

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, roztwór doustny

## 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 4,28 mg chlorowodoru propranololu, co stanowi równowartość 3,75 mg propranololu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera

Glikol propylenowy.....2,60 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór doustny, o owocowym zapachu.

## 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy HEMANGIOL jest wskazany w leczeniu proliferujących naczynek niemowlęcych wymagających leczenia systemowego:

- naczyniak zagrażający życiu lub funkcjom życiowym,
- wrzodziejący naczyniak z towarzyszącym bólem i (lub) brakiem odpowiedzi na przyjęte metody opatrywania ran,
- naczyniak z ryzykiem trwałych blizn lub zniekształcenia.

Podawanie produktu leczniczego należy rozpoczynać u niemowląt w wieku od 5. tygodnia do 5. miesiąca życia (patrz punkt 4.2).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym HEMANGIOL powinno zostać rozpoczęte przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu naczynek niemowlęcych, w kontrolowanych warunkach szpitalnych, w których jest dostępne odpowiednie wyposażenie do leczenia reakcji niepożądanych, w tym wymagających nagłego postępowania.

#### Dawkowanie

Dawkowanie opiera się na dawce czystego propranololu.

Zalecana dawka początkowa to 1 mg/kg mc./dobę, podzielona na dwie osobne dawki po 0,5 mg/kg mc. Zaleca się zwiększanie dawki do dawki terapeutycznej pod kontrolą lekarza w następujący sposób: 1 mg/kg mc./dobę przez 1 tydzień, następnie 2 mg/kg mc./dobę przez 1 tydzień i następnie 3 mg/kg mc./dobę jako dawka podtrzymująca.

Dawka terapeutyczna wynosi 3 mg/kg mc./dobę i należy ją podawać w 2 osobnych dawkach 1,5 mg/kg mc., jedną rano, drugą późnym popołudniem, przy czym odstęp czasu między dwiema

dawkami powinien wynosić co najmniej 9 godzin. Produkt leczniczy HEMANGIOL należy podawać w trakcie karmienia lub po karmieniu, aby uniknąć ryzyka hipoglikemii.

Jeżeli dziecko nie je wystarczająco dużo lub wymiotuje, zaleca się pominięcie dawki.

Jeżeli dziecko wypluje dawkę lub nie zażyje produktu leczniczego w całości, nie należy podawać żadnej nowej dawki przed kolejną zaplanowaną dawką.

W czasie fazy dostosowania dawki każde zwiększenie dawki musi być nadzorowane i monitorowane przez lekarza w takich samych warunkach, jak podczas podawania początkowej dawki. Po fazie dostosowania dawki, dawka zostanie ponownie skorygowana przez lekarza zależnie od zmiany masy ciała dziecka.

Kliniczne monitorowanie stanu dziecka i korektę dawki należy przeprowadzać co najmniej raz w miesiącu.

#### Czas trwania leczenia:

Produkt leczniczy HEMANGIOL należy podawać przez 6 miesięcy.

Przerwanie leczenia nie wymaga stopniowego zmniejszania dawki.

W przypadku niewielkiej liczby pacjentów, u których objawy mogą powrócić po przerwaniu leczenia, leczenie może zostać wznowione w taki sam sposób, z zadowalającymi wynikami.

#### Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego HEMANGIOL u niemowląt w wieku poniżej 5. tygodnia życia.

Nie ma danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, uzyskanych w ramach badań klinicznych z produktem HEMANGIOL, aby zalecić rozpoczęcie stosowania tego produktu leczniczego u niemowląt i dzieci w wieku powyżej 5. miesiąca życia.

#### Dzieci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak danych nie zaleca się podawania produktu leczniczego dzieciom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

##### Podanie doustne.

Produkt leczniczy HEMANGIOL należy podawać bezpośrednio do jamy ustnej dziecka przez wyskalowaną strzykawkę do podawania doustnego, skalibrowaną na mg czystego propranololu, dostarczoną wraz z butelką zawierającą roztwór doustny (patrz instrukcja użytkowania w punkcie 3. ulotki informacyjnej dla pacjenta).

Nie należy wstrząsać butelką przed użyciem.

Jeżeli to konieczne, produkt leczniczy można rozcieńczyć w niewielkiej ilości mleka lub w jednej łyżce soku jabłkowego i (lub) soku pomarańczowego odpowiedniego dla wieku dziecka. Nie należy umieszczać produktu leczniczego w całkowicie wypełnionej butelce.

Do sporządzenia mieszaniny można użyć mleka w ilości odpowiadającej jednej łyżeczce do herbaty (około 5 ml) dla dzieci o masie ciała do 5 kg lub jednej łyżce stołowej (około 15 ml) mleka dla dzieci o masie ciała powyżej 5 kg i podawać w butelce do karmienia. Sporządzona mieszanina musi zostać wykorzystana w ciągu 2 godzin od przygotowania.

Aby uniknąć ryzyka hipoglikemii, produkt leczniczy HEMANGIOL i pokarm muszą być podawane przez tę samą osobę. Jeżeli zaangażowane są różne osoby, zapewnienie odpowiedniej komunikacji pomiędzy nimi jest niezwykle ważne dla bezpieczeństwa dziecka.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Wcześniaki, u których nie osiągnięto wieku skorygowanego 5 tygodni (wiek skorygowany jest obliczony w wyniku odjęcia liczby tygodni wcześniactwa od rzeczywistego wieku)

- Niemowlęta karmione piersią, jeżeli matka otrzymuje produkty lecznicze, które są przeciwwskazane przy podawaniu propranololu
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Astma lub obecność w wywiadzie skurczu oskrzeli
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia
- Choroba węzła zatokowego (w tym blok zatokowo-predsionkowy)
- Bradykardia poniżej następujących wartości granicznych:

Wiek	0-3 miesiące	3-6 miesięcy	6-12 miesięcy
<b>Częstość akcji serca (uderzenia/minutę)</b>	100	90	80

- Niskie ciśnienie krwi poniżej następujących wartości granicznych:

Wiek	0-3 miesiące	3-6 miesięcy	6-12 miesięcy
<b>Ciężenie krwi (mmHg)</b>	65/45	70/50	80/55

- Wstrząs kardiogeny
- Niewydolność serca nieleczona lub nie poddająca się leczeniu
- Dławica Prinzmetala
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych (zespół Raynauda)
- Dzieci ze skłonnością do hipoglikemii
- Guz chromochłonny

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Rozpoczęcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia propranololem należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zagrożeń związanych ze stosowaniem propranololu. Należy przeprowadzić analizę wywiadu medycznego oraz pełne badanie kliniczne obejmujące częstość akcji serca, badanie osłuchowe serca i płuc.

W przypadku podejrzenia nieprawidłowości serca należy skonsultować się ze specjalistą przed wdrożeniem leczenia w celu określenia wszelkich powiązanych przeciwwskazań.

W przypadku stwierdzenia ostrego zaburzenia czynności oskrzeli i płuc należy odłożyć rozpoczęcie leczenia.

##### Hipoglikemia

Propranolol zapobiega odpowiedzi endogennych katecholamin w celu korekty hipoglikemii. Maskuje ostrzegawcze oznaki hipoglikemii ze strony układu adrenergicznego, zwłaszcza tachykardię, drgawki, niepokój i głód. Może pogorszyć przebieg hipoglikemii u dzieci, zwłaszcza w okresie bycia na czczo (np. niedostateczne przyjmowanie pokarmu, infekcja, wymioty), gdy zapotrzebowanie na glukozę jest zwiększone (przeziębienie, stres, infekcje) lub w przypadku przedawkowania. Epizody hipoglikemii związane ze stosowaniem propranololu mogą mieć wyjątkowo postać napadów i (lub) śpiączki.

W przypadku wystąpienia klinicznych objawów hipoglikemii należy podać dziecku do picia roztwór z cukrem i tymczasowo odstawić leczenie. Wymagane jest odpowiednie monitorowanie stanu dziecka aż do czasu ustąpienia objawów.

Lekarz powinien poinformować opiekunów/rodziców o ryzyku poważnej hipoglikemii, której pozostaje tak samo wysokie przez cały okres leczenia oraz podkreślić potrzebę przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Opiekunom należy przekazać informacje dotyczące rozpoznawania klinicznych objawów hipoglikemii w celu:

- podjęcia natychmiastowego leczenia stanu hipoglikemicznego aby zapobiec sytuacjom zagrażającym życiu,
- skontaktowania się z lekarzem lub udania się bezpośrednio do szpitala,
- przerwania leczenia.

