

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEMANGIOL 3,75 mg/ml oral çözelti

Kardiyojenik şok, sinüs bradikardisi (<80 bpm), hipotansiyon, birinci dereceden daha büyük AV kalp bloğu, dekompanse kalp yetmezliği, astım veya bronkospazm varlığı, propranolole veya ekspiyanlarına hipersensitivite varlığında kullanılması kontrendikedir. Düzeltilmiş yaşı <5 hafta olan prematüre bebeklerde kullanılması kontrendikedir.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml çözelti 3,75 mg propranolol baza eşdeğer 4,28 mg propranolol hidroklorür içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

Berrak, hafif sarımsıya çalan renkte ya da renksiz, meyve kokulu oral çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

HEMANGIOL; sistemik tedavi gerektiren hızla çoğalan çocukluk çağı hemanjiyomlarının tedavisinde endikedir:

- Hayatı veya hayati fonksiyonu tehdit edici hemanjiyomlar,
- Ağrılı ve/veya basit yara bakım tedavilerine yanıt vermeyen ülser hemanjiyomlar,
- Kalıcı yara izi veya şekil bozukluğuna yol açma riski taşıyan hemanjiyomlar.

5 hafta ile 5 ay arasındaki yaş aralığında olan bebeklerde başlanılır (bkz. Bölüm 4.2).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

HEMANGIOL ile tedavi; teşhis, tedavi ve çocukluk çağı hemanjiyomu yönetimi konusunda uzmanlaşmış hekimler tarafından, advers reaksiyonlara anında müdahaleyi gerektiren

reaksiyonlar dahil olmak üzere advers reaksiyonlara müdahalenin mümkün olduğu yeterli donanıma sahip müesseselerde kontrollü klinik ortamda başlatılmalıdır.

8 hafta ve daha küçük (prematüre bebeklerde düzeltilmiş yaşı), kalp ya da akciğer sorunu olan, hemanjiomun yerleşimi nedeni ile solunum sorunu olan veya kan glikoz kontrolü sorunu olan bebeklerde, hastaneye yatırılarak yapılması önerilir.

Belirgin kan basıncı artımı, özellikle tedavi başlangıcının 1-3. saatleri arasında olacağı için, kalp hızı ve kan basıncı takibi, tedavi başlangıcında, tedavinin 30, 60, 90, 120, 180 ve 240. dakikalarında yapılmalıdır.

### **Pozoloji:**

Pozoloji, propranolol baz üzerinden hesaplanır.

Önerilen başlangıç dozu 0,5 mg/kg şeklinde iki ayrı doza bölünen 1 mg/kg/gün'dür. Dozun terapötik doza tıbbi gözetim altında aşağıdaki şekilde artırılması önerilmektedir: İlk bir hafta boyunca 1 mg/kg/gün, takip eden hafta 2 mg/kg/gün ve sonrasında idame dozu olarak 3 mg/kg/gün.

Terapötik doz; ilki sabah, ikincisi öğleden sonra ilerleyen saatlerde iki doz arası en az 9 saat olacak şekilde 1,5 mg/kg şeklinde iki ayrı doz halinde uygulanan 3 mg/kg/gün'dür.

HEMANGIOL hipoglisemi riskini önlemek için yemekle birlikte veya yemekten hemen sonra verilmelir.

Eğer çocuk yemek yemiyorsa veya kusuyorsa dozun atlanması tavsiye edilir.

Çocuğun aldığı dozu tükürmesi veya dozun tamamını almaması halinde bir sonraki doza kadar yeni bir doz verilmemelidir.

Titrasyon aşamasında her bir doz artışı hekim tarafından ilk dozun uygulandığı koşullarda takip edilmeli ve yönetilmelidir. Titrasyon aşaması sonrasında çocuğun ağırlığındaki değişiklikler doğrultusunda hekim tarafından doz yeniden ayarlanır.

En az ayda bir çocuğun durum takibinin yapılması ve dozun yeniden ayarlanması gerekir.

### **Tedavinin süresi:**

#### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

HEMANGIOL 6 aylık bir periyot süresince uygulanmalıdır.

Tedavinin doz azaltılarak sonlandırılması gerekmemektedir.

Tedavi sonlandırıldıktan sonra geri çekilme sendromu görülen az sayıdaki hastada tedavi tatmin edici bir yanıt alacak şekilde aynı koşullarda tekrar başlatılabilir.

### **Uygulama şekli:**

#### **Oral kullanım içindir.**

HEMANGIOL, propranolol baz üzerinden hesaplanarak ayarlanmış, oral çözelti içeren şişenin yanında verilen dereceli oral şırınga yardımıyla doğrudan çocuğun ağızına uygulanmalıdır (kullanma talimatları için bkz. Kullanma Talimatı 3. Bölüm).

Şişe kullanmadan önce çalkalanmamalıdır.

Gerekli durumlarda ilaç, az miktar bebek-sütü veya bebeğin yaşına uygun elma ve/veya portakal suyu içerisinde seyreltilebilir. İlaç tamamen dolu şişeye koyulmamalıdır.

