

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HEMANGIOL 3,75 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 4,28 mg propranololihydrokloridia vastaten 3,75 mg propranololiemästä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 ml liuosta sisältää:

Propyleeniglykoli.....2,60 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä, hedelmäntuoksuinen oraaliliuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

HEMANGIOL on tarkoitettu systeemistä hoitoa vaativan proliferoituvan infantiilin hemangiooman hoitoon seuraavissa tilanteissa:

- henkeä tai toimintakykyä uhkaava hemangiooma
- haavainen hemangiooma, joka aiheuttaa kipua ja/ tai ei reagoi yksinkertaiseen haavanhoitoon
- pysyvien arprien tai pysyvän epämuotoisuuden riskin aiheuttava hemangiooma.

Hoito aloitetaan 5 viikon – 5 kuukauden ikäisille imeväisille (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

HEMANGIOL-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta infantiilin hemangiooman toteamisesta ja hoidosta, kontrolloidussa hoitoympäristössä, jossa on käytettävissä riittävä varustus haittavaikutusten hoitoon silloinkin, kun kiireelliset toimet ovat tarpeen.

#### Annostus

Annostus on ilmaistu propranololiemäksenä.

Suosittelava aloitusannos on 1 mg/kg/vrk jaettuna kahteen erilliseen 0,5 mg/kg annokseen. Annostusta on suositeltavaa suurentaa hoitoannokseen asti lääkärin valvonnassa seuraavasti: 1 mg/kg/vrk 1 viikon ajan, sitten 2 mg/kg/vrk 1 viikon ajan, ja sitten 3 mg/kg/vrk ylläpitoannoksena.

Hoitoannos on 3 mg/kg/vrk, ja se annetaan kahtena erillisenä 1,5 mg/kg annoksena, yksi annos aamulla ja yksi myöhään iltapäivällä. Näiden kahden annoksen välisen ajan on oltava vähintään 9 tuntia. HEMANGIOL annetaan syötön yhteydessä tai heti sen jälkeen hypoglykemiariskin välttämiseksi.

Jos lapsi ei syö riittävästi tai oksentaa, suositellaan annoksen jättämistä väliin.

Jos lapsi sylkee annoksen pois tai ei ota koko lääkevalmisteannosta, uutta annosta ei saa antaa ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta.

Titrausvaiheen aikana lääkäri toteuttaa kunkin annoksen suurentamiskerran ja valvoo sitä aloitusannoksen antoa koskevien ohjeiden mukaisesti. Titrausvaiheen jälkeen lääkäri muuttaa annosta lapsen painon muuttumisen mukaan.

Lapsen tilaa seurataan kliinisesti ja annosta muutetaan vähintään kerran kuukaudessa.

### Hoidon kesto

HEMANGIOL-hoitoa annetaan kuuden kuukauden ajan.

Kun hoito lopetetaan, annosta ei tarvitse pienentää vähitellen.

Potilaiden vähemmistöllä oireet uusiutuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Näiden potilaiden hoito voidaan aloittaa uudestaan samoin edellytyksin ja saavuttaa tyydyttävä vaste.

### Pediatriset potilaat

Koska tietoja kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta ei ole, HEMANGIOL-valmistetta ei saa käyttää alle viiden viikon ikäisille imeväisille.

Kliinisissä HEMANGIOL-tutkimuksissa ei ole saatu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevaa tietoa, jonka perusteella hoidon aloittamista voitaisiin suositella yli viiden kuukauden ikäisille imeväisille ja lapsille.

### Imeväiset, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Lääkevalmisteen antaminen imeväisille, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö, ei ole suositeltavaa, sillä tietoja ei ole (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

#### Suun kautta.

HEMANGIOL annetaan suoraan lapsen suuhun oraaliuospullon mukana tulevalle oraaliruiskulla, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololiamästä (ks. käyttöohjeet pakkausselosteen kohdasta 3).

Pulloa ei saa ravistaa ennen käyttöä.

Lääkevalmiste voidaan tarvittaessa laimentaa pieneen määrään maitoa tai iänmukaista omena- ja/tai appelsiinimehua. Lääkettä ei saa lisätä täyteen pulloon.

Lääke voidaan sekoittaa yhteen teelusikalliseen (noin 5 ml) maitoa, jos lapsi painaa enintään 5 kg, tai yhteen ruokalusikalliseen (noin 15 ml) maitoa tai hedelmämehua, jos lapsi painaa yli 5 kg. Lääke annetaan tuttipullostaa. Seos on käytettävä kahden tunnin kuluessa.

Hypoglykemiariskin välttämiseksi saman henkilön on huolehdittava sekä HEMANGIOL-lääkkeen annosta että lapsen syöttämisestä. Jos näistä huolehtivat eri henkilöt, hyvä kommunikaatio on oleellisen tärkeää lapsen turvallisuuden varmistamiseksi.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Keskokset, jotka eivät ole saavuttaneet 5 viikon korjattua ikää (korjattu ikä lasketaan vähentämällä keskosuusviikot todellisesta iästä).
- Imetettävät imeväiset, joiden äitiä hoidetaan lääkevalmisteilla, jotka ovat vasta-aiheisia propranololin kanssa.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Astma tai aiempi bronkospasmi.
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.
- Sinussolmukesairaus (mukaan lukien sinus-eteiskatkos).
- Seuraavat rajat alittava bradykardia:

Ikä	0–3 kk	3–6 kk	6–12 kk
Syke (lyöntiä/min)	100	90	80

- Seuraavat rajat alittava matala verenpaine:

Ikä	0–3 kk	3–6 kk	6–12 kk
Verenpaine (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogeeninen sokki.
- Sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa hoidolla.
- Prinzmetalin angina.

- Vaikeat ääreisvaltimoverenkierron häiriöt (Raynaudin ilmiö).
- Hypoglykemialle alttiit lapset.
- Feokromosytooma.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Hoidon aloitus

Lapsi seulotaan propranololin käyttöön liittyvien riskien varalta ennen propranololihoitoa aloittamista. Anamneesitiedot käydään läpi ja lapselle tehdään täydellinen lääkärintarkastus, jonka yhteydessä mitataan syketiheys ja auskultoidaan sydän ja keuhkot.

Mikäli sydämen poikkeavuutta epäillään, on konsultoitava erikoislääkärinä ennen hoidon aloittamista mahdollisen piilevän vasta-aiheen tunnistamiseksi.

Jos kyseessä on akuutti bronkopulmonaarinen poikkeavuus, hoidon aloittamista lykätään.

##### Hypoglykemia

Propranololi estää hypoglykemiaa korjaavan endogeenisen katekoliamiinireaktion. Se peittää hypoglykemian adrenergiset varoitusmerkit, erityisesti takykardian, vapinan, ahdistuneisuuden ja nälän. Se voi pahentaa hypoglykemiaa lapsilla, erityisesti paaston yhteydessä (esim. huono syöminen, infektio, oksentelu), suurentuneen glukoosintarpeen yhteydessä (nuhakuume, stressi, infektiot) tai yliannostuksen yhteydessä. Propranololin käyttöön liittyvät hypoglykemiajaksot voivat poikkeuksellisesti ilmetä kouristuskohtauksina ja/tai koomana.