U dzieci chorych na cukrzycę monitorowanie stężenia glukozy we krwi powinno być częstsze i kontrolowane przez endokrynologa.

#### Zaburzenia ze strony układu oddechowego

W przypadku wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych z towarzyszącą dusznością i sapaniem leczenie należy tymczasowo odstawić. Można podać agonistów receptorów beta2-adrenergicznych i kortykosteroidy wziewne. Można rozważyć ponowne podanie propranololu w przypadku pełnego powrotu dziecka do zdrowia. Natomiast w przypadku ponownego pojawienia się objawów, leczenie należy odstawić na stałe.

W przypadku izolowanego skurczu oskrzeli, leczenie należy odstawić na stałe.

#### Zaburzenia układu krążenia

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne propranolol może spowodować bradykardię lub zaburzenia ciśnienia krwi albo pogorszyć ich przebieg. Bradykardię należy rozpoznać jeśli zmniejszy się częstość akcji serca o więcej niż 30 uderzeń/minutę względem wartości wyjściowej. Bradykardia jest zdefiniowana jako częstość akcji serca poniżej określonych poniżej wartości granicznych:

<b>Wiek</b>	<b>0-3 miesiące</b>	<b>3-6 miesięcy</b>	<b>6-12 miesięcy</b>
Częstość akcji serca (uderzeń/min.)	100	90	80

Po pierwszym podaniu produktu leczniczego i po każdym zwiększeniu dawki należy prowadzić monitoring kliniczny, obejmujący pomiar ciśnienia krwi i częstości akcji serca co najmniej raz na godzinę przez co najmniej 2 godziny. W przypadku objawowej bradykardii lub częstości akcji serca poniżej 80 uderzeń/minutę, należy natychmiast zasięgnąć opinii lekarza specjalisty.

W przypadku ciężkiej i (lub) objawowej bradykardii albo niedociśnienia występujących w dowolnym czasie w trakcie leczenia, leczenie należy przerwać i skonsultować się ze specjalistą.

#### Niewydolność serca

Stymulacja układu współczulnego może być istotnym elementem wspierającym czynność układu krążenia u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, a w wyniku jej hamowania przez zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych niewydolność może się zaostrzyć. U dzieci z niewydolnością serca leczenie powinno być prowadzone przez kardiologa.

#### Zespół PHACE

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania propranololu u pacjentów z zespołem PHACE.

Propranolol może zwiększyć ryzyko udaru u pacjentów z zespołem PHACE z ciężkimi zaburzeniami naczyń mózgowych ze względu na spadek ciśnienia krwi i osłabienie przepływu przez zablokowane, wąskie lub zwężone naczynia.

Dzieci ze znacznym naczyńniakiem niemowlęcym na twarzy należy dokładnie zbadać w celu wykluczenia ewentualnej arteriopatii związanej z zespołem PHACE, przeprowadzając angiografię metodą rezonansu magnetycznego głowy i szyi oraz badanie obrazowe serca oraz łuku aorty przed rozważeniem leczenia propranololem.

Należy skonsultować się ze specjalistą.

### Karmienie piersią

Propranolol przenika do mleka ludzkiego, dlatego matki przyjmujące propranolol i karmiące piersią powinny poinformować o tym swojego lekarza.

### Niewydolność wątroby lub nerek

Propranolol jest metabolizowany w wątrobie i wydalany przez nerki. Ze względu na brak danych u dzieci propranolol nie jest zalecany w przypadku niewydolności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2).

### Nadwrażliwość

U pacjentów, u których może wystąpić ciężka reakcja anafilaktyczna, niezależnie od przyczyny, zwłaszcza po podaniu jodowych środków kontrastowych, leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może doprowadzić do pogorszenia reakcji i wystąpienia oporności na leczenie adrenaliną w typowych dawkach. U dzieci, u których występuje ryzyko wstrząsu anafilaktycznego, należy dokonać oceny ryzyka względem korzyści z leczenia.

### Ogólne znieczulenie

Podanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne spowoduje osłabienie tachykardii odruchowej i podwyższone ryzyko wystąpienia niedociśnienia. Należy ostrzec anestezjologa, że pacjent otrzymuje leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.

Jeżeli u pacjenta zaplanowano operację, leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne należy przerwać co najmniej 48 godzin przed zabiegiem.

### Hiperkaliemia

Zaobserwowano hiperkaliemię u pacjentów z dużymi wrzodziejącymi naczyniakami. U takich pacjentów należy monitorować poziom elektrolitów.

### Łuszczyca

Zaobserwowano pogorszenie choroby u pacjentów chorych na łuszczycę otrzymujących leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Dlatego należy ostrożnie rozważyć konieczność leczenia.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 2,08 mg glikolu propylenowego/kg m.c./dobę. Należy zachować szczególną ostrożność u dzieci w wieku poniżej 4 tygodni, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ze względu na brak właściwych badań u dzieci, interakcje międzylekowe z propranololem przedstawiono jak dla osób dorosłych. Rozważając leczenie skojarzone, należy uwzględnić 2 poniższe sytuacje (nie wykluczające się wzajemnie):

- dziecko dostaje inne produkty lecznicze, w szczególności wymienione poniżej.
- dziecko jest karmione piersią przez matkę, która stosuje inne produkty lecznicze, w szczególności wymienione poniżej. W takim przypadku należy omówić konieczność przerwania karmienia piersią.

Zaleca się uważne monitorowanie stanu klinicznego w celu wykrycia ewentualnych objawów zaburzenia tolerancji propranololu.

### Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

*Wywołujące bradykardię produkty będące antagonistami kanału wapniowego (diltiazem, werapamil, beprydyl)*

Podawanie jednocześnie z propranololem może skutkować zaburzeniem automatyzmu (nadmierna bradykardia, zatrzymanie zatokowe), zaburzeniami przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego oraz zwiększeniem ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca (*torsades de pointes*) wraz z niewydolnością serca.

Leczenie skojarzone z tymi lekami można stosować jedynie w przypadku bardzo ścisłego monitorowania stanu klinicznego i EKG, zwłaszcza na początku leczenia.

### Interakcje wymagające środków ostrożności

#### Produkty lecznicze wpływające na układ krążenia

##### *Leki przeciwarytmiczne*

- Propafenon ma negatywne działanie inotropowe i blokujące receptory beta-adrenergiczne, które może być addytywne do działania propranololu.
- Metabolizm propranololu zostaje osłabiony w wyniku jednoczesnego podania chinidyny, co prowadzi do 2-3-krotnego zwiększenia stężenia we krwi i większego zablokowania receptorów beta-adrenergicznych.
- Amiodaron jest lekiem przeciwarytmicznym o negatywnych właściwościach chronotropowych, które mogą być addytywne do właściwości  $\beta$ -blokerów, jak propranolol. Można oczekiwać wystąpienia zaburzeń automatyzmu i przewodzenia, ze względu na wyeliminowanie sprzyjających mechanizmów kompensacyjnych.
- Metabolizm podawanej dożylnie lidokainy jest hamowany w wyniku jednoczesnego podania propranololu, co powoduje 25% zwiększenie stężenia lidokainy. Zaobserwowano toksyczność lidokainy (działania niepożądane o charakterystyce neurologicznej i sercowej) po jednoczesnym podaniu z propranololem.

##### *Glikozydy naparstnicy*

Zarówno glikozydy naparstnicy, jak i leki blokujące receptory beta-adrenergiczne spowalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe i obniżają częstość akcji serca. Jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko wystąpienia bradykardii. Należy skonsultować się z kardiologiem.

##### *Dihydropirydyny*

Należy zachować ostrożność, jeżeli pacjentowi otrzymującemu lek blokujący receptory beta-adrenergiczne zostanie podana dihydropirydyna. Ze względu na skojarzone działanie inotropowe, oba leki mogą wywoływać niedociśnienie i (lub) zatrzymanie akcji serca u pacjentów, których czynność serca jest częściowo kontrolowana. Stosowanie równoczesne może spowodować zmniejszenie odruchowej reakcji współczulnej w przypadku nadmiernego dystalnego rozszerzenia naczyń tętniczych.