Karıştırma işlemi; 1 çay kaşığı (yaklaşık 5 mL) 5 kg'a kadar olan çocuklara özel süt veya 1 çorba kaşığı (yaklaşık 15 mL) 5 kg'ın üzerindeki çocuklara özel süt veya meyve suyunun biberona ilave edilmesi ile yapılabilir. Karışım 2 saat içerisinde kullanılmalıdır.

HEMANGIOL uygulaması ve çocuğun beslenmesi hipoglisemi riskinin önüne geçilebilmesi için aynı kişi tarafından gerçekleştirilmelidir. Farklı kişilerin dahli durumunda çocuğun güvenliğini sağlamak amacıyla iyi bir iletişim sistemi gereklidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan bebekler:**

Yeterli veri bulunmamasından dolayı karaciğer ve böbrek yetmezliği olan bebeklerde uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

İlgili klinik etkinlik ve güvenlilik verileri bulunmamasından dolayı 5 haftadan küçük bebeklerde HEMANGIOL kullanılmamalıdır.

Bebeklerde ve 5 aydan büyük çocuklarda başlanması önerisi için HEMANGIOL ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilmiş klinik etkinlik ve güvenlilik verileri bulunmamaktadır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Farmasötik form itibariyle bu yaş grubuna ait veri bulunmamaktadır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Düzeltilmiş yaş olan 5 haftaya ulaşmamış (düzeltilmiş yaş, prematüre haftaların gerçek yaştan çıkarılması ile hesaplanır) prematüre bebekler,
- Annenin propranolol ile kontrendike ilaçlar ile tedavi edilmesi durumunda anne sütüyle beslenen bebekler,
- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda,
- Astım veya bronkospazm öyküsü,
- İkinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler bloklar,
- Sinüs düğümü hastalığı (sinoatriyal blok dahil),
- Aşağıdaki limitlerin altındaki bradikardi:

| Yaş                      | 0 - 3 ay | 3 - 6 ay | 6 - 12 ay |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| Kalp atış hızı (atım/dk) | 100      | 90       | 80        |

- Aşağıdaki limitlerin altındaki düşük tansiyon:

| Yaş                | 0 - 3 ay | 3 - 6 ay | 6 - 12 ay |
|--------------------|----------|----------|-----------|
| Kan basıncı (mmHg) | 65/45    | 70/50    | 80/55     |

- Kardiyojenik şok
- Tedavi ile kontrol altına alınmayan kalp yetmezliği
- Prinzmetal anjina
- Şiddetli periferik arter dolaşım bozuklukları (Raynaud fenomeni)
- Hipoglisemi eğilimli bebekler
- Feokromasitoma

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Tedaviye başlama

Propranolol tedavisine başlamadan önce propranolol kullanımı ile ilişkili riskler için tarama yapılmalıdır. Tıbbi öykü analizi ve kalp hızı, kardiyak ve pulmoner oskültasyon dahil tam klinik muayenesi yapılmalıdır.

Propranolol kullanımı öncesinde EKG tetkiki ile kardiyak ritim değerlendirilmeli ve mutlaka kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.

Şüpheli kalp anormallığı durumunda, kontrendikasyon kaynaklı olup olmadığını anlamak için tedaviye başlamadan önce bir uzman tavsiyesine başvurulmalıdır.

Akut bronkopulmoner anormallik durumunda, tedavinin başlatılması ertelenmelidir.

##### Hipoglisemi

Propranolol, hipoglisemiyi düzeltmek için endojen katekolaminlerin yanıtını engeller. Propranolol hipogliseminin adrenerejik uyarı işaretlerinden özellikle taşikardi, titreme, anksiyete ve açlığı maskeler. Özellikle açlık döneminde, (örneğin, yetersiz beslenme, enfeksiyon, kusma), glikoz ihtiyaçları arttığında (soğuk, stres, enfeksiyonlar) veya doz aşımı durumunda, çocuklarda hipoglisemiyi kötüleştirebilir.

Propranolol alınmasıyla ilişkili hipoglisemik ataklar, istisnai olarak nöbetler ve/veya koma halinde ortaya çıkabilir.

Hipogliseminin klinik belirtileri ortaya çıkarsa, çocuğa şekerli bir sıvı içirmek ve geçici olarak tedaviyi durdurmak gerekir. Belirtiler kayboluncaya kadar çocuğun uygun bir şekilde izlenmesi gerekir. Diyabetli çocuklarda kan şekeri takibi daha sık aralıklarla gerçekleştirilmelidir ve endokrinoloji uzmanı tarafından takip edilmelidir.

Reçete yazanlar, bakıcıları/ebeveynleri, tüm tedavi süresi boyunca belirgin ciddi hipoglisemi riski hakkında bilgilendirmelidir ve pozoloji ve uygulama şekli önerilerine uyulması gerektiğini önemle belirtmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Bakıcılara, hipogliseminin klinik belirtilerinin nasıl anlaşılacağı konusunda rehberlik edilmelidir:

- Hayati tehlike teşkil eden durumları önlemek için hipoglisemik durumu hemen tedavi edin, gerekiyorsa uzman bir doktorla iletişime geçin.
- Tedaviyi sonlandırın.