Mikäli hypoglykemian kliinisiä merkkejä ilmenee, lapselle juotetaan sokeripitoista liuosta ja hoito tauotetaan. Lapsen vointia on seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet häviävät.

Lääkettä määrävien lääkärin on kerrottava hoitajille/vanhemmille vakavan hypoglykemian riskistä, joka pysyy yhtä suurena koko hoitajakson ajan, ja korostettava, että annostusohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2).

Lapsen hoitajat on opetettava tunnistamaan hypoglykemian kliiniset merkit, jotta he osaavat:

- hoitaa hypoglykemia-tilanteen välittömästi henkeä uhkaavien tilanteiden estämiseksi
- ottaa yhteyden lääkäriin tai hakeutua suoraan sairaalaan
- lopettaa hoidon.

Diabetesta sairastavien lasten veren glukoosipitoisuuden seuranta on tihennettävä, ja endokrinologin on valvottava seuranta.

##### Hengityselimistön sairaudet

Hoito on tauotettava, mikäli potilaalla on alahengitystieinfektio, johon liittyy hengenahdistusta ja hengityksen vinkumista. Beeta-2-agonistien ja inhaloitavien kortikosteroidien antaminen on mahdollista. Propranololin antamista uudelleen voidaan harkita, kun lapsi on toipunut täysin. Mikäli tila uusiutuu, hoito lopetetaan pysyvästi.

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyi isoitoitunut bronkospasmi.

##### Kardiovaskulaaritaudit

Propranololi voi aiheuttaa tai pahentaa bradykardiaa tai verenpaineen poikkeavuutta farmakologisen vaikutuksensa vuoksi. Lapsella todetaan bradykardia, jos syketiheys hidastuu yli 30 lyöntiä/min lähtötasosta. Bradykardia määritellään seuraavien raja-arvojen alittumiseksi:

Ikä	0–3 kuukautta	3–6 kuukautta	6–12 kuukautta
<b>Syketiheys (lyöntiä/min)</b>	100	90	80

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen ja aina annoksen suurentamisen jälkeen lapsen kliinistä vointia, mm. verenpainetta ja syketiheyttä, seurataan vähintään kerran tunnissa vähintään 2 tunnin ajan. Mikäli oireista bradykardiaa esiintyy tai syketiheys on alle 80 lyöntiä/min, erikoislääkärinä on konsultoitava välittömästi.

Mikäli milloin tahansa hoidon aikana esiintyy vaikeaa ja/tai oireista bradykardiaa tai hypotensiota, hoito lopetetaan ja konsultoidaan erikoislääkärää.

#### Sydämen vajaatoiminta

Sympaattisella stimulaatiolla voi olla elintärkeä verenkiertoa tukeva merkitys potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sen estäminen beetasalpaajilla voi edistää vajaatoiminnan vaikeutumista. Jos lapsella on sydämen vajaatoiminta, hoidosta vastaa kardiologi.

#### PHACE-oireyhtymä

PHACE-oireyhtymää sairastavien potilaiden propranololihoidosta on saatavilla hyvin niukasti turvallisuustietoa.

Propranololi voi suurentaa aivohalvausriskiä PHACE-oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla on vaikeita aivoverisuonipoikkeamia, pienentämällä verenpainetta ja heikentämällä veren virtausta tukkeutuneiden, kapeiden tai stenoottisten verisuonten läpi.

Imeväiset, joilla on kasvoissa suuri infantiili hemangioma, on tutkittava perusteellisesti PHACE-oireyhtymään mahdollisesti liittyvän arteriopatian varalta pään ja kaulan magneettiangiografialla ja sydämen ja aortankaaren kuvantamisella ennen propranololihoidon harkitsemista.

Erikoislääkärää on konsultoitava.

#### Imetys

Propranololi erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi propranololilla hoidettavien imettävien äitien on ilmoitettava asiasta terveydenhoidon ammattilaiselle.

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Propranololi metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Koska tietoa lapsista ei ole, propranololin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

#### Yliherkkyys

Potilailla, joilla vaikean anafylaktisen reaktion todennäköisyys on suuri (syystä riippumatta, mutta etenkin jodia sisältäviä varjoaineita käytettäessä), beetasalpaajahoito voi johtaa reaktion pahenemiseen ja hoitoresistenssiin normaaliannoksiselle adrenaliinille. Jos lapsella on anafylaksin riski, lääkevalmisteen hyödyt ja riskit on arvioitava.

#### Yleisanestesia

Beetasalpaajat heikentävät reflektorista takykardiaa ja suurentavat hypotensioriskiä.

Anestesiaalääkärille on kerrottava, että potilasta hoidetaan beetasalpaajilla.

Jos kyseessä on suunniteltu leikkaus, beetasalpaajahoito on lopetettava viimeistään 48 tuntia ennen toimenpidettä.

#### Hyperkalemia

Hyperkalemiatapauksia on ilmoitettu potilailla, joilla on ollut suuri, haavainen hemangioma. Näiden potilaiden elektrolyyttiarvoja on seurattava.

#### Psoriaasi

Psoriaasipotilaiden beetasalpaajahoidon yhteydessä on ilmoitettu psoriaasin pahenemista. Tämän vuoksi hoidon tarve on punnittava huolellisesti.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,08 mg propyleeniglykolia/kg/vrk. Varovaisuutta on noudatettava, jos lapsi on alle 4 viikon ikäinen, erityisesti jos lapselle annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä.

Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska spesifejä tutkimuksia ei ole tehty lapsille, propranololin yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat aikuisilla tiedossa olevat. Yhdistelmien käytössä tulee huomioida seuraavat kaksi tilannetta (jotka eivät sulje toisiaan pois):

- Imeväiselle annetaan jotain muuta lääkevalmistetta, erityisesti jotakin alla mainittavista.
- Imeväistä imettävä äiti käyttää jotain muuta lääkevalmistetta, erityisesti jotakin alla mainittavista. Tässä tapauksessa on keskusteltava imetyksen lopettamisen tarpeesta. Tarkka kliininen seuranta on tarpeen propranololin siedettävyyden heikentymisen varalta.

### Yhteiskäyttöä ei suositella

#### *Bradykardiaa indusoivat kalsiuminestäjät (diltiatseemi, verapamiili, bepridiili)*

Käyttö yhdessä propranololin kanssa voi aiheuttaa automatismin muutoksia (liiallinen bradykardia, sinuspysähdys), sinoatriaalisia ja atrioventrikulaarisia johtumishäiriöitä ja suurentuneen kammioarytmioiden riskin (kääntyvien kärkien takykardia) yhdessä sydämen vajaatoiminnan kanssa. Tätä yhdistelmää saa antaa vain tarkassa kliinisessä valvonnassa ja EKG-seurannassa, erityisesti hoidon alussa.