*Leki przeciw nadciśnieniu (inhibitory ACE, leki będące antagonistami II-receptorów angiotensyny, leki moczopędne, alfa-blokery niezależnie od wskazania, leki przeciw nadciśnieniu działające na układ ośrodkowy, rezerpina itd.).*

W przypadku jednoczesnego podawania z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, leki obniżające ciśnienie tętnicze mogą powodować lub zwiększać niedociśnienie, w szczególności ortostatyczne. W przypadku *środków przeciw nadciśnieniu działających na układ ośrodkowy*, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą pogorszyć przebieg nadciśnienia z odstawienia, które może wystąpić po odstawieniu klonidyny. Propranolol należy odstawić kilka dni przed przerwaniem stosowania klonidyny.

## Produkty lecznicze niewpływające na układ krążenia

### *Kortykosteroidy*

U pacjentów z naczyniakiem niemowlęcym może występować podwyższone ryzyko, jeżeli stosowali lub jednocześnie stosują leczenie kortykosteroidami, ponieważ supresja nadnerczy może skutkować utratą przeciwregulacyjnej odpowiedzi kortyzolu i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Dotyczy to również sytuacji, gdy dzieci są karmione piersią przez matki stosujące kortykosteroidy w dużych dawkach lub przez dłuższy czas (patrz punkt 4.4 dotyczący hipoglikemii).

### *Leki wywołujące niedociśnienie ortostatyczne*

Efekty leków wywołujących niedociśnienie ortostatyczne (pochodne azotanów, takie jak inhibitory 5-fosfodiesterazy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki będące agonistami dopaminy, lewodopa, amifostyna, baklofen) mogą nasilić się w przypadku podawania z lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne. Należy skonsultować się z kardiologiem.

### *Induktory enzymów*

Stężenie propranololu we krwi może zmniejszyć się w przypadku równoczesnego podawania induktorów enzymów, takich jak ryfampicyna lub fenobarbital.

### *Leki hipoglikemizujące*

Wszystkie leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować niektóre objawy hipoglikemii: palpitacje i tachykardię.

Propranolol z lekami hipoglikemizującymi należy stosować ostrożnie u pacjentów cukrzycowych, ponieważ może wydłużać odpowiedź leku hipoglikemizującego na insulinę. W takim przypadku należy poinformować opiekuna i zwiększyć częstość monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia.

### *Leki obniżające poziom lipidów*

W przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy lub kolestypolu i propranololu zaobserwowano wynoszące do 50% zmniejszenie stężenia propranololu.

### *Halogenowe środki do znieczulenia wziewnego*

Mogą zmniejszać kurczliwość mięśnia sercowego i naczyniową odpowiedź kompensacyjną w przypadku podawania razem z propranololem. Leki stymulujące działanie receptorów beta-adrenergicznych mogą zostać wykorzystane w celu zrównoważenia efektów leków blokujących działanie receptorów beta-adrenergicznych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie dotyczy.

### Karmienie piersią

Matki karmiące piersią: patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.

### Płodność

Chociaż w literaturze przedstawiono dane dotyczące pewnego odwracalnego wpływu na płodność samców i samic szczurów otrzymujących wysokie dawki propranololu, w badaniu przeprowadzonym na młodych zwierzętach nie wykazano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących proliferujących naczynek niemowlęcych najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi u niemowląt leczonych produktem leczniczym HEMANGIOL były zaburzenia snu (16,7%), pogorszenie przebiegu infekcji układu oddechowego, takich jak zapalenie oskrzeli i oskrzelików związane z kaszlem i gorączką, biegunką (16,5%) oraz wymiotami (11,5%).

Ogólnie, działania niepożądane zaobserwowane w programie leczenia ostatniej szansy („compassionate use”) oraz w literaturze były związane z hipoglikemią (i powiązаныmi zdarzeniami, jak napad hipoglikemiczny) i pogorszeniem infekcji układu oddechowego z niewydolnością oddechową.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia, w trzech badaniach klinicznych z udziałem 435 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy HEMANGIOL w dawce 1 mg/kg mc./dobę lub 3 mg/kg mc./dobę przez maksymalnie 6 miesięcy.

Działania niepożądane są uszeregowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ze względu na bazę danych badań klinicznych nie przedstawiono kategorii rzadko i bardzo rzadko.

W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie oskrzeli	Zapalenie oskrzelików		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Zmniejszenie apetytu		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Zaburzenia snu	Pobudzenie Koszmary senne Rozdrażnienie		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Senność		Napad hipoglikemii
<b>Zaburzenia serca</b>			Blok przedsionkowo-komorowy	Bradykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Obwodowe uczucie zimna		Niedociśnienie Zwężenie naczyń Zespół Raynauda

	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Skurcz oskrzeli		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka Wymioty	Zaparcia Ból brzucha		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Rumień Pieluszkowe zapalenie skóry	Pokrzywka Łysienie	Łuszczycopodobne zapalenie skóry
<b>Badania diagnostyczne</b>		Obniżone ciśnienie krwi	Obniżone stężenie glukozy we krwi Obniżona częstość akcji serca Neutropenia	Agranulocytoza Hiperkaliemia

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W odniesieniu do infekcji dolnych dróg oddechowych, takich jak zapalenie oskrzeli lub oskrzelików, zaobserwowano nasilenie objawów (w tym skurczu oskrzeli) u pacjentów leczonych produktem leczniczym HEMANGIOL ze względu na działanie propranololu powodujące skurcz oskrzeli. Takie efekty rzadko prowadziły do ostatecznego przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia snu obejmowały bezsenność, słabą jakość snu oraz nadmierną potrzebę snu. Inne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego obserwowano przede wszystkim na wczesnych etapach leczenia.

Biegunkę obserwowano często i nie była zawsze powiązana z zakaźną chorobą przewodu pokarmowego. Wydawało się, że występowanie biegunki zależało od dawek z zakresu od 1 do 3 mg/kg mc./dobę. W żadnym przypadku nie stwierdzono biegunki o ciężkim nasileniu, która doprowadziłaby do przerwania leczenia.

Zdarzenia ze strony układu krążenia zaobserwowane w czasie badań klinicznych były bezobjawowe. W odniesieniu do 4-godzinnego monitorowania układu sercowo-naczyniowego prowadzonego w czasie dni dostosowywania dawki zaobserwowano zmniejszenie częstości akcji serca (około 7 uderzeń na minutę) oraz skurczowego ciśnienia krwi (mniej niż 3 mmHg) po podaniu leku. W jednym przypadku blok przedsionkowo-komorowy serca u pacjenta z istniejącym zaburzeniem doprowadził do ostatecznego przerwania leczenia. W literaturze odnotowano izolowane przypadki objawowej bradykardii i niedociśnienia.

Zmniejszenia poziomu cukru we krwi zaobserwowane w badaniach klinicznych były bezobjawowe. Niemniej jednak kilka zgłoszeń hipoglikemii z powiązaniem napadem hipoglikemicznym zgłoszono w trakcie programu leczenia ostatniej szansy „compassionate use” oraz w literaturze, zwłaszcza w przypadku okresu bycia na czczo w czasie współistniejącej choroby (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie systemowymi kortykosteroidami może zwiększyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.5).

W literaturze zgłoszono hiperkaliemię u kilku pacjentów z dużymi wrzodziejącymi naczyniakami (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych reakcji niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez **krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Toksyczność leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest przedłużeniem ich działania terapeutycznego:

- Objawami ze strony serca niewielkiego lub umiarkowanego zatrucia jest zmniejszenie częstości akcji serca i niedociśnienie. W przypadku bardziej poważnego zatrucia może wystąpić blok przedsionkowo-komorowy, opóźnienie przewodnictwa międzykomorowego oraz zastoinowa niewydolność serca.
- Skurcz oskrzeli może wystąpić przede wszystkim u pacjentów chorych na astmę.
- Może się rozwinąć hipoglikemia, a objawy hipoglikemii (drżenia, tachykardia) mogą być maskowane przez inne objawy kliniczne toksyczności leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Propranolol jest bardzo dobrze rozpuszczalny w lipidach i może przenikać przez barierę krew-mózg oraz powodować drgawki.

