriti i liječiti znakove hipoglikemije za vrijeme liječenja HEMANGIOL-om (*rani simptomi* kao bljedilo, umor, znojenje, drhtanje, palpitacije, anksioznost, glad, otežano buđenje, *glavni simptomi* kao prekomjerno spavanje, teško dobivanje odgovora, slabo prihvaćanje hrane, smanjenje temperature, konvulzije, kratke stanke u disanju, gubitak svijesti).
  - Informacije o tome kako otkriti i upravljati bilo kojim znakom bronhospazma tijekom liječenja HEMANGIOL-om, kašalj povezan s brzim ili otežanim disanjem i/ili piskanjem s ili bez plavkaste boje kože.
  - Upute o tome kada prekinuti primjenu HEMANGIOL-a, i obratiti se zdravstvenom radniku:
    - ako se tijekom liječenja pojave znakovi i simptomi hipoglikemije (ako je dijete pri svijesti, treba mu odmah dati tekućinu bogatu šećerom),
    - ako se pojave znakovi i simptomi bronhospazma,
    - u slučaju infekcija ili bilo koje druge situacije koja povećava potrebu za glukozom (prehlada, stres) ili čini bolesnika sklonim neuzimanju hrane (npr. slab unos hrane oralnim putem, infekcije, povraćanje).
  - Upute kako pripremiti otopinu s HEMANGIOL-om.



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA / BOCE**

**1. NAZIV LIJEKA**

HEMANGIOL 3,75 mg/ml oralna otopina  
propranolol

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml otopine sadržava 4,28 mg propranololklorida što odgovara 3,75 mg propranolola.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: propilenglikol.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna otopina.

1 boca od 120 ml i 1 štrcaljka za usta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjenjivati štrcaljkom za usta koja ima oznake za mg propranolola i priložena je u pakiranju. Ne upotrebljavati nijedan drugi dozator.

Nemojte tresti bocu prije uporabe.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja, lijek se mora upotrijebiti unutar 2 mjeseca.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati bocu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Između svake uporabe bocu i štrcaljku za usta čuvati u vanjskom pakiranju.  
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/919/001

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

HEMANGIOL

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj}  
SN: {broj}  
NN: {broj}

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### HEMANGIOL 3,75 mg/ml oralna otopina propranolol

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo za Vaše dijete. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima u Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je HEMANGIOL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati HEMANGIOL
3. Kako davati HEMANGIOL Vašem djetetu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati HEMANGIOL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je HEMANGIOL i za što se koristi**

##### **Što je HEMANGIOL**

Naziv Vašeg lijeka je HEMANGIOL. Djelatni sastojak je propranolol. Propranolol pripada skupini lijekova poznatih kao beta-blokatori.

##### **Za što se koristi**

Ovaj lijek se koristi za liječenje bolesti nazvane hemangiom. Hemangiom je nakupina viška krvnih žila koje oblikuju kvržicu unutar ili ispod kože. Hemangiom može biti površinski ili duboki. On se ponekad naziva „znak jagode“ jer površina hemangioma pomalo izgleda poput jagode.

HEMANGIOL se započinje primjenjivati kod dojenčadi u dobi od 5 tjedana do 5 mjeseci, kada:

- smještaj i/ili proširenost lezija ugrožava život ili funkciju (može oštetiti vitalne organe ili osjetila kao što su vid ili sluh);
- hemangiom je ulceriran (s ranama na koži koje ne zacjeljuju) i bolan i/ili ne odgovara na jednostavne mjere njege rane;
- postoji rizik od trajnih ožiljaka ili izobličavanja.