##### Solunum hastalıkları

Dispne ve hırıltı ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu durumunda, tedavi geçici olarak durdurulmalıdır. Beta2 agonistleri ve inhale kortikosteroid uygulanması mümkündür. Çocuğun tamamen iyileşmesi durumunda propranolol'un tekrar verilmesi düşünülebilir; nüks durumunda ise tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

İzole bronkospazm durumunda, tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

##### Kardiyovasküler hastalıklar

Propranolol, farmakolojik etkisine bağlı olarak bradikardi veya kan basıncı anormalliklerine neden olabilir veya bunları kötüleştirebilir. Kalp hızı başlangıca göre 30 vuruş/dakika'dan fazla düşerse bradikardi teşhis edilmelidir. Bradikardi, aşağıdaki sınırların altında tanımlanır:

| Yaş                      | 0 - 3 ay | 3 - 6 ay | 6 - 12 ay |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| Kalp atış hızı (atım/dk) | 100      | 90       | 80        |

İlk alımdan ve her doz artışından sonra, kan basıncı ve kalp atış hızını içeren bir klinik izleme en az 2 saat süreyle en az saat başı gerçekleştirilmelidir. Semptomatik bradikardi veya 80 bpm'in altındaki bradikardi söz konusu ise derhal uzman tavsiyesine başvurulmalıdır. Tedavi sırasında herhangi bir zamanda şiddetli ve/veya semptomatik

bradikardi veya hipotansiyon ortaya çıkması durumunda tedavi kesilmeli ve bir uzmana danışılmalıdır.

#### Kalp yetmezliği:

Sempatik stimülasyon konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dolaşım fonksiyonlarını destekleyen önemli bir bileşen olabilir ve beta blokajı tarafından inhibisyonu daha ciddi bir yetmezliği tetikleyebilir. Kalp yetmezliği olan çocuklarda, tedavi kardiyoloji uzmanı tarafından düzenlenmelidir.

#### PHACE sendromu

PHACE sendromlu hastalarda propranolol ile ilgili çok sınırlı güvenilirlik verileri mevcuttur. Propranolol kan basıncını düşürmek ve tıkanmış, dar veya stenotik damarlardan akışı zayıflatmak suretiyle şiddetli serebrovasküler anomaliler ile PHACE sendromlu hastalarda inme riskini artırabilir.

Propranolol tedavisini düşünmeden önce, büyük yüz infantil hemanjiyomu olan bebekler PHACE sendromu ile ilişkili potansiyel arteriyopati için kafa ve boyun manyetik rezonans anjiyografisi ve aort arkı dahil kardiyak görüntüleme ile iyice incelenmelidir. Uzman tavsiyesine başvurulmalıdır.

#### Laktasyon

Propranolol anne sütüne geçmektedir, propranolol ile tedavi edilen emziren anneler, bu durumu doktorlarına bildirmelidirler.

#### Karaciğer veya böbrek yetmezliği

Propranolol karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır. Çocuklarda ilgili verilerin bulunmamasından dolayı propranolol, böbrek ya da karaciğer yetmezliği durumunda tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

#### Hipersensitivite

Kaynağından bağımsız olarak ciddi anafilaktik şok yaşayabilecek hastalarda özellikle iyotlu kontrast ajanlar ile beta-bloker tedavisi, reaksiyonun kötüleşmesine ve normal dozlarda adrenalin ile tedaviye direnç kazanmasına neden olabilir. Anafilaksi riski olan çocuklarda, ilacın yarar risk dengesi değerlendirilmelidir.

#### Genel anestezi

Beta-blokerler, refleks taşikardi atenüasyonu ve hipotansiyon riski artışına neden olur. Hastanın beta-blokerler ile tedavi ediliyor olduğu konusunda anesteziistin uyarılması gerekir. Hasta için ameliyat planlanması durumunda, beta-bloker tedavisi prosedürden en az 48 saat önce kesilmelidir.

#### Hiperkalemi

Büyük ülsere hemanjiyomu olan hastalarda hiperkalemi vakalar bildirilmiştir. Bu hastalarda elektrolit takibi yapılmalıdır.

#### Psöriyazis (Sedef hastalığı)

Sedef hastalığı olan hastalarda, beta-blokerler ile hastalığın kötüleştiği bildirilmiştir. Bu nedenle tedaviye ihtiyaç olup olmadığı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çocuklarda yapılmış özel çalışmalar olmadığından, propranolol ilaç etkileşimleri yetişkin deneyimleri üzerinden bilinmektedir. Kombinasyonlarda aşağıdaki 2 durum (birbirini dışlamayan) göz önünde bulundurulmalıdır:

- Başka ilaç verilen, özellikle aşağıda belirtilen bebekler.
- Başka ilaç kullanan anneler tarafından emzirilen, özellikle aşağıda belirtilen bebekler. Bu durumda, emzirmenin kesilmesi tartışılmalıdır.

Herhangi bozulmuş propranolol toleransının yakın klinik gözetimi gereklidir.