### Obserwacja i leczenie:

Pacjent powinien zostać podłączony do monitora czynności serca, należy monitorować parametry życiowe, stan psychiczny i stężenie glukozy we krwi. Podać dożylnie płyny w celu korekty niedociśnienia oraz atropinę w związku z bradykardią. Należy rozważyć podanie glukagonu, następnie katecholamin, jeżeli pacjent nie reaguje właściwie na płyny podawane dożylnie. W przypadku skurczu oskrzeli można zastosować izoproterenol i aminofilinę.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, nieselektywne, kod ATC: C07AA05

### Mechanizm działania

Potencjalne mechanizmy działania propranololu w proliferujących naczyniakach niemowlęcych opisane w literaturze mogą obejmować różne mechanizmy, wszystkie w bliskim powiązaniu:

- miejscowe działanie hemodynamiczne (skurcz naczyń, który jest klasyczną konsekwencją blokady receptorów beta-adrenergicznych i zmniejszenie perfuzji przez naczyniak niemowlęcy);
- działanie przeciwiangiogenne (zmniejszenie proliferacji komórek śródbłonka naczyń, zmniejszenie neowaskularyzacji oraz tworzenie cewek naczyniowych, zmniejszenie wydzielania metaloproteinazy macierzy MMP-9);
- działanie wyzwalające apoptozę w komórkach śródbłonka kapilar
- osłabienie szlaków sygnałowych VEGF i bFGF oraz następnie angiogenezy/proliferaacji.

### Działanie farmakodynamiczne

Propranolol jest lekiem blokującym receptory beta-adrenergiczne, który charakteryzuje się trzema właściwościami farmakologicznymi:

- brak kardioselektywnej aktywności blokującej receptory beta 1,

- działanie przeciwartmyczne,
- brak aktywności częściowego agonisty (lub powiązanej aktywności leków sympatykomimetycznych).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w populacji pediatrycznej

Skuteczność propranololu u niemowląt (w wieku od 5. tygodnia do 5. miesiąca w czasie rozpoczęcia leczenia) z proliferującymi naczyniakami niemowlęcymi, u których wystąpiła konieczność podania leczenia systemowego, wykazano w głównym wielośrodkowym badaniu adaptacyjnym fazy II/III z randomizacją, z grupą kontrolną, oceniającym wiele dawek mającym na celu porównanie czterech schematów propranololu (1 lub 3 mg/kg mc./dobę przez 3 lub 6 miesięcy) wobec placebo (badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby).

Leczenie zastosowano u 456 uczestników (401 otrzymało propranolol w dawce 1 lub 3 mg/kg mc./dobę przez 3 lub 6 miesięcy; 55 placebo) i zastosowano fazę dostosowania dawki trwającą ponad 3 tygodnie. U pacjentów (71,3% płci żeńskiej; 37% w wieku 35-90 dni i 63% w wieku 91-150 dni) zaobserwowano docelowego naczyniaka na głowie u 70%, a u większości pacjentów naczyniak niemowlęcy był zlokalizowany (89%).

Powodzenie leczenia było zdefiniowane jako całkowite lub prawie całkowite ustąpienie docelowego naczyniaka, co oceniano, prowadząc niejawnie niezależne oceny w placówce centralnej na podstawie fotografii wykonanych w 24. tygodniu w przypadku braku przedwczesnego przerwania leczenia.

Dla schematu 3 mg/kg mc./dobę stosowanego przez 6 miesięcy (wybrany po zakończeniu fazy II badania) zaobserwowano wskaźnik powodzenia równy 60,4% w porównaniu z 3,6% w grupie placebo (wartość  $p < 0,0001$ ). Dla podgrup wieku (35-90 dni/91-150 dni), płci i położenia naczyniaka (głowa/ciało) nie zaobserwowano istotnych różnic w odpowiedzi na podanie propranololu. Poprawę naczyniaka zaobserwowano po 5 tygodniach leczenia propranololem u 88% pacjentów. U 11,4% pacjentów należało ponownie zastosować leczenie po jego przerwaniu.

Ze względów etycznych związanych ze stosowaniem placebo nie wykazywano skuteczności u pacjentów z naczyniakami z grupy wysokiego ryzyka. Dowody na skuteczność propranololu u pacjentów z naczyniakami z grupy wysokiego ryzyka przedstawiono w literaturze oraz w programie leczenia ostatniej szansy, w którym podawano produkt leczniczy HEMANGIOL.

Na podstawie badania retrospektywnego ponownego leczenia systemowego wymagała mniejsza liczba pacjentów (12%). Po ponownym rozpoczęciu leczenia zadowalającą odpowiedź zaobserwowano u znacznej większości pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dorośli

#### Wchłanianie i dystrybucja:

Propranolol jest wchłaniany prawie całkowicie po podaniu doustnym. Niemniej jednak podlega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie i średnio zaledwie 25% propranololu przenika do krążenia ogólnoustrojowego. Szczytowe stężenie leku w osoczu występuje od 1 do 4 godzin po podaniu dawki doustnej. Podanie pokarmu bogatego w białko zwiększa biodostępność propranololu o około 50%, przy czym nie stwierdza się zmiany w czasie do zaobserwowania najwyższego stężenia.

Propranolol jest substratem obecnego w jelitach nośnika wyrzutu leków, glikoproteiny P (P-gp). Niemniej jednak z badań wynika, że P-gp nie stanowi czynnika ograniczającego wchłanianie propranololu z jelit w typowym zakresie dawek terapeutycznych.

Około 90% krążącego propranololu wiąże się z białkami osocza (albuminą i alfa-1-kwaśną glikoproteiną). Objętość dystrybucji propranololu wynosi około 4 L/kg. Propranolol przenika przez barierę krew-mózg oraz łożysko i przenika do mleka kobiecego.

#### Biotransformacja i eliminacja:

Propranolol jest metabolizowany trzema głównymi szlakami: aromatyczna hydroksylacja (głównie 4-hydroksylacja), N-dealkilacja z dalszym utlenianiem łańcucha bocznego oraz bezpośrednia glukuronidacja. Procentowy wkład tych szlaków w całkowity metabolizm wynosi odpowiednio 42%, 41% i 17%, przy czym obserwuje się znaczną zmienność osobniczą. Cztery główne ostateczne metabolity to glukuronid propranololu, kwas naftylooksyoctowy i kwas glukuronowy oraz siarczanowe związki sprzężone 4-hydroksypropranololu. W badaniach *in vitro* wykazano, że w metabolizmie propranololu był zaangażowany enzym CYP2D6 (aromatyczna hydroksylacja), CYP1A2 (oksydacja łańcucha) oraz w mniejszym stopniu CYP2C19.

U zdrowych uczestników nie zaobserwowano różnic między osobami intensywnie metabolizującymi a słabo metabolizującymi CYP2D6 w odniesieniu do klirensu po podaniu doustnym lub okresu półtrwania w fazie eliminacji.

Czas półtrwania propranololu w osoczu mieści się w zakresie od 3 do 6 godzin. Mniej niż 1% dawki jest wydalane w postaci niezmięnionej w moczu.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dla dawek wielokrotnych produktu leczniczego HEMANGIOL w dawce 3 mg/kg mc./dobę podawanego w dwóch dawkach podzielonych oceniano u 19 niemowląt w wieku od 35 do 150 dni na początku leczenia. Ocenę parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono w stanie stacjonarnym po 1 lub 3 miesiącach leczenia.

Propranolol ulegał szybkiemu wchłanianiu, a maksymalne stężenie leku w osoczu zwykle występowało 2 godziny po podaniu, przy czym odpowiednia wartość średnia wynosiła około 79 ng/ml niezależnie od wieku niemowląt.

Średni pozorny klirens po podaniu doustnym wynosił 2,71 L/h/kg mc. u niemowląt w wieku 65- 120 dni i 3,27 L/h/kg u niemowląt w wieku 181- 240 dni. Po skorygowaniu względem masy ciała podstawowe parametry farmakokinetyczne propranololu (jak klirens osoczowy) określone dla niemowląt były podobne jak w przypadku podawanych w literaturze wartości dla dorosłych. Poziom metabolitu 4-hydroksypropranololu został zmierzony i ekspozycja na niego w osoczu odpowiadała za mniej niż 7% ekspozycji na lek macierzysty.

W czasie tego badania farmakokinetycznego obejmującego dzieci z naczyniakami zagrażającymi funkcjom życiowym, naczyniakami w niektórych lokacjach anatomicznych, w których często pozostawiały trwałe blizny lub zniekształcenia, dużymi naczyniakami twarzowymi, mniejszymi naczyniakami w eksponowanych miejscach, poważnymi wrzodziejącymi naczyniakami, naczyniakami uszypułowanymi badano także skuteczność jako drugorzędowe kryterium oceny. Leczenie propranololem zapewniło znaczną poprawę (w ciągu 7-14 dni) u wszystkich pacjentów i zaobserwowano ustąpienie docelowego naczyniaka u 36,4% pacjentów po 3 miesiącach.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

U zwierząt w odniesieniu do podawania ostrych dawek uważa się, że propranolol jest umiarkowanie toksyczny przy wartości LD50 wynoszącej 600 mg/kg mc po podaniu doustnym. Głównymi efektami obserwowanymi po wielokrotnym podawaniu propranololu dorosłym i młodym szczurom był przemijające zmniejszenie masy ciała i przyrost masy ciała związany z przemijającym zmniejszeniem masy narządów. Te efekty były całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia.