#### **2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati HEMANGIOL**

##### **Nemojte primjenjivati HEMANGIOL**

U slučaju da:

- je Vaše dijete rođeno prerano te ako nije doseglo korigiranu dob od 5 tjedana (korigirana dob je dob koju bi prerano rođeno dijete imalo da je rođeno na dan termina).
- je Vaše dijete alergično na propranolol ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Alergijska reakcija može uključivati osip, svrbež ili nedostatak zraka.
- Vaše dijete ima astmu ili je nekada imalo teškoće pri disanju.
- Vaše dijete ima usporen puls za svoju dob. Molimo provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

- Vaše dijete ima srčanih poteškoća (kao što su poremećaji srčanog ritma i zatajenje srca).
- Vaše dijete ima vrlo nizak krvni tlak.
- Vaše dijete ima probleme s cirkulacijom što uzrokuje da su mu prsti na rukama i nogama utrnuli i blijedi.
- Vaše dijete ima sklonost niskoj razini šećera u krvi.
- Vaše dijete ima visok krvni tlak uzrokovan tumorom u nadbubrežnoj žlijezdi. To se naziva „feokromocitom“.

Ako dođite svoje dijete i istodobno uzimate lijekove koji se ne smiju uzimati s HEMANGIOL-om (pogledajte „Ako dođite dijete“ i „Drugi lijekovi i HEMANGIOL“), **nemojte davati** ovaj lijek svom djetetu.

### **Upozorenja i mjere opreza**

**Prije nego što Vašem djetetu počnete davati HEMANGIOL, recite svom liječniku:**

- Ako Vaše dijete ima problema s jetrom ili bubrezima. Ovaj lijek se ne preporučuje u slučaju oštećenja jetre ili bubrega.
- Ako je Vaše dijete ikada imalo alergijsku reakciju, bez obzira na njezin uzrok (lijek, tvar iz hrane itd.). Alergijska reakcija može uključivati osip, svrbež ili nedostatak zraka.
- Ako Vaše dijete ima psorijazu (stanje kože kod kojeg dolazi do nastanka crvenih, suhih promjena zadebljane kože), jer ovaj lijek može pogoršati simptome tog stanja.
- Ako Vaše dijete ima dijabetes: u tom slučaju, razina šećera u krvi Vašeg djeteta mora se učestalije mjeriti.
- Ako Vaše dijete ima PHACE sindrom (stanje kod kojeg udruženo postoji hemangiom i vaskularne abnormalnosti uključujući krvne žile mozga), jer ovaj lijek može povećati opasnost od moždanog udara.

### **Važni znakovi na koje treba obratiti pažnju nakon primjene lijeka HEMANGIOL**

#### **Rizik od hipoglikemije**

Ovaj lijek može prikriti upozoravajuće znakove hipoglikemije (također poznate kao niske razine šećera u krvi). Također može pogoršati hipoglikemiju kod djece, posebno tijekom razdoblja neuzimanja hrane (npr. slab unos hrane na usta, istodobna infekcija, povraćanje) ili kada je potreba za glukozom povećana (prehlada, stres, infekcije) ili u slučaju predoziranja. Ti znakovi mogu biti:

- Blaži: bljedilo, umor, znojenje, tresenje, osjećaj lupanja srca, tjeskoba, glad, teškoće razbuđivanja.
- Teški: prekomjerno spavanje, teško dobivanje odgovora na podražaj, loš apetit, smanjenje tjelesne temperature, konvulzije (napadaji), kratke stanke pri disanju, gubitak svijesti.

Rizik od razvoja hipoglikemije ostaje naglašen tijekom cijelog razdoblja liječenja.

**Kako biste izbjegli rizik od hipoglikemije, HEMANGIOL je potrebno davati tijekom ili neposredno nakon hranjenja i izbjegavati davanje posljednje doze oko razdoblja večernjeg odlaska u krevet (vidjeti dio 3.) Vaše dijete mora dovoljno i redovito jesti tijekom liječenja. Ako dijete ne jede dovoljno, razvije neku drugu bolest ili povraća, preporučuje se da preskočite dozu. NEMOJTE DJETETU DAVATI HEMANGIOL SVE DOK SE PONOVO NE POČNE PRAVILNO HRANITI.**

**Ako Vaše dijete ima bilo kakve znakove hipoglikemije dok uzima HEMANGIOL, prekinite liječenje i odmah se obratite liječniku ili otidite izravno u bolnicu. Ako je dijete pri svijesti dajte mu tekućinu koja sadrži šećer.**

#### **Rizik od bronhospazma**

Prekinite liječenje i odmah se obratite liječniku ako nakon što date djetetu HEMANGIOL primijetite sljedeće simptome koji upućuju na bronhospazam (privremeno sužavanje dišnih puteva koje dovodi do

otežanog disanja): kašalj, brzo ili otežano disanje ili piskanje pri disanju, uz moguće prisutnu plavkastu boju kože.