#### Önerilmeyen eş zamanlı kullanım

*Bradikardi – kalsiyum kanal blokerleri indükleyen (diltiazem, verapamil, bepridil)*

Propranolol ile eş zamanlı kullanım, değişen otomatisiteye (aşırı bradikardi, sinüs tutulumu), sino-atriyal ve atrio-ventriküler iletim bozukluklarına ve kalp yetmezliği eşlik eden ventriküler aritmilerin (torsades de pointes) artan riskine neden olabilir.

Bu kombinasyon, yalnızca özellikle tedavinin başlangıcında, yakın klinik ve EKG izlemesi altında uygulanmalıdır.

#### Dikkat önlem gerektiren etkileşimler

##### Kardiyovasküler ilaçlar

##### *Antiaritmikler*

- Propafenon, propranolol'ün özelliklerine ilave olarak, negatif inotropik ve beta-blokör özelliklere sahiptir.
- Propranolol'ün metabolizması kinidin eş-uygulaması ile iki-üç kat daha fazla kan konsantrasyonuna ve klinik beta blokajın daha yüksek derecelerine yol açacak şekilde azalır.
- Amiodaron; propranolol gibi  $\beta$ - blokörler ile görülenlere ilave olabilecek şekilde negatif kronotropik özelliklere sahip bir antiaritmik maddedir. Sempatik telafi mekanizmalarının bastırılması nedeniyle otomatizm ve iletim bozuklukları beklenmektedir.
- Propranolol ile birlikte uygulanmasıyla intravenöz lidokain metabolizması lidokain konsantrasyonunda %25 bir artış ile sonuçlanacak şekilde inhibe edilir. Propranolol ile eş zamanlı uygulamayı takiben lidokain toksisitesi (nörolojik ve kardiyak advers olaylar) bildirilmiştir.

##### *Dijital Glikozidler*

Dijital Glikozidler ve beta-blokörlerin her ikisi de atrioventriküler iletimi yavaşlatır ve kalp hızını düşürür. Eş zamanlı kullanım bradikardi riskini artırabilir. Bir kardiyoloji uzmanına danışılmalıdır.

##### *Dihidropiridinler*

Bir beta-blokör alan hastalarda dihidropiridin uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Her iki ajan da ilave inotropik etkiler nedeniyle kardiyak fonksiyonları kısmen kontrol altında olan hastalarda hipotansiyon ve/veya kalp yetmezliğine neden olabilirler. Eş zamanlı kullanımları distal vazodilatasyon söz konusu olduğunda refleks sempatik yanıtı azaltabilir.

*Antihipertansifler (ACE İnhibitörleri, anjiyotensin II-reseptör antagonistleri, diüretikler, endikasyon farkı gözetmeksizin alfa- blokörler, merkezi etkili antihipertansifler, rezerpin, vb.)*

Arter basıncı azaltan ilaçlar beta-blokörler ile kombine edildiğinde özellikle ortostatik hipotansiyon başta olmak üzere hipotansiyona yol açabilirler veya mevcut hipotansiyonu

artırabilirler. Merkezi etkili antihipertansifler ile ilgili olarak; beta-blokörler klonidinin ani geri çekilmesi sonrasında ribaund hipertansiyonu şiddetlendirebilirler ve bu yüzden propranolol tedavisi, klonidin kesilmeden bir kaç gün önce durdurulmalıdır.

#### Kardiyovasküler-olmayan ilaçlar

##### *Kortikosteroidler*

İnfanıl hemanjiyomu olan hastalar eşzamanlı kortikosteroid tedavisi görmüşler ise daha yüksek risk altında olabilirler çünkü adrenal süpresyon, ters düzenleyici kortizol yanıtının kaybına yol açabilir ve hipoglisemi riskini artırabilir. Bu aynı zamanda çocukların yüksek dozda ya da uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören anneler tarafından emzirilmesi durumunda da geçerlidir (Bakınız Bölüm 4.4).

##### *Ortostatik hipotansiyona neden olan ilaçlar*

Postural hipotansiyona neden ilaçlar (nitrat türevleri, tip 5-fosfodiesteraz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, dopaminerjik agonistler, levodopa, amifostin, baklofen ...) etkilerini beta-blokörlerin etkilerine ekleyebilirler. Bir kardiyoloji uzmanına danışılmalıdır.

##### *Enzim indükleyiciler*

Propranolol kan düzeyleri, rifampisin ve fenobarbital gibi enzim indükleyicileri ile birlikte uygulanması ile azalabilir.

##### *Hipoglisemik ajanlar*

Tüm beta-blokör ajanlar hipogliseminin bazı belirtilerini maskeleyebilirler: Çarpıntı ve taşikardi.

Propranolol'un hipoglisemik yanıtı uzatabilen etkisi nedeniyle diyabetik hastalarda hipoglisemik tedavinin yanında dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Bu durumda, hasta ile ilgilenen kişi özel olarak bilgilendirilir, özellikle tedavinin başlangıcında kan şekeri düzeyleri daha sık aralıklarla takip edilir.

##### *Lipid düşürücü ilaçlar*

Propranolol ile kolestiramin veya kolestipol'un eş zamanlı uygulanması propranolol konsantrasyonlarında %50'ye varan oranlarda azalma ile sonuçlanmıştır.