W badaniach dotyczących podawania z dietą, w których myszom i szczurom podawano chlorowoderek propranololu przez maksymalnie 18 miesięcy w dawkach maksymalnie 150 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono dowodów powstawania guzów w związku ze stosowaniem leku. Chociaż niektóre dane nie były jednoznaczne, na podstawie wszystkich dostępnych danych *in vitro* i *in vivo* można wywnioskować, że propranolol nie ma potencjału genotoksycznego.

U dorosłych samic szczurów propranolol podawany do macicy lub do pochwy silnie przeciwdziała implantacji przy dawkach  $\geq 4$  mg na zwierzę, przy czym to działanie jest odwracalne. U dorosłych samców szczurów wielokrotne podawanie propranololu w wysokich dawkach ( $\geq 7,5$  mg/kg mc.) skutkowało zmianami histopatologicznymi w jądrach, najądrzach i pęcherzykach nasiennych, obniżeniem ruchliwości plemników, stężenia plemników, poziomu testosteronu w osoczu oraz znacznym wzrostem zaburzeń główki i witki plemników. Działanie to zwykle całkowicie przemijało po zaprzestaniu podawania leku. Podobne wyniki uzyskano po podaniu propranololu do jąder i zastosowaniu modeli *in vitro*. Niemniej jednak w badaniu przeprowadzonym u młodych zwierząt leczonych przez cały okres rozwoju odpowiadający niemowlęctwu, dzieciństwu i okresowi dojrzewania nie zaobserwowano wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 4.6).

Potencjalny wpływ propranololu na rozwój młodych szczurów oceniano po codziennym doustnym podawaniu od 4. dnia po narodzinach (PND 4) do dnia PND 21 w dawkach wynoszących 0, 10, 20 lub 40 mg/kg mc./dobę.

Śmiertelność z nieznanym, ale mało prawdopodobnym wpływem leczenia została zaobserwowana dla dawki wynoszącej 40 mg/kg mc./dobę, wartość NOAEL została w związku z tym ustalona na 20 mg/kg mc./dobę dla toksyczności juvenilnej.

Jeżeli chodzi o parametry reprodukcyjne, nie zaobserwowano wpływu związanego z propranololem na parametry rozwojowe i rozwój neurologiczny lub konsekwencji istotnych toksykologicznie dla dawki wynoszącej 40 mg/kg/dobę, co zapewnia margines bezpieczeństwa wynoszący 1,2 u samic i 2,9 u samców na podstawie średniego narażenia na propranolol w dniu PND 21.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

- Hydroksyetyloceluloza
- Sacharynian sodu
- Aromat truskawkowy (zawiera glikol propylenowy)
- Aromat waniliowy (zawiera glikol propylenowy)
- Jednowodny kwas cytrynowy
- Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu: 2 miesiące.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Przed kolejnym zastosowaniem butelka i strzykawka do podawania doustnego powinny być przechowywane w zewnętrznym opakowaniu.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Roztwór 120 ml, w butelce ze szkła bursztynowego typu III z wkładką z polietylenu o niskiej gęstości oraz zakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, z dostarczoną polipropylenową strzykawką do podawania doustnego ze skalą skalibrowaną w mg czystego propranololu.  
Wielkość opakowania: opakowanie zawiera 1 butelkę i 1 strzykawkę do podawania doustnego.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PIERRE FABE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur

### **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/919/001

### **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwietnia 2014  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2019

### **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

**A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE oraz wszelkich późniejszych aktualizacjach publikowanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny będący właścicielem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien

przedstawić przewodnik dla opiekunów dotyczący proponowanego wskazania, dystrybuowany przez lekarzy, przeznaczony dla wszelkiego rodzaju osób sprawujących opiekę, które mogą przygotowywać i podawać HEMANGIOL dzieciom. Celem opracowania przewodnika dla opiekunów powinno być podniesienie poziomu świadomości tych osób w odniesieniu do ważnych zagrożeń dotyczących hipoglikemii i skurczu oskrzeli po zażyciu środka HEMANGIOL oraz przedstawienie zaleceń dotyczących monitorowania/zarządzania tymi zagrożeniami.

Ponadto powinien zawierać zalecenia dotyczące prawidłowego karmienia dzieci w okresie leczenia dla uniknięcia ryzyka poważnej hipoglikemii.

Przed rozpoczęciem dystrybucji przewodnika dla opiekunów, podmiot odpowiedzialny będący właścicielem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i format przewodnika dla opiekunów oraz plan komunikacji z odpowiedzialną krajową instytucją nadzoru. Przewodnik dla opiekunów musi być dostępny do dystrybucji przed wprowadzeniem nowego wskazania (leczenie proliferujących naczynek niemowlęcych) w Kraju Członkowskim.

Przewodnik dla opiekunów przeznaczony dla opiekunów podających dzieciom HEMANGIOL powinny obejmować następujące kluczowe elementy bezpieczeństwa:

- Informacje na temat ryzyka wystąpienia hipoglikemii, które pozostaje równie wysokie przez cały okres leczenia,
- Informacje dotyczące sytuacji, w których HEMANGIOL nie powinien być podawany
- Informacje dotyczące prawidłowej procedury przygotowywania i podawania produktu, w tym:
  - porady dotyczące karmienia dzieci w okresie leczenia,
  - Informacje dotyczące wykrywania i postępowania w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów hipoglikemii podczas leczenia lekiem HEMANGIOL (*wczesne objawy*, takie jak błądliwość, zmęczenie, pocenie się, drgawki, palpacje, niepokój, głód, trudności z obudzeniem; *poważne objawy*, takie jak nadmierna senność, trudność uzyskania reakcji, niewystarczające karmienie, obniżenie temperatury, konwulsje, krótkie przerwy w oddychaniu, utrata świadomości),
  - Informacje dotyczące wykrywania i postępowania w przypadku wystąpienia skurczu oskrzeli podczas leczenia lekiem HEMANGIOL: kaszel związany z szybkim oddychaniem lub trudnością w oddychaniu i / lub świszczący oddech z towarzyszącym niebieskawym zabarwieniem skóry lub bez zabarwienia,
  - zalecenia dotyczące przerwania podawania leku HEMANGIOL oraz konieczności kontaktu z lekarzem:
    - jeśli podczas leczenia wystąpią objawy hipoglikemii (jeśli dziecko jest przytomne, należy podać słodki napój),
    - jeśli wystąpią objawy skurczu oskrzeli,
    - w przypadku infekcji lub innych sytuacji, które zwiększają zapotrzebowanie na glukozę (przeziębienie, stres) lub sprawiają, że pacjent jest na czczo (np. niedostateczne przyjmowanie pokarmów, infekcja, wymioty),
  - zalecenia dotyczące sposobu przygotowywania roztworu zawierającego HEMANGIOL.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO KARTONOWE / BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**HEMANGIOL 3,75 mg/ml, roztwór doustny**  
**Propranolol**

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml roztworu zawiera 4,28 mg chlorowodoru propranololu, co stanowi równowartość 3,75 mg propranololu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: glikol propylenowy.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

**Roztwór doustny.**

1 butelka o pojemności 120 ml i 1 strzykawka do podania doustnego.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Stosować przy pomocy dostarczanej w zestawie strzykawki do podawania doustnego, skalowanej w mg propranololu. Nie stosować innych urządzeń do odmierzenia.

Nie wstrząsać butelki przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. DATA WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 2 miesięcy.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać butelkę w kartonie zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.  
Przed kolejnym zastosowaniem butelka i strzykawka do podania doustnego powinny być przechowywane w kartonowym pudełku.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PIERRE FABE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/919/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

HEMANGIOL

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### HEMANGIOL 3,75 mg/ml, roztwór doustny propranolol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku przez dziecko, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane u dziecka, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek HEMANGIOL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku HEMANGIOL
3. Jak stosować lek HEMANGIOL u dzieci
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek HEMANGIOL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek HEMANGIOL i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek HEMANGIOL

Nazwa leku to HEMANGIOL. Substancją czynną jest propranolol.