### Käyttöön liittyviä varotoimia vaativat yhteisvaikutukset

#### Kardiovaskulaariset lääkevalmisteet

##### *Rytmihäiriölääkkeet*

- Propafenonilla on negatiivisia inotrooppisia ja beetasalpaajaominaisuuksia, jotka voivat tehostaa propranololin vastaavia ominaisuuksia.
- Propranololin metabolia heikkenee, kun kinidiiniä annetaan samanaikaisesti, jolloin pitoisuus veressä suurenee kaksin–kolminkertaiseksi ja kliininen beetasalpaus voimistuu.
- Amiodaroni on rytmihäiriölääke, jonka negatiivinen kronotrooppinen vaikutus voi tehostaa beetasalpaajien, kuten propranololin, vastaavia vaikutuksia. Automatismi- ja johtumishäiriöitä on odotettavissa sympaattisten kompensatiomekanismien suppression vuoksi.
- Laskimoon annettavan lidokaiinin metabolia estyy, jos samanaikaisesti annetaan propranololia. Tällöin lidokaiinipitoisuus suurenee 25 %. Lidokaiinitoksisuutta (neurologisia ja sydämeen kohdistuvia haittatapahtumia) on raportoitu propranololin samanaikaisen annon jälkeen.

##### *Digitalisglykosidit*

Sekä digitalisglykosidit että beetasalpaajat hidastavat eteis-kammiojohtumista ja hidastavat sykettä. Yhteiskäyttö voi suurentaa bradykardian riskiä. Kardiologia on konsultoitava.

##### *Dihydropyridiiniit*

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle annetaan dihydropyridiinia. Molemmat lääkkeet voivat aiheuttaa hypotensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa potilailla, joilla sydäntoiminta on osittain hallinnassa additiivisten inotrooppisten vaikutusten vuoksi. Samanaikainen käyttö voi vähentää liialliseen distaaliseen vasodilataatioon liittyvää reflektorista sympatikusvastetta.

##### *Verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät, angiotensiini II -antagonistit, diureetit, alfasalpaajat riippumatta käyttöaiheesta, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, reserpiini tms.)*

Valtimoverenpainetta alentavat lääkevalmisteet voivat aiheuttaa tai voimistaa hypotensiota, erityisesti ortostaattista hypotensiota, jos niitä käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. *Sentraalisesti vaikuttavia verenpainelääkkeitä* käytettäessä beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon äkilliseen lopettamiseen liittyvää rebound-hypertensiota. Propranololi tulee lopettaa useita päiviä ennen klonidiinin lopettamista.

### Muut kuin kardiovaskulaariset lääkevalmisteet

##### *Kortikosteroidit*

Infantiilia hemangioomaa sairastavilla potilailla riski voi olla suurentunut, jos potilas on saanut tai saa samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa, sillä lisämunaistoiminnan suppressio voi johtaa vastavaikuttavan kortisolierityksen häviämiseen ja lisätä hypoglykemian riskiä. Tämä koskee myös imeväisiä, joita imettävää äitiä hoidetaan kortikosteroideilla suurilla annoksilla tai pitkään (ks. kohdasta 4.4 hypoglykemiaa koskevat tiedot).

#### *Ortostaattista hypotensiota indusoivat lääkevalmisteet*

Lääkevalmisteet, jotka indusoivat posturaalista hypotensiota (nitraattijohdannaiset, 5-fosfodiesteriini-estäjät, trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, dopamiiniagonistit, levodopa, amifostiini, baklofeeni jne.), voivat lisätä beetasalpaajien vastaavia vaikutuksia. Kardiologia on konsultoitava.

#### *Entsyymi-induktorit*

Propranololin pitoisuus veressä voi pienentyä, mikäli sitä annetaan yhdessä entsyymi-induktorien kuten rifampisiinin tai fenobarbitaalin kanssa.

#### *Glukoosipitoisuuksia pienentävät aineet*

Kaikki beetasalpaajat voivat peittää tiettyjä hypoglykemian oireita, kuten sydämentykytystä ja takykardiaa.

Propranololin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on diabeetikko ja käyttää diabeteslääkitystä, sillä propranololi voi pidentää insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta. Tässä tapauksessa asiasta ilmoitetaan omaishoitajalle ja verensokeriseurantaa tehostetaan erityisesti hoidon alussa.

#### *Lipidipitoisuuksia pienentävät lääkkeet*

Kolestyramiinin tai kolestipolin samanaikainen anto propranololin kanssa pienensi propranololipitoisuuksia jopa 50 %.

#### *Halogenoidut anestesia-aineet*

Nämä lääkkeet voivat heikentää sydänlihaksen supistuvuutta ja kompensatorista verisuonivastetta, jos niitä annetaan yhdessä propranololin kanssa. Beetastimulantteja voidaan käyttää kumoamaan beetasalpaajien vaikutusta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei oleellinen.

### Imetys.

Imettävät äidit: ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5.

### Hedelmällisyys

Kirjallisuudessa on raportoitu joitakin korjautuvia vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen aikuisilla rotilla, jotka saivat suuria propranololiannoksia. Nuorilla eläimillä tehdyssä tutkimuksessa ei kuitenkaan todettu mitään vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Proliferoituvaa infantiilia hemangioomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa useimmin raportoituja haittavaikutuksia HEMANGIOL-hoitoa saaneilla imeväisillä olivat unihäiriöt (16,7 %), pahentuneet hengitystieinfektiot (esim. keuhkoputkitulehdus ja bronkioliitti) ja niihin liittyvä yskä ja kuume, sekä ripuli (16,5 %) ja oksentelu (11,5 %).

Globaalisti erityislupakäyttöä koskeneessa ohjelmassa ja kirjallisuudessa raportoidut haittavaikutukset koskivat hypoglykemiaa (ja siihen liittyvää tapahtumaa, kuten hypoglykeemistä kouristuskohtausta) sekä pahentuneita hengitystieinfektioita, joihin liittyi hengitysvaikeuksia.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu mitä tahansa annosta ja hoidon kestoä käytettäessä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 435 potilasta sai HEMANGIOL-hoitoa annoksella 1 mg/kg/vrk tai 3 mg/kg/vrk maksimissaan 6 kuukauden ajan.

Niiden esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kliinisen tutkimustietokannan koon vuoksi harvinaisia ja hyvin harvinaisia kategorioita ei esitetä.

Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen.