**Prekinite liječenje i odmah se obratite liječniku ako Vaše dijete tijekom uzimanja HEMANGIOL-a ima simptome koji izgledaju kao prehlada praćena otežanim disanjem i/ili piskanjem.**

**Rizik od hipotenzije i bradikardije (usporenog pulsa)**

HEMANGIOL može sniziti krvni tlak (hipotenzija) i usporiti puls (bradikardija). Zbog toga će Vaše dijete biti pod strogim kliničkim nadzorom i praćenjem otkucaja srca tijekom 2 sata nakon primjene prve doze ili nakon povećanja doze. Nakon toga, za vrijeme trajanja liječenja, liječnik će redovito pregledavati Vaše dijete.

**Prekinite liječenje i odmah se obratite liječniku ako Vaše dijete tijekom uzimanja HEMANGIOL-a ima bilo koji od znakova kao što su umor, hladnoća, bljedilo, plavkasta boja kože ili nesvjestica.**

**Rizik od hiperkalijemije**

HEMANGIOL može povećati razinu kalija u krvi (hiperkalijemija). U slučaju velikog ulceriranog hemangioma, mora se izmjeriti razina kalija u krvi Vašeg djeteta.

**Ako Vaše dijete mora biti podvrgnuto općoj anesteziji**

Recite svom liječniku da Vaše dijete uzima HEMANGIOL. Postupite tako jer ako se Vašem djetetu daju određeni anestetici istodobno dok uzima ovaj lijek, može se javiti nizak krvni tlak (pogledajte „Drugi lijekovi i HEMANGIOL“). HEMANGIOL će možda trebati prestati uzimati najmanje 48 sati prije anestezije.

**Ako dojite dijete**

- Recite to svom liječniku prije davanja ovog lijeka.
- Nemojte davati ovaj lijek svom djetetu ako uzimate lijekove koji se ne smiju koristiti istodobno s HEMANGIOL-om (pogledajte „Drugi lijekovi i HEMANGIOL“).

**Drugi lijekovi i HEMANGIOL**

- Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako dajete, nedavno ste dali ili biste mogli svom djetetu davati bilo koje druge lijekove. Učinite to zato jer HEMANGIOL može promijeniti način na koji drugi lijekovi djeluju, a neki lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje HEMANGIOL.
- Štoviše, ako dojite dijete, važno je da obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru o svim lijekovima koje Vi uzimate, jer oni mogu prijeći u majčino mlijeko i ometati liječenje Vašeg djeteta. Vaš liječnik će Vas savjetovati o tome trebate li prekinuti dojenje ili ne.

Naročito, ako dojite, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika u slučaju da Vi ili Vaše dijete uzimate:

- lijekove za dijabetes,
- lijekove za poteškoće povezane sa srcem i krvnim žilama kao što su: nepravilni otkucaji srca, bol u prsima ili angina, visoki krvni tlak, zatajenje srca,
- lijekove za liječenje tjeskobe i depresije, kao i ozbiljnije psihičke probleme, i za epilepsiju,
- lijekove za liječenje tuberkuloze,
- lijekove protiv bolova i upale,
- lijekove za snižavanje lipida u krvi,
- lijekove koji se koriste za anesteziju.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

**HEMANGIOL sadrži natrij i propilenglikol**



Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži 2,08 mg propilenglikola/kg/dan. Ako je Vaše dijete mlađe od 4 tjedna, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego mu date ovaj lijek, osobito ako dijete prima i druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol.