Propranolol należy do grupy leków określanых mianem - leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.

##### W jakim celu się go stosuje

Ten lek jest stosowany do leczenia choroby o nazwie naczylniak. Naczylniak to rozrost dodatkowych naczyń krwionośnych, który utworzył narośl w skórze lub pod nią. Naczylniak może się znajdować na powierzchni lub głęboko. Czasem jest określanый mianem „naczylniaka o typie truskawki”, ponieważ wyglądem przypomina truskawkę. Rozpoczęcie leczenia lekiem HEMANGIOL następuje u niemowląt w wieku od 5. tygodnia do 5. miesiąca, kiedy:

- lokalizacja i (lub) rozległość choroby sprawia, że zagraża ona życiu lub funkcjom życiowym (może spowodować uszkodzenie ważnych organów życiowych lub zmysłów, takich jak wzrok lub słuch);
- naczylniak wrzodzięje (np. z towarzyszącym bólem skóry, niegojący się) i jest bolesny i (lub) nie reaguje na przyjęte metody opatrywania ran,
- występuje ryzyko trwałych blizn lub zniekształcenia.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku HEMANGIOL

##### Kiedy nie stosować leku HEMANGIOL

Jeżeli dziecko:

- urodziło się przedwcześnie i nie osiągnęło wieku skorygowanego 5 tygodni (wiek skorygowany oznacza wiek dziecka będącego wcześniakiem obliczony w taki sposób, jakby dziecko urodziło się w przewidywanym terminie);

- ma uczulenie na propranolol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Reakcja alergiczna może obejmować wysypkę, swędzenie lub zadyszkę;
- choruje na astmę lub zgłoszono zaburzenia oddychania w wywiadzie;
- ma spowolnioną częstość akcji serca jak na swój wiek. W razie wątpliwości należy skonsultować to z lekarzem;
- ma choroby serca (jak choroby dotyczące zaburzeń rytmu pracy serca i niewydolności serca itp.);
- ma bardzo niskie ciśnienie krwi;
- ma problemy z krążeniem, które sprawiają, że palce dłoni i stóp są zdrętwiałe i blade;
- ma tendencję do niskiego poziomu cukru we krwi;
- ma wysokie ciśnienie krwi spowodowane guzem nadnerczy. Jest to „guz chromochłonny”.

Jeżeli matka karmi dziecko piersią i stosuje leki, których nie wolno przyjmować jednocześnie z lekiem HEMANGIOL (patrz „Jeżeli matka karmi piersią” oraz „Lek HEMANGIOL a inne leki”), **nie należy podawać** tego leku dziecku.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Zanim dziecko otrzyma lek HEMANGIOL, należy poinformować lekarza w następujących sytuacjach:**

- Jeżeli dziecko ma problemy z wątrobą lub nerkami. Ten lek nie jest zalecany w przypadku niewydolności wątroby lub nerek.
- Jeżeli u dziecka wystąpiła kiedykolwiek reakcja alergiczna, niezależnie od tego czym została wywołana (np. na leki lub substancje pokarmowe itd.). Reakcja alergiczna może obejmować wysypkę, swędzenie lub duszność.
- Jeżeli u dziecka występuje łuszczyca (schorzenie skóry, w przebiegu którego obecne są czerwone, suche łuski zgrubiałej skóry), ponieważ ten lek może zaostrzyć objawy tego schorzenia.
- Jeżeli dziecko jest chore na cukrzycę: wtedy należy zwiększyć częstość monitorowania poziomu cukru we krwi dziecka.
- Jeżeli dziecko cierpi na zespół PHACE (schorzenie stanowiące połączenie naczyniaka z nieprawidłowościami naczyniowymi dotyczącymi mózgowych naczyń krwionośnych), ponieważ podawanie leku może zwiększyć ryzyko udaru mózgu.

### **Ważne objawy, jakie należy obserwować po podaniu leku HEMANGIOL**

#### **Ryzyko hipoglikemii**

Ten lek może maskować ostrzegawcze objawy hipoglikemii (czyli niskiego poziomu cukru we krwi). Może również nasilać hipoglikemię u dzieci, zwłaszcza w przypadku bycia na czczo (np. niedostateczne przyjmowanie pokarmu, infekcja, wymioty) lub gdy zapotrzebowanie na glukozę jest zwiększone (przeziębienie, stres, infekcje) lub w przypadku przedawkowania leku. Te objawy mogą być następujące:

- Słabsze: bladość, zmęczenie, poty, drgawki, palpacje, niepokój, głód, problemy z wybudzeniem.
- Poważniejsze: nadmierna senność, problemy z reagowaniem, słaby apetyt w czasie karmienia, obniżenie temperatury ciała, drgawki (napady), krótkie przerwy w oddychaniu, utrata przytomności.

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii pozostaje tak samo wysokie przez cały okres leczenia.

**Aby uniknąć ryzyka hipoglikemii należy podawać lek HEMANGIOL podczas karmienia lub bezpośrednio po nim i unikać podawania ostatniej dawki przed snem (patrz punkt 3.). Dziecko musi być karmione regularnie i wystarczającą ilością pożywienia podczas leczenia. Jeżeli dziecko nie je wystarczająco dużo, zachorowało na inną chorobę lub wymiotuje, zaleca się ominięcie dawki. NIE NALEŻY PODAWAĆ LEKU HEMANGIOL DZIECKU, JEŻELI NIE ZOSTANIE WE WŁAŚCIWY SPOSÓB NAKARMIONE.**

**Jeżeli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy hipoglikemii w czasie stosowania leku HEMANGIOL, należy skontaktować się niezwłocznie z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala. Jeśli dziecko jest przytomne należy podać doustnie płyn zawierający cukier.**

#### **Ryzyko skurczu oskrzeli**

Należy przerwać leczenie i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeżeli po podaniu dziecku leku HEMANGIOL będą widoczne następujące objawy sugerujące skurcz oskrzeli (przemijające zwężenie oskrzeli powodujące problemy z oddychaniem): kaszel, szybkie oddychanie lub problemy z oddychaniem albo świszczący oddech, w połączeniu z niebieskawym zabarwieniem skóry lub bez niego.

**Należy przerwać leczenie i natychmiast powiadomić lekarza, jeśli u dziecka występują objawy podobne do przeziębienia związane z trudnością w oddychaniu i / lub świszczącym oddechem podczas przyjmowania leku HEMANGIOL**

#### **Ryzyko niedociśnienia i bradykardii (spowolnienia akcji serca)**

Lek HEMANGIOL może obniżyć ciśnienie krwi (niedociśnienie) i spowolnić akcję serca (bradykardia). Dlatego dziecko powinno pozostawać pod ścisłą obserwacją stanu klinicznego i częstości akcji serca przez 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki. Następnie w trakcie leczenia lekarz będzie regularnie wykonywał badania dziecka.

**Należy przerwać leczenie i natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli u dziecka wystąpi którykolwiek z poniższych objawów: zmęczenie, obniżona temperatura, biała skóra, niebieskawe zabarwienie skóry lub omdlenie w czasie leczenia lekiem HEMANGIOL.**

#### **Ryzyko hiperkaliemii**

HEMANGIOL może powodować zwiększenie poziomu potasu (hiperkaliemię). W przypadku dużych wrzodziejących naczynek, należy mierzyć poziom potasu w krwi dziecka.

#### **Jeżeli dziecko należy poddać znieczuleniu ogólnemu**

Należy poinformować lekarza, że dziecko przyjmuje lek HEMANGIOL. Jest to związane z tym, że u dziecka może wystąpić niskie ciśnienie krwi, jeżeli w trakcie stosowania tego leku zostaną podane pewne leki znieczulające (patrz „Lek HEMANGIOL a inne leki”). Może występować konieczność odstawienia leku HEMANGIOL na co najmniej 48 godzin przed znieczuleniem.

#### **Jeżeli matka karmi piersią dziecko**

- Należy o tym poinformować lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie należy podawać tego leku dziecku, jeżeli matka dziecka przyjmuje leki, których nie wolno stosować w trakcie leczenia lekiem HEMANGIOL (patrz „Lek HEMANGIOL a inne leki”).