	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Infektiot</b>	Keuhkoputkitulehdus	Bronkioliitti		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Vähentynyt ruokahalu		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unihäiriö	Agitaatio Painajaiset Ärtvyys		
<b>Hermosto</b>		Uneliaisuus		Hypoglykeeminen kouristuskohtaus
<b>Sydän</b>			Eteis-kammiokatkos	Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		Perifeerinen kylmyys		Hypotensio Vasokonstriktio Raynaudin ilmiö
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Bronkospasmi		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Oksentelu	Ummetus Vatsakipu		
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Punoitus Vaippaihottuma	Nokkosihottuma Hiustenlähtö	Psoriaasia muistuttava
<b>Tutkimukset</b>		Alentunut verenpaine	Alentunut veren glukoosipitoisuus Hidastunut syke Neutropenia	Agranulosytoosi Hyperkalemia

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HEMANGIOL-hoitoa saaneilla potilailla on todettu alahengitystieinfektioiden, kuten keuhkoputkitulehduksen tai bronkioliitin, oireiden (mukaan lukien bronkospasmi) pahentumista propranololin bronkokonstriktiivisen vaikutuksen vuoksi. Nämä vaikutukset johtivat harvoin hoidon pysyvään lopettamiseen (ks. kohta 4.4).

Unihäiriöinä esiintyi unettomuutta, huonoa unen laatua ja liikaunisuutta. Muita keskushermoston häiriöitä havaittiin pääasiallisesti hoidon alussa.



Ripulia raportoitiin usein, eikä se liittynyt aina ruuansulatuskanavan infekioon. Ripulin esiintyvyys vaikuttaa olevan annoksesta riippuvaa annosvälillä 1–3 mg/kg/vrk. Mikään tapauksista ei ollut vaikea eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

Kliinisten tutkimusten aikana raportoidut kardiovaskulaaritapahtumat olivat oireettomia. Titrauspäivinä suoritettuna 4 tunnin kardiovaskulaarisen seurannan yhteydessä havaittiin sykkeen hidastumista (noin 7 lyöntiä/min) ja systolisen verenpaineen laskua (alle 3 mmHg) lääkkeen annon jälkeen. Yksi II asteen eteis-kammiokatkos potilaalla, jolla oli perussairautena johtumishäiriö, johti hoidon pysyvään lopettamiseen. Kirjallisuudessa on raportoitu yksittäistapauksina oireista bradykardiaa ja hypotensiota.

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut verensokeripitoisuuden alenemiset olivat oireettomia. Erityislupakäyttöä koskeneessa ohjelmassa ja kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu useita hypoglykemia tapauksia, joihin liittyi hypoglykeeminen kouristuskohtaus, erityisesti muun samanaikaisen sairauden aikana tapahtuneen syömättömyyden yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen systeeminen kortikosteroidihoito voi suurentaa hypoglykemiariskiä (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemiaa on raportoitu kirjallisuudessa muutamalla potilaalla, joilla oli suuri, haavainen hemangioma (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Beetasalpaajien toksisuus johtuu niiden terapeuttisten vaikutusten korostumisesta:

- Lievän–keskivaikean myrkytyksen sydänoireita ovat hidastunut syke ja hypotensio. Eteis-kammiokatkoksia, kammionsisäisiä johtumisviiveitä ja sydämen vajaatoimintaa voi ilmetä vaikeammassa myrkytyksessä.
- Bronkospasmi voi kehittyä erityisesti astmapotilaille.
- Hypoglykemia voi kehittyä, ja beetasalpaajan toksisuuden muut kliiniset löydökset voivat peittää hypoglykemian oireet (vapina, takykardia).

Propranololi on hyvin rasvaliukoinen, ja se voi läpäistä veri-aivoesteiden ja aiheuttaa kouristuksia.

#### Tuki ja hoito

Potilas kytketään sydänmonitoriin, ja vitalitoimintoja, psyykkistä tilaa ja veren glukoosipitoisuutta tarkkaillaan. Hypotensiota hoidetaan nesteytyksellä laskimoon, ja bradykardiaa hoidetaan atropiinilla. Glukagonia ja sitten katekoliamiineja tulee harkita, mikäli potilas ei reagoi laskimoon annettuun nesteytykseen. Isoprenaliinia ja aminofylliiniä voidaan käyttää bronkospasmin hoitoon.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epäselektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AA05

#### Vaikutusmekanismi

Kirjallisuudessa kuvatut propranololin mahdolliset vaikutusmekanismit proliferoituvassa infantiilissa hemangiomassa voivat sisältää useita tiiviisti toisiinsa liittyviä mekanismeja:

- paikallinen hemodynaaminen vaikutus (vasokonstriktio, joka on klassinen beetasalpaajien vaikutus, ja infantiilin hemangiomaleesio perfuusion väheneminen)

- antiangiogeeninen vaikutus (verisuonten endoteelisolujen proliferaation väheneminen, neovaskularisaation ja verisuonitubulusten muodostuksen väheneminen, matriksimetalloproteinaasi 9:n erittymisen väheneminen)
- apoptoosin laukaiseva vaikutus kapillaarien endoteelisoluihin,
- sekä VEGF- että bFGF-signaalointireittien toiminnan heikentyminen ja tästä johtuva angiogeneesin/proliferaation väheneminen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Propranololi on beetasalpaaja, joka kolme farmakologista ominaispiirrettä ovat seuraavat:

- sydänselktiivisen beeta-1-salpauksen puuttuminen
- sydämen rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus
- osittaisen agonistivaikutuksen (sympatomimeettisen ominaisvaikutuksen) puuttuminen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus pediatriisilla potilailla

Propranololin teho systeemistä hoitoa vaativaa proliferoituvaa infantiilia hemangioomaa sairastavilla imeväisillä (ikä 5 viikkoa – 5 kuukautta hoidon alussa) on osoitettu satunnaistetussa, kontrolloidussa, monikeskuksisessa, moniannoksisessa, adaptiivisessa vaiheen II/III avaintutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli verrata neljää propranololihoito-ohjelmaa (1 tai 3 mg/kg/vrk 3 tai 6 kuukauden ajan) lumelääkkeeseen (kaksoissokkoutettu).

Hoitoa annettiin 456 tutkimushenkilölle (401 sai propranololia 1 tai 3 mg/kg/vrk 3 tai 6 kuukautta ja 55 sai lumelääkettä), ja siihen sisältyi 3 viikon titrausvaihe. Potilailla (71,3 % tyttöjä, 37 % 35–90 päivän ikäisiä ja 63 % 91–150 päivän ikäisiä) oli kohdehemangioma päässä 70 %:ssa tapauksista, ja suurin osa infantiileista hemangioomista oli paikallisia (89 %).

Hoidon onnistuminen määriteltiin kohdehemangioman täydelliseksi tai lähes täydelliseksi häviämiseksi, joka arvioitiin sokkoutetuilla, keskitetyillä, riippumattomilla valokuva-arvioinneilla viikolla 24, mikäli hoitoa ei lopetettu enneaikaisesti.