##### *Halojenli Anestezik Ajanlar*

Propranolol ile birlikte uygulandığında miyokardiyal kontraktile ve vasküler dengeleme tepkisini bastırabilirler. Uyarıcı ajanlar beta, beta-blokajı ortadan kaldırmak için kullanılabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel Tavsiye**

##### **Gebelik kategorisi: C**

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

HEMANGİOL 5 hafta ile 5 ay arasındaki yaş aralığında olan bebeklerde kullanılmaktadır.

##### **Gebelik**

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

##### **Laktasyon**

Emziren anneler: Bkz. Bölüm 4.4 ve bölüm 4.5.

### Üreme yeteneği/Fertilite

Literatürde yüksek doz propranolol alan erişkin sıçanlarda erkek ve dişi fertiliteleri üzerinde bazı geri dönüşümlü etkileri bildirilmesine rağmen, hayvan yavrularında yapılan çalışmada fertilite üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

#### Güvenlilik profili özeti

Çoğalan infantil hemanjiyom için gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, HEMANGIOL ile tedavi edilen bebeklerde en sık rapor edilen advers reaksiyonlar uyku bozuklukları (%16,7) ve bronşit ve bronşiolit gibi öksürük ve ateş, ishal (%16,5) ve kusmanın (%11,5) eşlik ettiği ağırlaşmış solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

Global olarak advers reaksiyonlar, İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim programında ve hipoglisemi (ve hipoglisemik nöbet gibi ilgili olay) ve ağırlaşmış solunum yolu enfeksiyonları literatürlerinde bildirilmiştir.

#### Advers reaksiyonların tablolastırılmış listesi

Aşağıdaki tablo, üç klinik çalışmada maksimum 6 ay süreyle 1 mg/kg/gün ya da 3 mg/kg/gün dozlarda HEMANGIOL ile tedavi edilen 435 hastada bildirilen advers reaksiyonları içermektedir.

Advers reaksiyonların görülme sıklığı aşağıdaki kurala göre tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ); nadir ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ); çok nadir ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemeyen). Klinik çalışma veri tabanı boyutu nedeniyle nadir ve çok nadir kategoriler temsil edilmemektedir.

Her bir sistem organ sınıfı içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

|                                             | Çok yaygın     | Yaygın                               | Yaygın olmayan | Bilinmiyor                        |
|---------------------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| <b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>      | Bronşit        | Bronşiolit                           |                |                                   |
| <b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b> |                | İştahta azalma                       |                |                                   |
| <b>Psikiyatrik hastalıklar</b>              | Uyku bozukluğu | Ajitasyon<br>Kabuslar<br>İritabilite |                |                                   |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>           |                | Somnolans                            |                | Hipoglisemik nöbet                |
| <b>Kardiyak hastalıklar</b>                 |                |                                      | AV blok        | Bradikardi                        |
| <b>Vasküler hastalıklar</b>                 |                | Periferik soğukluk                   |                | Hipotansiyon<br>Vazokonstriksiyon |

| Çok yaygın                                | Yaygın                | Yaygın olmayan                                          | Bilinmiyor                   |
|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------|
| Raynaud fenomeni                          |                       |                                                         |                              |
| Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar | Bronkospazm           |                                                         |                              |
| Gastrointestinal hastalıklar              | Diyare<br>Kusma       | Kabızlık<br>Karın ağrısı                                |                              |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları       | Eritem<br>Pişik       | Ürtiker<br>Alopesi                                      | Dermatit<br>psoriyazis       |
| Araştırmalar                              | Kan basıncında azalma | Kan şekerinde düşüş<br>Kalp hızında azalma<br>Nötropeni | Agranülositoz<br>Hiperkalemi |

#### Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

HEMANGIOL ile tedavi edilen hastalarda propranolol'ün bronkokonstriktör etkisine bağlı olarak bronşit veya bronşiyolit gibi alt solunum yolu enfeksiyonları semptomlarının şiddetlenmesi (bronkospazm dahil) gözlemlenmiştir. Bu etkiler nadiren tedavinin kesin olarak sonlandırılmasına yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Uyku bozuklukları; uykusuzluk, kalitesiz uyku ve hipersomniye karşılık gelmektedir. Diğer Santral Sinir Sistemi hastalıkları başlıca olarak tedavinin erken dönemlerinde gözlenmiştir.

Diyare sık bildirilmiştir ve her zaman bulaşıcı bir gastrointestinal hastalık ile ilişkili değildir. Diyare oluşumu 1 ve 3 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda doza bağlı görünmektedir. Hiçbir olgu yoğun şiddette değildir ve tedavinin sonlandırılmasına yol açmamıştır.