### 3. Kako davati HEMANGIOL Vašem djetetu

Liječenje Vašeg djeteta započinje liječnik koji ima iskustvo u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju dojenačkih hemangioma.

Uvijek dajte ovaj lijek svom djetetu točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Nikada sami ne mijenjajte dozu koju dajete svom djetetu. Svako povećanje doze ili bilo kakvu drugu prilagodbu doze prema težini djeteta mora učiniti Vaš liječnik.**

#### Doziranje

- Doziranje se temelji na djetetovoj težini, prema rasporedu ispod:

Tjedan (dnevna doza)	Doza po unosu	Vrijeme unosa
Prvi tjedan (1 mg/kg/dan)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• jednom ujutro</li><li>• jednom u kasno poslijepodne</li><li>• vremenski razmak između dva unosa mora biti najmanje 9 sati</li></ul>
Drugi tjedan (2 mg/kg/dan)	1 mg/kg	
Treći i svi sljedeći tjedni (3 mg/kg/dan)	1,5 mg/kg	

Ako je potrebno, lijek možete pomiješati s malom količinom mlijeka za bebe ili voćnog soka od jabuke i/ili naranče prilagođenog dobi djeteta te ga dajte djetetu u dječjoj bočici. Ne miješajte lijek s punom bočicom mlijeka ili soka.

Za djecu tešku do 5 kg dozu možete pomiješati s jednom punom čajnom žličicom mlijeka (oko 5 ml).

Za djecu težu od 5 kg doza se može pomiješati s jednom punom jušnom žlicom mlijeka ili voćnog soka (približno 15 ml).

Potrošite mješavinu unutar 2 sata od pripreme.

#### Kako dati HEMANGIOL Vašem djetetu

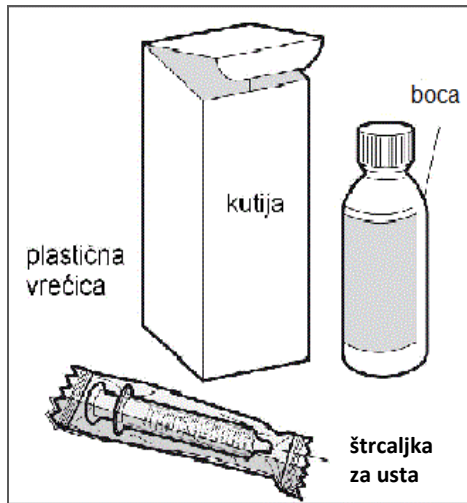
- HEMANGIOL je namijenjen primjeni kroz usta.
- Lijek se treba dati tijekom ili odmah nakon hranjenja.
- Doza se uvijek mora mjeriti pomoću štrcaljke za usta koja dolazi priložena uz bocu.
- Dajte HEMANGIOL izravno u djetetova usta pomoću štrcaljke za usta priložene uz bocu.
- Dijete hranite redovito kako biste izbjegli produljena razdoblja gladovanja.
- Ako dijete ne jede ili povraća, preporučuje se preskočiti dozu.
- Ako Vaše dijete ispljune dozu ili ako niste sigurni je li ono popilo sav lijek, nemojte mu davati drugu dozu, već pričekajte do sljedeće planirane doze.
- HEMANGIOL i hranu mora davati ista osoba kako bi se izbjegao rizik od hipoglikemije. Ako su u davanje lijeka uključene različite osobe, bitna je dobra komunikacija kako bi se osigurala sigurnost Vašeg djeteta.