#### **Lek HEMANGIOL a inne leki**

- Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio przez dziecko, a także o lekach, które dziecko planuje przyjmować. Jest to związane z tym, że lek HEMANGIOL może zmienić sposób działania innych leków, a inne leki mogą wpłynąć na to, jak działa lek HEMANGIOL.
- Ponadto jeżeli matka karmi dziecko piersią, ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jakie leki ona przyjmuje, ponieważ mogą one przenikać do mleka i wpłynąć na leczenie dziecka. Lekarz doradzi, czy należy przerwać karmienie piersią.

W szczególności, w przypadku karmienia piersią należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli matka lub dziecko stosują następujące leki:

- Leki stosowane w leczeniu cukrzycy,
- Leki stosowane w leczeniu serca i naczyń krwionośnych, jak nierówne bicie serca, bóle w klatce piersiowej lub dławica piersiowa, wysokie ciśnienie krwi, niewydolność serca,
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych i depresji oraz cięższych problemów psychiatrycznych oraz padaczki,
- Leki stosowane w leczeniu gruźlicy,
- Leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego,
- Leki stosowane w celu obniżania poziomu lipidów we krwi,
- Leki stosowane do znieczulenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

### **Lek HEMANGIOL zawiera sól i glikol propylenowy**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera 2,08 mg glikolu propylenowego/kg mc./dobę.

Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 4 tygodni należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

### **3. Jak stosować lek HEMANGIOL u dzieci**

Leczenie dziecka może zostać rozpoczęte jedynie przez lekarza dysponującego odpowiednim doświadczeniem w zakresie diagnozowania i leczenia naczynek niemowlęcych.

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Nigdy samodzielnie nie zmieniać dawki podawanej dziecku. Za każdym razem zwiększenie dawki lub korektę dawki zależnie od masy ciała dziecka powinien wykonywać lekarz.**

#### **Dawka**

- Dawka zależy od masy ciała dziecka, zgodnie z poniższym schematem

Tydzień (dawka dobową)	Dawka jednorazowa	Czas przyjmowania dawki
Pierwszy tydzień (1 mg/kg m.c./dobę)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 dawka rano</li><li>• 1 dawka późnym popołudniem</li><li>• odstęp między 2 dawkami co najmniej 9 godzin</li></ul>
Drugi tydzień (2 mg/kg m.c./dobę)	1 mg/kg	
Trzeci i kolejne tygodnie (3 mg/kg m.c./dobę)	1,5 mg/kg	

Jeżeli to konieczne, lek można mieszać z niewielką ilością mleka lub z jedną łyżką soku jabłkowego i (lub) soku pomarańczowego odpowiedniego dla wieku dziecka. Nie należy dodawać leku do pełnej butelki mleka lub soku.

W przypadku dzieci o masie ciała do 5 kg można mieszać dawkę leku z mlekiem w ilości odpowiadającej jednej łyżce do herbaty (około 5 ml). W przypadku dzieci o masie ciała powyżej 5 kg dawkę leku można mieszać z mlekiem lub sokiem owocowym w ilości odpowiadającej jednej łyżce stołowej (około 15 ml).

Sporządzona mieszanina musi zostać wykorzystana w ciągu 2 godzin od przygotowania.

## Jak podawać dziecku lek HEMANGIOL

- Lek stosowany doustnie.
- Lek należy podawać w trakcie karmienia lub natychmiast po karmieniu.
- Dawka musi zawsze zostać odmierzona za pomocą dostarczonej wraz z buteleczką strzykawki do podawania doustnego.
- Lek HEMANGIOL należy podawać bezpośrednio do jamy ustnej dziecka strzykawką do podawania doustnego dostarczoną z butelką.
- Karmić dziecko regularnie, aby uniknąć przedłużonego bycia na czczo.
- Jeżeli dziecko nie je lub wymiotuje, zaleca się pominięcie dawki.
- Jeżeli dziecko wypluje lek lub matka dziecka nie jest pewna, czy dostało ono całą dawkę, nie należy podawać kolejnej dawki, tylko poczekać, aż nadejdzie pora kolejnej dawki.
- Lek HEMANGIOL powinien być podawany przez tę samą osobę, która karmi, aby uniknąć ryzyka hipoglikemii. W przypadku zaangażowania kilku osób niezbędna jest odpowiednia komunikacja, aby zagwarantować bezpieczeństwo dziecka.

### Instrukcja stosowania:

- **Krok 1. Wyjąć zawartość z opakowania**

Karton zawiera następujące elementy, które będą potrzebne, aby podać lek:

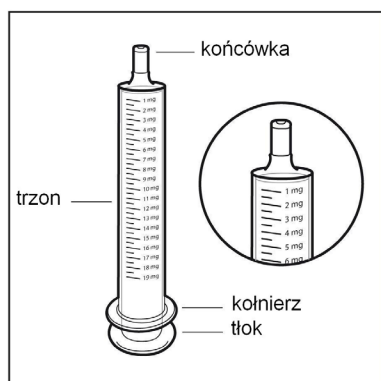
- Szklana butelka zawierająca 120 ml doustnego roztworu propranololu
- Strzykawka do podawania doustnego, skalibrowana w mg i dostarczona z tym lekiem.

Wyjąć butelkę i strzykawkę do podawania doustnego z pudełka i wyjąć strzykawkę z plastikowego woreczka.



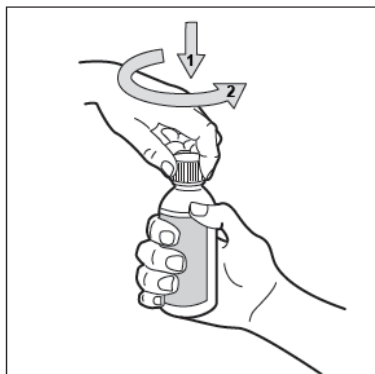
- **Krok 2. Sprawdzić dawkę**

Sprawdzić dawkę leku HEMANGIOL w miligramach (mg) zgodnie z zaleceniem lekarza. Znaleźć tę liczbę na strzykawce do podawania doustnego.



- **Krok 3. Otworzyć butelkę**

Butelka jest zabezpieczona przed otwarciem przez dzieci. Sposób jej otwierania: nacisnąć w dół plastikową zatyczkę i obrócić zakrętkę przeciwnie do ruchu wskazówek zegara (w lewo). Nie wstrząsać butelki przed użyciem.

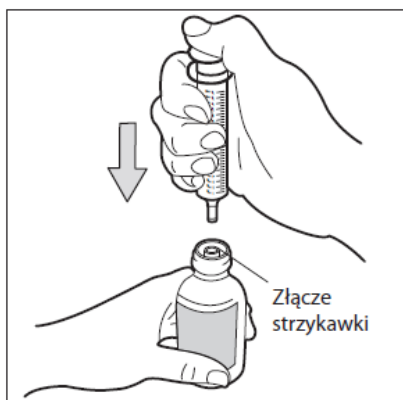


- **Krok 4. Włożyć strzykawkę**

Włożyć końcówkę strzykawki do podawania doustnego pionowo do butelki i popchnąć tłoczek całkiem w dół.

Nie usuwać złącza strzykawki z szyjki butelki.

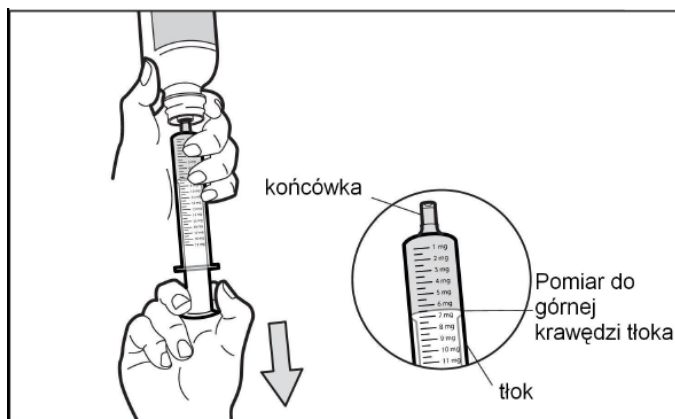
Stosować wyłącznie dostarczoną z lekiem strzykawkę do podawania doustnego w celu odmierzenia i podania dawki. Nie stosować łyżki ani innego urządzenia do podawania.