Klinik çalışmalar sırasında bildirilen kardiyovasküler olaylar asemptomatiktir. 4 saatlik kardiyovasküler izleme bağlamında titrasyon günleri boyunca, ilacın verilmesini takiben, kalp hızında (yaklaşık 7 bpm) ve sistolik kan basıncında (3 mm Hg'den daha az olmak üzere) bir düşüş gözlenmiştir. Bir hastada görülen altta yatan iletim bozukluğu nedeniyle olduğu düşünülen ikinci derece atriyoventriküler kalp bloğu şeklindeki bir olgu tedavinin kesin olarak sonlandırılmasına yol açmıştır. İzole semptomatik bradikardi ve hipotansiyon vakaları literatürde bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında gözlemlenen kan şekeri düşüşü asemptomatiktir. Bununla birlikte, özellikle araya giren hastalıklar sırasında açlık durumunda ilgili hipoglisemik nöbet ile bazı hipoglisemi raporları İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim programı sırasında ve literatürde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sistemik kortikosteroidler ile eşzamanlı tedavi hipoglisemi riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Literatürde büyük ülserle hemanjiyomlu birkaç hastada hiperkalemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Beta-blokörlerin toksisitesi terapötik etkilerinin bir uzantısıdır:

- Hafif ve orta şiddetli zehirlenmelerin kardiyak semptomları; düşen kalp hızı ve hipotansiyondur. Atriyoventriküler bloklar, intraventriküler iletim gecikmeleri ve konjestif kalp yetmezliği daha şiddetli zehirlenme sonucunda ortaya çıkabilir.
- Bronkospazm özellikle astımlı hastalarda gelişebilir.
- Hipoglisemi gelişebilir ve hipoglisemi (titreme, taşikardi) belirtileri beta-blokör toksisitesinin diğer klinik etkileri ile maskelenmiş olabilir.

Propranolol son derece yağda çözünürdür ve kan beyin bariyerini geçerek nöbetlere yol açabilir.

#### Destek ve tedavi:

Hasta kalp monitör cihazına bağlanmalıdır, hayati belirtiler, zihinsel durum ve kan şekeri takibi yapılmalıdır. Hipotansiyon için intravenöz sıvılar ve bradikardi için atropin verilmelidir. Hasta intravenöz sıvı tedavisine uygun bir şekilde yanıt vermezse önce glukagon sonra katekolaminler düşünülmelidir. Bronkospazm için izoproterenol ve aminofilin kullanılabilir.

### 5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-selektif beta-blokör ajan

ATC kodu: C07AA05

#### Etki mekanizması

Propranolol'un çoğalan infantil hemanjiyomada literatürde tanımlanan potansiyel etki mekanizması çeşitli mekanizmaları içermektedir ve hepsi de aşağıda sayılan özellikler ile yakın ilişkilidir:

- Lokal bir hemodinamik etki (beta-adrenerjik blokajın klasik bir sonucu olan vazokonstriksiyon ve infantil hemanjiyom lezyon perfüzyonda bir azalma);
- Antianjiyojenik bir etki (vasküler endotel hücre çoğalmasının azalması, neovaskülarizasyon ve vasküler tübül oluşumunun azalması, Matris Metalloproteinaz 9 sekresyonunun redüksiyonu);
- Kapılar endotelial hücrelerinde apoptoz tetikleyen etkisi
- Hem VEGF hem de bFGF sinyal yollarında bir redüksiyon ve takip eden anjiyojenez / proliferasyon

#### Farmakodinamik etkiler

Propranolol, üç farmakolojik özelliği ile karakterize edilen bir beta-blokördür:

- Kardiyoselektif beta-1 beta-blokör aktivitesi olmaması
- Antiaritmik etkisi,
- Kısmi agonist aktivite (ya da intrinsik sempatomimetik aktivite) eksikliği.

#### Pediyatrik popülasyonda klinik etkinliği ve güvenliliği

Sistemik tedavi gerektiren çoğalan infantil hemanjiyomlu bebeklerde (tedavi başlangıcında yaş aralığı 5 hafta - 5 ay arası olan) propranolol'un etkinliği, bir pivotal randomize, kontrollü,

çok merkezli, çok dozlu, propranolol'ün dört doz rejiminin (1 veya 3 mg/kg/gün 3 ya da 6 ay boyunca) plasebo (çift kör) ile karşılaştırılmasının amaçlandığı adaptif faz II / III çalışmasında ortaya konmuştur.

3 hafta boyunca bir titrasyon fazı da dahil olmak üzere tedavi 456 deneğe (3 ya da 6 ay boyunca 1 ya da 3 mg/kg/gün arasında bir dozda 401 Propranolol; 55 Plasebo) uygulanmıştır. Hastaların (%71,3'ü kız, %37'si 35 - 90 günlük ve %63'ü 91 - 150 günlük) %70'inde baş bölgesinde hemanjiyom mevcuttur ve infantil hemanjiyomların büyük çoğunluğu lokalizedir (%89).

Tedavinin başarısı; erken tedavi sonlandırılması olmaksızın, 24. hafta fotoğraflarıyla yapılan kör merkezi bağımsız ölçümler ile değerlendirilen hedef hemanjiyomun tam ya da tama yakın rezolüsyonu olarak tanımlanmıştır.