Annostuksella 3 mg/kg/vrk toteutetun 6 kuukauden hoidon (joka valittiin tutkimuksen vaiheen II lopussa) onnistumisprosentti oli 60,4 %, kun taas lumeryhmässä vastaava onnistumisprosentti oli 3,6 % (p-arvo < 0,0001). Propranololihoitoon ei ollut eroja iän (35–90 päivää / 91–150 päivää), sukupuolen ja hemangioman sijainnin (pää/vartalo) perusteella laadituissa alaryhmissä. Hemangioomalesion paranemista havaittiin 5 propranololihoitoviikon jälkeen 88 %:lla potilaista. 11,4 % tarvitsi uusintahoidon hoidon lopettamisen jälkeen.

Lumelääkkeen käyttöön liittyvien eettisten seikkojen vuoksi hoidon tehoa ei osoitettu potilailla, joilla on suuren riskin hemangioma. Sekä kirjallisuudessa että HEMANGIOL-valmisteen erityislupakäyttöä koskeneessa spesifisessä ohjelmassa on saatu näyttöä propranololin tehosta potilailla, joilla on suuren riskin hemangioma.

Retrospektiivisen tutkimuksen perusteella vähemmistölle potilaista (12 %) jouduttiin aloittamaan systeemihoidon uudelleen. Kun hoito aloitettiin uudelleen, valtaosalla potilaista todettiin tyydyttävä vaste.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Aikuiset

#### Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta annettu propranololi imeytyy lähes täydellisesti. Runsaan ensikierron maksametabolian vuoksi kuitenkin keskimäärin vain noin 25 % propranololista päätyy systeemiseen verenkiertoon. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–4 tunnin kuluttua oraalista annoksesta. Runsasproteiinisen ruoan antaminen suurentaa propranololin hyötyosuutta noin 50 % muuttamatta huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aikaa.

Propranololi on suoliston ulosvirtauskuljettajaproteiinin, P-glykoproteiinin (P-gp), substraatti. Tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että P-gp-toiminta ei rajoita suolistosta imeytyvää propranololiannosta tavanomaisella hoitoannosalueella.

Noin 90 % kiertävästä propranololista on sitoutuneena plasman proteiineihin (albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin). Propranololin jakautumistilavuus on noin 4 l/kg. Propranololi läpäisee veri-aivoesteen ja istukan ja erittyy rintamaitoon.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Propranololi metaboloituu kolmen pääasiallisen reitin kautta. Nämä reitit ovat aromaattinen hydroksylaatio (pääasiallisesti 4-hydroksylaatio), N-dealkylaatio ja sen jälkeen tapahtuva sivuketjun oksidaatio, ja suora glukuronidaatio. Näiden reittien osuudet koko metaboliasta ovat 42 %, 41 % ja 17 %, mutta yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua. Neljä tärkeintä loppumetaboliittia ovat propranololiglukuronidi, naftyylioksimaitohappo ja glukuronihappo sekä 4-hydroksipropranololin sulfaattikonjugaatit. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että CYP2D6 (aromaattinen hydroksylaatio), CYP1A2 (ketjuoksidatio) ja vähemmässä määrin CYP2C19 osallistuvat propranololin metaboliaan.

Terveillä tutkimushenkilöillä oraaliossa puhdistumassa ja eliminaation puoliintumisajassa ei havaittu mitään eroa nopeiden ja hitaiden CYP2D6-metaboloijien välillä.

Propranololin plasman puoliintumisaika vaihtelee 3 tunnista 6 tuntiin. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkkeenä virtsaan.

#### Pediatriset potilaat

HEMANGIOL-valmisteen toistuvan annon (3 mg/kg/vrk kahtena annoksena) farmakokinetiikkaa on tutkittu 19 imeväisellä, jotka olivat 35–150 päivän ikäisiä hoidon alussa. Farmakokineettinen arviointi suoritettiin vakaassa tilassa 1 tai 3 hoitokuukauden jälkeen.

Propranololi imeytyi nopeasti ja suurin pitoisuus plasmassa saavutettiin tavallisesti 2 tuntia antamisen jälkeen. Se oli keskimäärin noin 79 ng/ml imeväisen iästä riippumatta.

Näennäisen oraalisen puhdistuman keskiarvo oli 2,71 l/h/kg 65–120 päivän ikäisillä imeväisillä ja 3,27 l/h/kg 181–240 päivän ikäisillä imeväisillä. Kun tulokset korjattiin painon suhteen, propranololin ensisijaiset farmakokineettiset parametrit (kuten plasman puhdistuma) olivat imeväisillä samankaltaisia kuin kirjallisuudessa aikuisille raportoidut.

4-hydroksipropranololimetaboliitti kvantifioitiin, ja sen plasma-altistus vastasi alle 7 prosenttia kanta-aineen altistuksesta.

Tässä farmakokinetiikan tutkimuksessa, jossa oli mukana imeväisiä, joilla oli toimintakykyä uhkaava hemangiooma, hemangiooma tietyissä anatomisissa paikoissa, joihin jää usein pysyviä arpia tai pysyvää epämuotoisuutta, suuri kasvojen hemangiooma, pienempi hemangiooma alttiilla alueilla, vaikea, haavainen hemangiooma tai varrellinen hemangiooma, arvioitiin myös tehoa (toissijainen arviointikriteeri). Propranololihoito johti tilan nopeaan kohenemiseen (7–14 päivän kuluessa) kaikilla potilailla, ja kohdehemangiooma hävisi 36,4 %:lla potilaista 3 kuukauden kuluessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä propranololi katsotaan akuutin annostelun jälkeen kohtalaisen toksiseksi lääkkeeksi, jonka oraalinen LD<sub>50</sub> on noin 600 mg/kg. Propranololin toistuvan antamisen jälkeen aikuisilla ja nuorilla rotilla raportoidut päävaikutukset olivat tilapäinen painon lasku ja painon nousu sekä samanaikainen ohimenevä elinten painon lasku. Nämä vaikutukset korjautuivat täysin, kun hoito lopetettiin.

Tutkimuksissa, joissa hiirille ja rotille annettiin propranololihydrokloridia ravinnon mukana korkeintaan 18 kuukauden ajan enintään 150 mg/kg/vrk annoksilla, ei havaittu näyttöä lääkkeeseen liittyvästä kasvainten muodostumisesta.

Vaikka jotkin tiedot olivatkin moniselitteisiä, saatavilla olevien *in vitro*- ja *in vivo* -kokonaistietojen perusteella voidaan päätellä, että propranololi ei ole genotoksinen.

Aikuisilla naarasrotilla kohtuun tai emättimeen annettu propranololi estää voimakkaasti alkuiden implantaatiota, kun annos on  $\geq 4$  mg/eläin. Vaikutus oli korjautuva. Aikuisilla urosrotilla propranololin toistuva antaminen suurilla annostasoilla ( $\geq 7,5$  mg/kg) aiheutti histopatologisia muutoksia kiveksissä, lisäkiveksessä ja rakkularauhasissa, vähensi siittiöiden liikkuvuutta,

siittiösolupitoisuuksia ja plasman testosteronipitoisuuksia sekä lisäsi merkitsevästi siittiöiden pään ja hännän anomalioita. Vaikutukset korjautuivat tavallisesti täydellisesti hoidon lopettamisen jälkeen. Vastaavanlaisia tuloksia saatiin, kun propranololia annettiin kiveksiin tai käytettiin *in vitro* -malleja. Tutkimuksessa, jossa nuoret eläimet saivat hoitoa koko imeväis-, lapsuus- ja nuoruusikää vastaavan kehitysjakson ajan, ei kuitenkaan ilmennyt minkäänlaisia vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.6).