#### Upute za uporabu:

- **Korak 1. Izvadite predmete iz kutije**

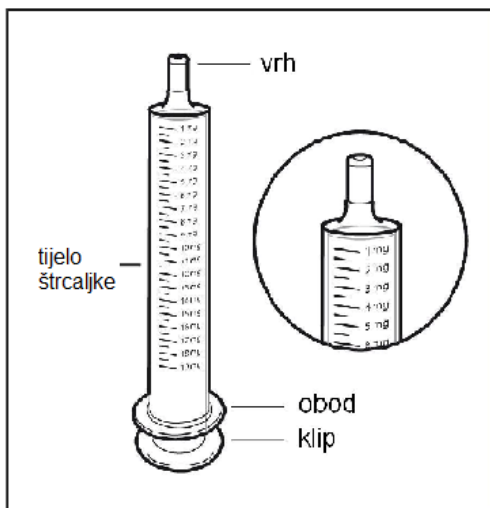
Kutija sadrži sljedeće predmete koji će Vam trebati za primjenu lijeka:

- Staklena boca koja sadrži 120 ml oralne otopine propranolola
  - Štrcaljka za usta s oznakama u mg priložena uz ovaj lijek.
- Izvadite bocu i štrcaljku za usta iz kutije te izvadite štrcaljku iz plastične vrećice.



- **Korak 2. Provjerite dozu**

Provjerite koju je dozu u miligramima (mg) HEMANGIOL-a propisao liječnik. Pronađite taj broj na štrcaljki za usta.



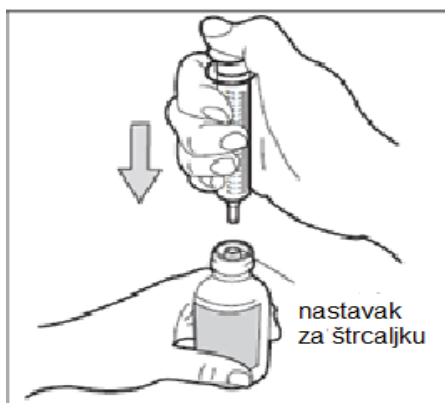
- **Korak 3. Otvorite bocu**

Boca ima zatvarač siguran za djecu. Otvara se na sljedeći način: pritisnite plastični zatvarač prema dolje dok ga istovremeno okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke sata (ulijevo). Nemojte tresti bocu prije uporabe.



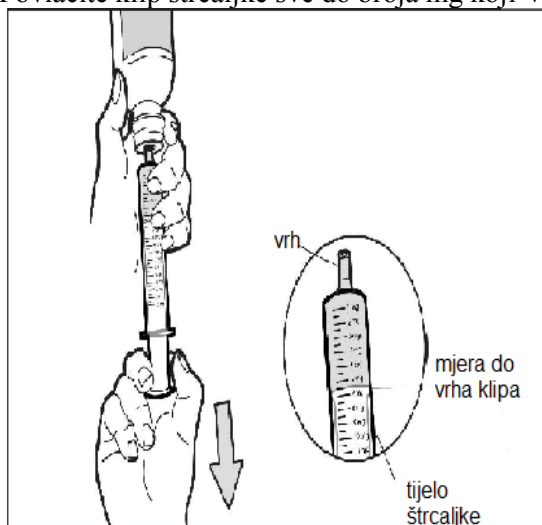
- **Korak 4. Umetnite štrcaljku**

Umetnite vrh štrcaljke za usta u bocu u uspravnom položaju i gurnite klip do kraja prema dolje. Nemojte uklanjati nastavak za štrcaljku s grla boce. Za mjerenje i primjenu doze koristite samo štrcaljku za usta koja je isporučena zajedno s lijekom. Nemojte koristiti žlicu ili bilo kakav drugi dozator.



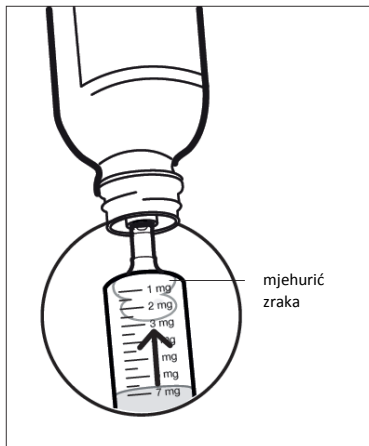
- **Korak 5. Izvucite dozu**

Nakon što štrcaljku za usta postavite na mjesto, okrenite bocu naopako. Povlačite klip štrcaljke sve do broja mg koji Vam je potreban.