6 ay boyunca 3 mg/kg/gün doz rejimi (çalışmanın faz II bölümünün sonunda seçilen); %3,6 başarı oranı olan plaseboya göre %60,4 başarı göstermiştir (p değeri <0.0001). Yaş (35 - 90 gün / 91 - 150 gün), cinsiyet ve hemanjiyomun yeri (baş / gövde) alt grupları propranolol'e yanıt açısından farklılık göstermemiştir. Propranolol ile 5 haftalık tedavi sonrasında hastaların %88'inde hemanjiyomun iyileşmesi gözlenmiştir. Tedavi sonlandırıldıktan sonra hastaların %11,4'ünün tekrar tedavi edilmesi gerekmiştir.

Plasebo kullanımına ilişkin etik nedenlerle, yüksek riskli hemanjiyom hastalarında etkinlik saptanmamıştır. Yüksek riskli hemanjiyom hastalarında propranolol etkililiğine ilişkin kanıtlar hem literatürde hem de Hemangiol ile yapılan özel İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim programında mevcuttur.

Retrospektif bir çalışmaya göre, az sayıda hastada (%12) sistemik tedavinin yeniden başlatılması gerekmiştir. Tedavi yeniden başlatıldığında, hastaların büyük çoğunluğunda tatmin edici bir yanıt gözlenmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Yetişkinler

#### Emilim:

Propranolol, oral yoldan uygulanmasının ardından neredeyse tamamen absorbe edilir. Ancak, karaciğer tarafından yaygın bir ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve ortalama olarak propranolol'ün sadece yaklaşık %25'i sistemik dolaşıma ulaşır. Oral dozdan sonra pik plazma konsantrasyonları yaklaşık 1 - 4 saat arasında ortaya çıkar. Protein bakımından zengin gıdaların uygulanması, pik konsantrasyonuna ulaşma süresinde bir değişiklik olmadan, yaklaşık %50 oranında propranolol'ün biyoyararlanımını artırır.

Propranolol intestinal akıntı, P-glikoprotein (P-gp), taşıma için bir substrattır. Bununla birlikte, çalışmalar P-gp'nin propranololün normal terapötik doz aralığında intestinal emilimi için doz sınırlayıcı olmadığını göstermektedir.

#### Dağılım:

Sirkülasyondaki propranolol'ün yaklaşık %90'ı plazma proteinlerine (albumin ve alfa 1 asit glikoprotein) bağlıdır. Propranolol'ün dağılım hacmi yaklaşık 4 L/kg'dır. Propranolol kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer ve anne sütüne geçmektedir.

#### Biyotransformasyon:

Propranolol üç ana yoldan metabolize edilir: Aromatik hidroksilasyon (başlıca 4-hidroksilasyonu), yan-zincir oksidasyonunun ardından N-alkilasyon ve direkt

glukuronidasyon. Bu yolların toplam metabolize edilmeye katkı yüzdeleri sırasıyla %42, %41 ve %17'dir, fakat bu oranlar bireysel bazda dikkate değer ölçüde farklılıklar gösterir. Dört ana final metabolitler propranolol glukuronid, naftiloksilaktik asit ve glukuronik asit ve 4-hidroksi propranolol'ün sülfat konjugatlarıdır. *In vitro* çalışmalar; CYP2D6 (aromatik hidroksilasyon), CYP1A2 (zincir oksidasyonu) ve az bir miktarda CYP2C19'un propranolol'ün metabolize edilmesi ile ilgili olduğu göstermiştir.

#### Eliminasyon

Sağlıklı deneklerde, CYP2D6 geniş çapta metabolize ediciler ve zayıf metabolize ediciler arasında oral klirens veya eliminasyon yarı-ömrü açısından bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Propranolol'ün plazma yarı ömrü 3 – 6 saat arasında değişmektedir. Dozun %1'inden azı değişmeden idrar ile atılır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Pediyatrik popülasyon

HEMANGIOL'ün iki seferde verilen 3 mg/kg/gün dozlu tekrarlanan uygulamalarının farmakokinetiği yaşları tedavinin başlangıcında 35 – 150 gün arasında değişen 19 bebekte incelenmiştir. Farmakokinetik değerlendirme; kararlı durumda, tedavinin 1 veya 3 ay sonrasında gerçekleştirilmiştir.

Propranolol hızlı bir şekilde absorbe edilmiştir, bebeğin yaşından bağımsız olarak yaklaşık 79 ng/mL ortalama değere tekabül eden maksimum plazma konsantrasyonuna genellikle uygulamadan sonra 2 saat içerisinde ulaşılmıştır.

Ortalama belirgin oral klirens 65 – 120 günlük bebeklerde 2,71 L/h/kg, 181- 240 günlük bebeklerde 3,27 L/h/kg'dır. Vücut ağırlığına göre düzeltildikten sonra, bebeklerde saptanan propranolol için primer farmakokinetik parametreleri (plazma klirensi gibi), literatürde yetişkinler için belirtilen değerlere benzerlik göstermiştir.

4-hidroksi-propranolol metaboliti ölçüldü, plazma maruziyeti ana ilacın maruziyetinin %7'sinden daha azdır.