Propranololin mahdollisia vaikutuksia nuorten rottien kehitykseen arvioitiin tutkimuksessa, jossa propranololia annettiin päivittäin suun kautta syntymän jälkeisestä päivästä 4 syntymän jälkeiseen päivään 21 asti annostasolla 0, 10, 20 tai 40 mg/kg/vrk.

Annostasolla 40 mg/kg/vrk havaittiin kuolleisuutta, jonka suhde hoitoon oli tuntematon mutta jonka liittymistä hoitoon pidettiin epätodennäköisenä. Tästä johtuen toksisuuden NOAEL-pitoisuus on nuorilla eläimillä 20 mg/kg/vrk.

Propranololin ei todettu aiheuttavan mitään sukupuoliseen kehitykseen, kasvuun eikä neurologiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia eikä toksikologisesti merkitseviä löydöksiä annoksella 40 mg/kg/vrk (vastaa turvamarginaalia 1,2 naarailla ja 2,9 uroksilla). Tiedot perustuvat keskimääräisiin propranololialtistuksiin syntymän jälkeisenä päivänä 21.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

- Hydroksietyyliselluloosa
- Natriumsakariini
- Mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
- Vanilja-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
- Sitruunahappomonohydraatti
- Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

Ennen avaamista: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Säilytä pullo ja oraaliruisku ulkopakkauksessa käyttökertojen välillä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

120 ml liuosta kellanruskeassa tyyppin III lasipullossa, jossa on LDPE-välike ja lapsiturvallinen polypropeeninen kierrekorkki. Mukana on polypropeeninen oraaliruisku, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololienä.

Pakkauskoko: pahvikotelo, joka sisältää 1 pullon ja 1 oraaliruiskun.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/919/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23 april 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ehdotettua käyttöaihetta koskeva hoitajan opas, jonka lääkkeen määräävä lääkäri antaa ja joka suunnataan kaikille hoitajille, joiden odotetaan valmistelevan ja antavan HEMANGIOL-lääkettä lapsille. Hoitajan oppaan tarkoituksena on lisätä tietoisuutta HEMANGIOL-lääkkeen käytön jälkeen mahdollisesti kehittyvistä merkittävistä riskeistä eli hypoglykemiariskistä ja

bronkospasmiriskistä ja antaa ohjeita näiden riskien seurantaan/hoitoon. Pakkauksen avulla pyritään myös opettamaan hoitajat syöttämään lapset asianmukaisesti hoidon aikana, jotta vakavan hypoglykemian riskiltä vältetään.

Myyntiluvan haltijan on sovittava hoitajan oppaan sisällöstä ja muodosta sekä laadittava tiedotussuunnitelma yhdessä toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa ennen hoitajan oppaan lanseerausta. Hoitajan oppaan on oltava saatavilla ja jakelukelpoinen ennen uuden käyttöaiheen (proliferoituvan infantiilin hemangioman hoito) lanseerausta kyseisessä jäsenvaltiossa.

Lapsia hoitaville henkilöille suunnatun hoitajan oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset turvallisuusseikat:

- Tiedot hypoglykemian riskistä, joka pysyy yhtä suurena koko hoitajakson ajan.
- Tiedot tilanteista, joissa HEMANGIOL-lääkettä ei saa antaa
- Tiedot valmisteen oikeasta valmistelusta ja annosta, mm. seuraavat tiedot:
  - Ohjeet lapsen syöttämisestä hoidon aikana
  - Tietoa HEMANGIOL-hoidon aikana mahdollisesti esiintyvien hypoglykemiaoireiden tunnistamisesta ja hoidosta (*varhaisoireet* kuten kalpeus, väsymys, hikoilu, vapina, sydämentykytys, ahdistuneisuus, nälkä, herättelyvaikeudet; *merkittävät oireet* kuten liiallinen nukkuminen, reagoimattomuus, huono syöminen, ruumiinlämmön lasku, kouristukset, lyhyet hengityskatkokset, tajunnan menetys).
  - Tiedot siitä, miten bronkospasmin mahdolliset merkit havaitaan ja hoidetaan HEMANGIOL-hoidon aikana: kyseessä on yskä, johon liittyy tiheää hengitystä tai hengitysvaikeuksia ja/tai hengityksen vinkumista ja mahdollisesti myös ihon sinerrystä.
  - Ohjeet tilanteista, joissa HEMANGIOL-lääkitys on lopetettava ja on otettava yhteys terveydenhuollon ammattilaisiin:
    - jos hoidon aikana esiintyy hypoglykemian oireita ja löydöksiä (lapselle on välittömästi annettava sokeripitoista juomaa, jos hän on tajuissaan),
    - jos bronkospasmin oireita ja löydöksiä ilmenee,
    - jos esiintyy infektioepisodeja tai mitä tahansa muita tilanteita, joissa glukoosintarve on suurentunut (nuhakuume, stressi) tai joissa potilas altistuu paastotilanteille (esim. huono syöminen, infektio, oksentelu).
  - HEMANGIOL-liuoksen valmistusohjeet.



**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA / PULLOT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

HEMANGIOL 3,75 mg/ml oraaliliuos  
propranololi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml liuosta sisältää 4,28 mg propranololihydrokloridia vastaten 3,75 mg propranololia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: propyleeniglykoli.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Oraaliliuos.**

1 pullo (120 ml) ja 1 oraaliruisku.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Käytetään pakkaukseen sisältyvällä oraaliruiskulla, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololia. Älä käytä mitään muuta mittauslaitetta.

Älä ravista pulloa ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Lääke on käytettävä 2 kuukauden kuluessa pakkauksen avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Säilytä pullo ja oraaliruisku ulkopakkauksessa käyttökertojen välillä.  
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/919/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

HEMANGIOL

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **HEMANGIOL 3,75 mg/ml oraaliliuos** propranololi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsella haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä HEMANGIOL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan HEMANGIOL-läkettä
3. HEMANGIOL-läkkeen anto lapselle
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. HEMANGIOL-läkkeen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä HEMANGIOL on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä HEMANGIOL on**

Läkkeesi nimi on HEMANGIOL. Sen vaikuttava aine on propranololi. Propranololi kuuluu beetasalpaajien lääkeryhmään.