- **Krok 5: Pobrać dawkę**

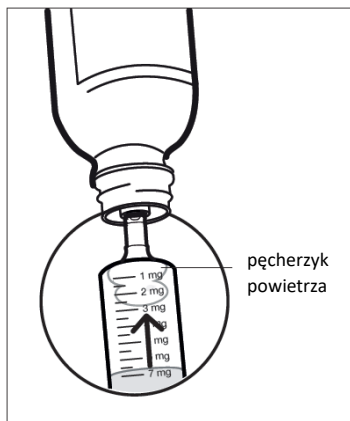
Przy podłączonej strzykawce do podawania doustnego obrócić butelkę do góry dnem.

Pociągnąć tłok strzykawki i pobrać wymaganą liczbę mg.



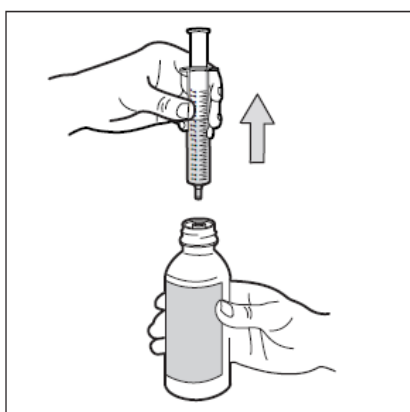
- **Krok 6: Sprawdzić, czy nie ma pęcherzyków powietrza**

Jeżeli widać pęcherzyki powietrza w strzykawce, należy trzymając strzykawkę pionowo, popchnąć tłok w górę tak daleko, aby całkowicie usunąć wszystkie duże pęcherzyki powietrza, a następnie skorygować objętość do dawki zapisanej przez lekarza.



- **Krok 7. Zdjąć strzykawkę**

Obrócić butelkę pionowo w dół i wyjąć całą strzykawkę z butelki. Uważać, aby nie popchnąć tłoka na tym etapie.



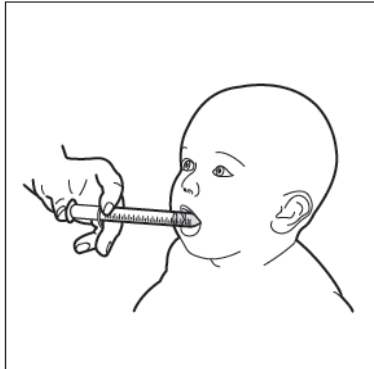
- **Krok 8. Zamknąć butelkę.**

Z powrotem nałożyć plastikową zakrętkę na butelkę, obracając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara (w prawo).



- **Krok 9. Podać lek HEMANGIOL dziecku**

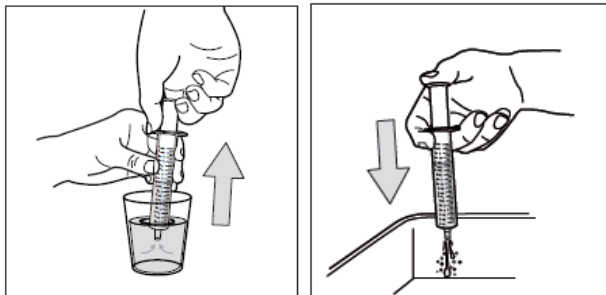
Włożyć strzykawkę do jamy ustnej dziecka w kierunku policzka od wewnętrznej strony. Teraz powoli wycisnąć lek HEMANGIOL ze strzykawki bezpośrednio do jamy ustnej dziecka. Nie pozwalać, aby dziecko położyło się bezpośrednio po podaniu leku.



- **Krok 10: Oczyszczyć strzykawkę.**

Nie rozkładać strzykawki na pojedyncze elementy. Po każdym stosowaniu przepłukać strzykawkę w szklance czystej wody:

- 1- Przygotować szklankę czystej wody
- 2- Pociągnąć tłok i napęłnić strzykawkę wodą
- 3- Wylać wodę ze strzykawki do zlewu
- 4- **Powtórzyć proces czyszczenia 3 razy.**



Do czyszczenia nie stosować produktów na bazie mydła lub alkoholu. Wytrzeć części zewnętrzne do sucha.

Nie wkładać strzykawki do sterylizatora lub zmywarki.

Przed następnym zastosowaniem przechowywać butelkę i strzykawkę razem, w pudełku kartonowym, w bezpiecznym miejscu poza zasięgiem dziecka. Kiedy butelka zostanie całkowicie wykorzystana, należy wyrzucić strzykawkę.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku HEMANGIOL**

W przypadku podania dziecku większej niż zalecana dawki leku HEMANGIOL należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie podania leku HEMANGIOL dziecku**

Należy pominąć dawkę nie przyjętą i nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kontynuować leczenie z typową częstością: jedna dawka rano i jedna późnym popołudniem.

### **Przerwanie podawania dziecku leku HEMANGIOL**

Jeśli lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia, podawanie leku HEMANGIOL może zostać przerwane natychmiast.



W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ważne oznaki działań niepożądanych, które muszą być obserwowane po podaniu leku HEMANGIOL obejmują niskie ciśnienie krwi, niską częstość akcji serca, niski poziom cukru we krwi oraz skurcz oskrzeli (trudności w oddychaniu). Należy zapoznać się z informacjami zamieszczonymi w punkcie 2. tej ulotki.

##### **Działania niepożądane występujące bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)**

- Zapalenie oskrzeli (stan zapalny oskrzeli),
- Zaburzenia snu (bezsenna noc, słaba jakość snu oraz problemy z obudzeniem),
- Biegunka i wymioty.

##### **Działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10)**

- Skurcz oskrzeli (problemy z oddychaniem),
- Zapalenie oskrzelików (stan zapalny niewielkich oskrzeli, któremu towarzyszą problemy z oddychaniem i świzczenie w klatce piersiowej, powiązane z kaszlem i gorączką),
- Obniżone ciśnienie krwi,
- Zmniejszenie apetytu,
- Pobudzenie, koszmary senne, rozdrażnienie,
- Senność,
- Zimne kończyny,
- Zaparcia, bóle brzucha,
- Rumień (zaczerwienienie skóry),
- Pieluszkowe zapalenie skóry.

##### **Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 100)**

- Zaburzenia przewodzenia w sercu lub zaburzenia rytmu (powolne lub nierówne bicie serca),
- Pokrzywka (reakcja alergiczna skóry), łysienie (utrata włosów),
- Obniżenie poziomu cukru we krwi.
- Zmniejszenie liczby białych krwinek.

##### **Częstość następujących działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- Drgawki (napady) związane z hipoglikemią (nieprawidłowo niski poziom cukru we krwi),
- Bradykardia (nieprawidłowo niska częstość akcji serca),
- Niskie ciśnienie krwi,
- Bardzo mała liczba białych krwinek zwalczających infekcje
- Problemy z krążeniem powodujące drętwienie i bladość palców dłoni i stóp
- Podwyższony poziom potasu we krwi

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane

można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [aneksie V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek HEMANGIOL

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać butelkę w kartonie zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem. Przed kolejnym zastosowaniem - butelka oraz strzykawka do podawania doustnego powinna być przechowywana w kartonie zewnętrznym. Nie zamrażać.

Po pierwszym otwarciu lek należy wykorzystać w ciągu 2 miesięcy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek HEMANGIOL

- Substancją czynną jest propranolol. Każdy ml zawiera 4,28 mg chlorowodoru propranololu, co stanowi równowartość 3,75 mg propranololu.
- Inne składniki to hydroksyetyloceluloza, sacharynian sodu, aromat truskawkowy (zawiera glikol propylenowy), aromat waniliowy (zawiera glikol propylenowy), jednowodny kwas cytrynowy, woda oczyszczona. Więcej informacji, patrz punkt 2. w części " Lek HEMANGIOL zawiera sól i glikol propylenowy".
- 

### Jak wygląda lek HEMANGIOL i co zawiera opakowanie

- Lek HEMANGIOL to przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór doustny, o owocowym zapachu.
- Jest dostępny w butelkach o pojemności 120 ml, ze szkła bursztynowego z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci. Pudełko zawiera 1 butelkę.
- Do każdej butelki dołączono polipropylenową strzykawkę do podania doustnego skalibrowaną w mg propranololu.

### Podmiot odpowiedzialny PIERRE FABE MEDICAMENT

Les Cauquillous  
81500 LAVAUUR  
FRANCJA

**Wytwórca**  
**FARMEA**  
10 rue Bouché Thomas  
ZAC Sud d'Orgemont  
49000 ANGERS  
FRANCJA

lub

**PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION**

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée

45500 GIEN

FRANCJA

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego:

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji

Leków: <http://www.ema.europa.eu>.