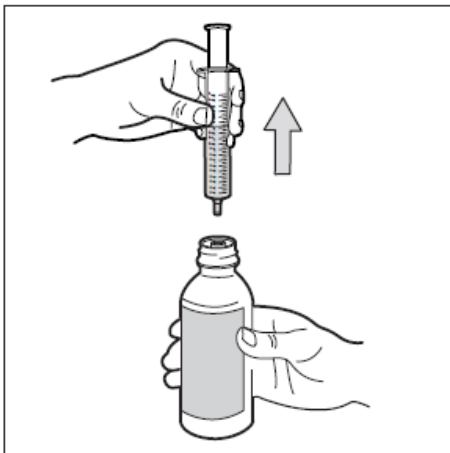
- **Korak 6. Provjerite ima li mjehurića zraka**

Ako u štrcaljki vidite mjehuriće zraka, držite štrcaljku uspravno, potisnite klip prema gore samo toliko koliko je potrebno da velike mjehuriće zraka u potpunosti istisnete, a zatim ponovno povucite do doze koju je propisao Vaš liječnik.



- **Korak 7. Izvucite štrcaljku**

Okrenite bocu uspravno i izvucite cijelu štrcaljku iz boce. Budite pažljivi kako pri ovom koraku ne biste pritisnuli klip štrcaljke.



- **Korak 8. Zatvorite bocu**

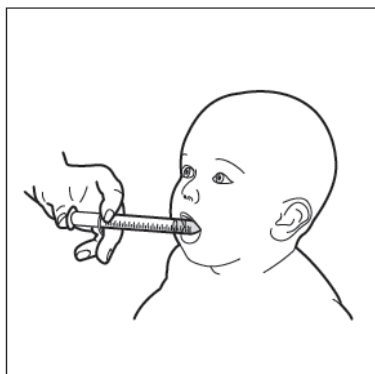
Vratite plastični zatvarač na bocu okrećući ga u smjeru kazaljke sata (udesno).



- **Korak 9. Dajte HEMANGIOL djetetu**

Umetnite štrcaljku u djetetova usta i postavite je uz unutarnju stranu obraza. Sada možete polako štrcati HEMANGIOL iz štrcaljke izravno u djetetova usta.

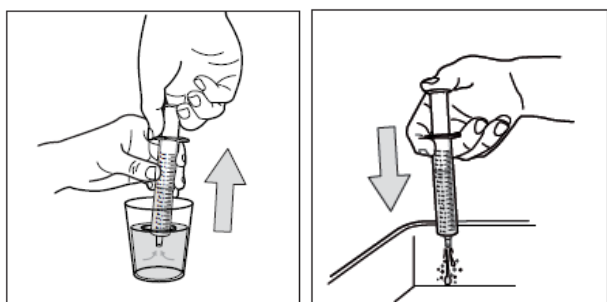
Nemojte dijete polegnuti odmah nakon što ste mu dali lijek.



• **Korak 10. Očistite štrcaljku.**

Nemojte rastavljati štrcaljku. Isperite praznu štrcaljku nakon svake uporabe u čaši čiste vode:

- 1- Uzmite čašu čiste vode
- 2- Povucite klip prema gore
- 3- Ispraznite vodu iz štrcaljke u sudoper
- 4- **Ponovite taj postupak čišćenja 3 puta.**



Za čišćenje nemojte koristiti nikakav sapun ili proizvod na bazi alkohola. Osušite izvana brisanjem.

Ne stavljajte štrcaljku u sterilizator ili stroj za pranje posuđa.

Čuvajte bocu i štrcaljku zajedno u kutiji do iduće uporabe na sigurnom mjestu, izvan pogleda i dohvata Vašeg djeteta. Bacite štrcaljku u otpad kad se boca isprazni.