##### **Mihin sitä käytetään**

Tätä lääkettä käytetään hemangiooma-nimisen sairauden hoitoon. Hemangioomassa ylimääräisten verisuonten ryväs on muodostanut nystyrän ihoon tai sen alle. Hemangiooma voi olla pinnallinen tai syvä. Sitä kutsutaan joskus mansikkaluomeksi, koska hemangiooman pinta muistuttaa mansikkaa. HEMANGIOL-läkkeen käyttö imeväisille (vauvoille) aloitetaan aikaisintaan 5 viikon ja viimeistään 5 kuukauden iässä, jos:

- muutoksen sijainti ja/tai koko uhkaa henkeä tai toimintakykyä (voi vaurioittaa elintärkeitä elimiä tai aisteja kuten näköä tai kuuloa);
- hemangiooma on haavainen (ihossa on haavauma, joka ei parane) ja kivulias ja/tai yksinkertaiset haavanhoitotoimet eivät auta;
- muutokseen liittyy pysyvien arpien tai pysyvän epämuotoisuuden riski.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan HEMANGIOL-läkettä**

##### **Älä anna HEMANGIOL-läkettä**

seuraavissa tapauksissa:

- jos lapsi on keskonen eikä ole saavuttanut 5 viikon korjattua ikää (korjattu ikä on keskoslapsen lasketun ajan perusteella laskettu ikä).
- jos lapsi on allerginen propranololille tai tämän läkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allergiseen reaktioon voi liittyä ihottumaa, kutinaa tai hengenahdistusta.
- jos lapsella on astma tai hänellä on ollut hengitysvaikeuksia.
- jos lapsella on hidas syke ikäänsä nähden. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.
- jos lapsella on sydänongelma (kuten rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoiminta).

- jos lapsella on hyvin matala verenpaine.
- jos lapsella on verenkiertohäiriöitä, jotka tekevät varpaat ja sormet tunnottomiksi ja kalpeiksi.
- jos lapsellasi on taipumusta mataliin verensokeriarvoihin.
- jos lapsellasi on lisämunuaiskasvaimen, ns. feokromosytooman, aiheuttama kohonnut verenpaine.

Jos imetät lasta ja käytät lääkkeitä, joita ei saa käyttää yhdessä HEMANGIOL-lääkkeen kanssa (ks. ”Jos imetät lastasi” ja ”Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL”), **älä anna** tätä lääkettä lapsellesi.

### **Varoitukset ja varotoimet**

#### **Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lapsellesi annetaan HEMANGIOL-läkettä**

- jos lapsella on maksa- tai munuaisongelmia. Tätä lääkettä ei suositella, jos lapsella on maksan tai munuaisten toimintahäiriö.
- jos lapsella on joskus ollut allerginen reaktio mistä tahansa syystä (esim. lääkkeen tai ruoka-aineen aiheuttama). Allergiseen reaktioon voi liittyä ihottumaa, kutinaa tai hengenahdistusta.
- jos lapsella on psoriaasi (ihotauti, joka aiheuttaa punoittavia, kuivia, paksuuntuneita iholäiskäitä), sillä tämä lääke voi pahentaa sen oireita.
- jos lapsella on diabetes; tällöin verensokeriseurantaa on tihennettävä.
- jos lapsella on PHACE-oireyhtymä (sekä hemangioma että verisuonipoikkeavuuksia, myös aivoverisuonten poikkeuksia), sillä tämä lääke voi lisätä aivohalvausriskiä.

#### **Tärkeitä merkkejä, joita on pidettävä silmällä HEMANGIOL-lääkkeen antamisen jälkeen**

##### **Hypoglykemian riskit**

Tämä lääke voi peittää hypoglykemian (eli matalien verensokeriarvojen) varoitusmerkit. Se voi myös pahentaa hypoglykemiaa lapsilla etenkin paastotilanteissa (esim. huono syöminen, samanaikainen infektio, oksentelu) tai tilanteissa, joissa glukoosintarve on suurentunut (nuhakuume, stressi, infektiot) tai yliannostuksen yhteydessä. Näitä merkkejä voivat olla:

- Vähäiset: kalpeus, väsymys, hikoilu, vapina, sydämentykytys, ahdistuneisuus, nälkä, herättelyvaikeudet.
- Merkittävät: liiallinen nukkuminen, reagoimattomuus, huono syöminen, ruumiinlämmön lasku, kouristukset, lyhyet hengityskatkokset, tajunnan menetys.

Hypoglykemian riski pysyy merkittävänä koko hoitojakson ajan.

**Hypoglykemian ehkäisemiseksi HEMANGIOL on annettava aterian aikana tai heti aterian jälkeen, eikä viimeistä annosta pidä antaa juuri ennen nukkumaanmenoaikaa (ks. kohta 3). Lapsen on saatava tarpeeksi ruokaa ja hänet on syötettävä säännöllisesti hoidon aikana. Jos lapsi ei syö tarpeeksi, sairastuu muuhun sairauteen tai oksentelee, on suositeltavaa jättää annos väliin. ÄLÄ ANNA HEMANGIOLIA LAPSELLE ENNEN KUIN HÄN SYÖ JÄLLEEN KUNNOLLA.**

**Jos lapsella on mitä tahansa hypoglykemian merkkejä HEMANGIOL-läkettä käytettäessä, lopeta hoito ja soita heti lääkärille tai vie lapsi heti sairaalaan. Jos lapsi on tajuissaan, anna lapselle sokeripitoista nestettä juotavaksi.**

##### **Bronkospasmin riskit**

Lopeta hoito ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos lapsella on HEMANGIOL-lääkkeen annon jälkeen seuraavia bronkospasmiin (keuhkoputkien ohimenevä supistuminen, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia) viittaavia oireita: yskä, nopea hengitys, hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen ja mahdollisesti ihon sinerrys.

**Lopeta hoito ja ota heti yhteys lääkäriin, jos lapsella on nuhakuumeen kaltaisia oireita ja niihin liittyviä hengitysvaikeuksia ja/tai hengityksen vinkumista HEMANGIOL-hoidon aikana.**

### **Hypotension ja bradykardian (hitaan sykkeen) riski**

HEMANGIOL voi alentaa verenpainetta (hypotensio) ja hidastaa sykettä (bradykardia). Tämän vuoksi lääkäri seuraa tiiviisti lapsen vointia ja syketiheyttä 2 tuntia ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen ja annoksen suurentamisen jälkeen. Sen jälkeen lääkäri tutkii lapsen säännöllisesti hoidon aikana.

**Lopeta hoito ja ota heti yhteys lääkäriin, jos lapsella on mitä tahansa oireita, esim. väsymystä, viileyttä, kalpeutta tai ihon sinerrystä tai jos lapsi pyörtyy HEMANGIOL-hoidon aikana.**

### **Hyperkalemian riskit**

HEMANGIOL saattaa suurentaa veren kaliumpitoisuuksia. Jos lapsella on suuri, haavainen hemangiooma, lapsen veren kaliumpitoisuus on mitattava.