Fonksiyonu tehdit edici hemanjiyom, bazı anatomik bölgelerde genellikle kalıcı izler veya deformite bırakan hemanjiyom, büyük yüz hemanjiyomu, maruz kalan bölgelerde daha küçük hemanjiyom, şiddetli ülser hemanjiyom, saplı hemanjiyomlu bebeklerde gerçekleştirilen bu farmakokinetik çalışma sırasında etkinlik de ikincil bir değerlendirme kriteri olarak çalışılmıştır. Propranolol tedavisi tüm hastalarda hızlı bir iyileşme (7 – 14 gün içerisinde) ile sonuçlandı ve hastaların %36,4'ünde 3 ay içerisinde hedef hemanjiyom rezolüsyonu gözlemlenmiştir.

#### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvanlarda propranolol akut bir doz sonrasında yaklaşık 600 mg/kg oral LD50 ile orta dereceli toksik bir ilaç olarak kabul edilmiştir. Propranolol'ün yetişkin ve yavru sıçanlarda tekrarlanan uygulamasının raporlanan başlıca etkileri vücut ağırlığında geçici bir düşüş ve organ ağırlığında geçici bir azalmanın eşlik ettiği kilo almadır. Tedavi sonlandırıldığında bu etkiler tamamen ortadan kaybolmuştur.

Fareler ve sıçanlarda propranolol hidroklorür ile 150 mg/kg/gün dozlarda 18 aya kadar yapılan diyet uygulaması çalışmalarında, ilaçla ilgili tümör oluşumuna dair hiçbir kanıt bulunamamıştır.

*In vitro* ve *in vivo* verilerin genel erişilebilirliği baz alındığında bazı verilerin belirsiz olmasına rağmen, propranolol'ün genotoksik potansiyelden yoksun olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Yetişkin dişi sıçanlarda, uterusu uygulanan veya intravajinal yoldan verilen propranolol hayvan başına  $\geq 4$  mg dozlarda güçlü bir anti-implantasyon ajandır, etkiler geri dönüşümlü değildir. Yetişkin erkek sıçanlarda, propranolol'ün yüksek doz seviyelerinde ( $\geq 7,5$  mg/kg) tekrarlanan uygulaması testislerin histopatolojik lezyonlarına, epididimis ve seminal veziküllere neden olmuştur, sperm motilitesinde, sperm hücre konantrasyonunda ve plazma testosteron düzeylerinde azalmaya ve sperm baş ve kuyruk anomalilerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bu etkiler tedavi sonlandırıldıktan sonra genel olarak tamamen ortadan kalkmıştır. Propranolol'ün intra-testiküler uygulamasının ardından ve *in vitro* modellerin kullanılmasıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, bebekliğe, çocukluğa ve adolesan döneme denk gelen gelişim evrelerinde tedavi edilen yavru hayvanlarda yapılan çalışmalarda, erkek ve dişi fertiliteleri üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Propranolol'ün sıçan yavrularının gelişimi üzerine potansiyel etkileri doğum sonrasında 4. Gün (PND 4) - PND 21 arasında günlük oral doz uygulamalarının ardından 0, 10, 20 veya 40 mg/kg/gün doz seviyelerinde değerlendirilmiştir. 40 mg/kg/gün dozunda, 20 mg/kg/gün NOAEL juvenil toksisiteye yol açan tedavi ile doğrudan ilgisi olup olmadığı bilinmeyen ya da doğrudan ilgisi olduğu düşünülmeyen mortalite gözlenmiştir.

Reprodüktif gelişim, büyüme ve nörolojik gelişim açısından; PND 21'deki ortalama propranolol maruziyetleri baz alınarak, dişilerde 1,2 ve erkeklerde 2,9 güvenlik marjlarıyla ilgili olarak 40 mg/kg/gün dozlarında propranolol'e bağlı etki veya toksikolojik olarak kayda değer bulgular yoktur.

## 6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Hidroksietilsellüloz
- Sodyum sakkarin
- Çilek aroması (propilen glikol içerir)
- Vanilya aroması (propilen glikol içerir)
- Sitrik asit monohidrat
- Saf su

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik ile ilgili çalışmalar mevcut olmadığı için bu ilaç diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

Ambalaj açılmadan önce: 36 ay.

Ambalajın ilk açılma tarihinden itibaren: 2 ay.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C oda sıcaklığı altında saklayınız.

Işıktan korumak amacıyla şişeyi orijinal karton kutusunda saklayınız.

Dondurmayınız.

Her kullanımdan sonra şişe ve şırıngayı karton ambalajı içerisinde birlikte muhafaza ediniz.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Düşük yoğunluklu polietilen insert edilmiş, çocukların açamayacağı polipropilen vidalı kapak ile donatılmış, propranolol baz mg ölçümü için derecelendirilmiş polipropilen oral şırınga ilaveli amber renkli cam şişede 120 mL çözelti.

Ambalaj miktarı: 1.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7.RUHSAT SAHİBİ**

Pierre Fabre Dermo Kozmetik Ltd. Şti.

Anel İş Merkezi Saray Mah.

Site Yolu Sok. No:5/27

34768 Ümraniye - İSTANBUL

Tel: 0 216 636 74 00

Faks: 0 216 636 74 04

### **8.RUHSAT NUMARASI**

2018/415

### **9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.07.2018

Son yenileme tarihi: 15.01.2019

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**