**Ako ste djetetu dali više HEMANGIOL-a nego što ste trebali**

Ako ste djetetu dali više HEMANGIOL-a nego što ste trebali, molimo odmah se obratite svom liječniku.

**Ako ste djetetu zaboravili dati HEMANGIOL**

Preskočite zaboravljenu dozu i nemojte mu davati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite s liječenjem prema uobičajenoj učestalosti: jedna doza ujutro i jedna doza kasno poslijepodne.

**Ako djetetu prestanete davati HEMANGIOL**

HEMANGIOL se može odmah prestati davati nakon završetka liječenja, prema odluci liječnika.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se Vašem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće pojaviti kod svakoga.

Nakon primjene HEMANGIOL-a potrebno je obratiti pažnju na važne znakove upozorenja mogućih nuspojava, kao što su nizak krvni tlak, usporen puls, niska razina šećera u krvi i bronhospazam (otežano disanje). Molimo pogledajte dio 2. ove upute.

##### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Bronhitis (upala donjih dišnih puteva),
- Poremećaji spavanja (nesanica, loša kvaliteta sna i poteškoće buđenja),
- Proljev i povraćanje.

##### **Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**

- Bronhospazam (otežano disanje),
- Bronhiolitis (upala donjih dišnih puteva s otežanim disanjem i piskanjem u prsima, popraćena kašljem i vrućicom),
- Snižen krvni tlak,
- Smanjen apetit,
- Uznemirenost, noćne more, razdražljivost,
- Pospanost,
- Hladni udovi,
- Zatvor, bolovi u trbuhu,
- Eritem (crvenilo kože),
- Pelenski osip.

##### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**

- Poremećaji srčane provodljivosti i ritma (spori ili neujednačeni otkucaji srca),
- Urtikarija (alergijska reakcija na koži), alopecija (gubitak kose),
- Smanjena razina šećera u krvi,
- Smanjen broj bijelih krvnih stanica.

##### **Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- Konvulzije (napadaji) povezane s hipoglikemijom (neuobičajeno niska razina šećera u krvi),
- Bradikardija (neuobičajeno usporen puls),
- Nizak krvni tlak,
- Vrlo niske razine bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije,
- Problemi s cirkulacijom koji uzrokuju utrnulost i bljedilo prstiju na rukama i nogama,
- Povišena razina kalija u krvi.

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5. Kako čuvati HEMANGIOL**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici na boci. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte bocu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Između svake uporabe bocu i štrcaljku za usta čuvati u vanjskom pakiranju. Ne zamrzavati.

Nakon prvog otvaranja lijek se mora upotrijebiti unutar 2 mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere će pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što HEMANGIOL sadrži**

- Djelatna tvar je propranolol. Svaki ml sadrži 4,28 mg propranololklorida što odgovara 3,75 mg propranolola.
- Drugi sastojci su hidroksietilceluloza, saharinnatrij, aroma jagode (sadrži propilenglikol), aroma vanilije (sadrži propilenglikol), citratna kiselina hidrat, pročišćena voda. Za dodatne informacije vidjeti dio 2., „**HEMANGIOL sadrži natrij i propilenglikol**“.

### **Kako HEMANGIOL izgleda i sadržaj pakiranja**

- HEMANGIOL je bistra, bezbojna do žućkasta oralna otopina, s voćnim mirisom.
- Isporučuje se u smeđim staklenim bocama od 120 ml, sa zatvaračem s navojem, sigurnim za djecu. Kutija sadrži 1 bocu.
- Uz svaku bocu isporučuje se polipropilenska štrcaljka za usta s oznakama u mg propranolola.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja:**

**PIERRE FABRE DERMATOLOGIE**

45, place Abel GANCE

92100 BOULOGNE

FRANCUSKA

#### **Proizvođači:**

**FARMEA**

10 rue Bouché Thomas

ZAC Sud d'Orgemont

49000 ANGERS

FRANCUSKA

Ili

**PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION**

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée

45500 GIEN

FRANCUSKA

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.