### **Jos lapsi nukutetaan (yleisanestesia)**

Kerro lääkärille, että lapsi saa HEMANGIOL-hoitoa. Lapsella voi näet esiintyä verenpaineen laskua, jos hänelle annetaan tiettyjä nukutusaineita tätä lääkettä käytettäessä (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL”). HEMANGIOL-valmisteen käyttö on ehkä lopetettava viimeistään 48 tuntia ennen nukutusta.

### **Jos imetät lastasi**

- Kerro asiasta lääkärille ennen tämän lääkkeen antamista.
- Älä anna tätä lääkettä lapselle, jos käytät jotakin lääkettä, jota ei saa käyttää yhdessä HEMANGIOL-hoidon kanssa (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL”).

### **Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL**

- Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhailaan annat, olet äskettäin antanut tai saatat antaa lapselle muita lääkkeitä. HEMANGIOL voi näet vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa HEMANGIOL-hoidon tehoon.
- Jos imetät lasta, on myös tärkeää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, mitä lääkkeitä käytät itse, sillä ne voivat erittyä rintamaitoon ja haitata lapsen hoitoa. Lääkäri voi kertoa, onko imetys lopetettava vai ei.

Jos imetät, on erityisen tärkeää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinä käytät tai jos lapsesi käyttää jotakin seuraavista:

- diabeteslääkkeitä
- lääkkeitä sydän- ja verisuoniongelmiin, kuten sydämen rytmihäiriöiden, rintakivun tai rasisurintakivun, kohonneen verenpaineen tai sydämen vajaatoiminnan hoitoon
- lääkkeitä ahdistuneisuuden, masennuksen, vakavampien mielenterveysongelmien tai epilepsian hoitoon
- tuberkuloosilääkkeitä
- tulehduskipulääkkeitä
- veren rasvapitoisuuksia pienentäviä lääkkeitä
- nukutuslääkkeitä.

Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

### **HEMANGIOL sisältää natriumia ja propyleeniglykolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,08 mg propyleeniglykolia/kg/vrk. Jos lapsesi on alle 4 viikon ikäinen, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen antoa, erityisesti jos lapselle annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä.



### 3. HEMANGIOL-lääkkeen anto lapselle

Lapsesi hoidon on aloittanut lääkäri, jolla on kokemusta infantiilin hemangioman toteamisesta ja hoidosta.

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Älä koskaan muuta lapselle annettavaa lääkennosta itse. Vain lääkäri saa suurentaa lapsen lääkennosta tai muuttaa sitä lapsen painon mukaisesti.**

#### Annos

- Annostus perustuu vauvasi painoon seuraavan kaavion mukaisesti:

Viikko (vuorokausiannos)	Annos/ottokerta	Annosten ottoajankohdat
Ensimmäinen viikko (1 mg/kg/vrk)	0,5 mg/kg	• yksi aamulla • yksi myöhään iltapäivällä • annosten välillä on pidettävä vähintään 9 tunnin tauko
Toinen viikko (2 mg/kg/vrk)	1 mg/kg	
Kolmas viikko ja sitä seuraavat viikot (3 mg/kg/vrk)	1,5 mg/kg	

- Voit tarvittaessa sekoittaa lääkkeen pieneen määrään maitoa tai iänmukaista omena- ja/tai appelsiinimehua ja antaa sen lapselle tuttipullostta. Älä sekoita lääkettä täyteen maito- tai mehupulloon.  
Jos lapsi painaa enintään 5 kg, voit sekoittaa annoksen yhteen teelusikalliseen maitoa (noin 5 ml). Jos lapsi painaa yli 5 kg, annos voidaan sekoittaa ruokalusikalliseen maitoa tai hedelmämehua (noin 15 ml).  
Seos on käytettävä 2 tunnin kuluessa sekoittamisesta.

#### HEMANGIOL-lääkkeen anto lapselle

- HEMANGIOL annetaan suun kautta.
- Lääke tulee antaa syötön yhteydessä tai heti sen jälkeen.
- Annos on aina mitattava pullon mukana toimitettavalla ruiskulla.
- Anna HEMANGIOL suoraan lapsen suuhun pullon mukana toimitetulla oraaliruiskulla.
- Syötä lapsi säännöllisesti, jotta hän ei ole pitkään syömättä.
- Jos lapsi ei syö tai oksentelee, on suositeltavaa jättää annos väliin.
- Jos lapsi sylkee annoksen pois tai olet epävarma siitä, ottiko hän kaiken lääkkeen, älä anna toista annosta, vaan odota seuraavan annoksen tavanomaiseen antoaikaan asti.
- Hypoglykemiariskin välttämiseksi saman henkilön on huolehdittava sekä HEMANGIOL-lääkkeen annosta että lapsen syöttämisestä. Jos näistä huolehtivat eri henkilöt, hyvä viestintä on olennaisen tärkeää lapsen turvallisuuden varmistamiseksi.

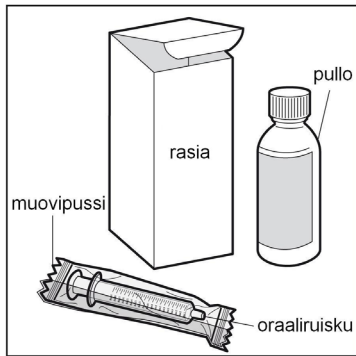
#### Käyttöohjeet

- **Vaihe 1: Ota tarvikkeet laatikosta.**

Kotelossa on seuraavat tarvikkeet, joita tarvitset lääkkeen antamiseksi:

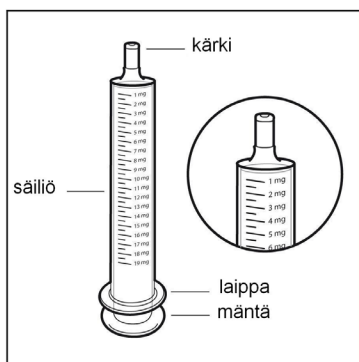
- lasipullo, jossa on 120 ml propranololioraaliliuosta
- lääkkeen mukana toimitettava oraaliruisku, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina.

Poista pullo ja oraaliruisku rasiasta ja poista ruisku muovipussista.



- **Vaihe 2: Tarkista annos.**

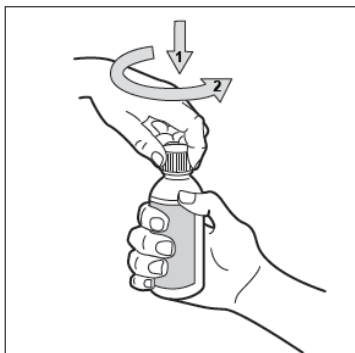
Tarkista lääkärin määräämä HEMANGIOL-annos milligrammoina (mg). Etsi tämä luku oraaliruiskusta.



- **Vaihe 3: Avaa pullo.**

Pullossa on lapsiturvallinen korkki. Avaa se painamalla muovikorkkia alas ja kääntämällä sitä samalla vastapäivään (vasemmalle).

Älä ravista pulloa ennen käyttöä.

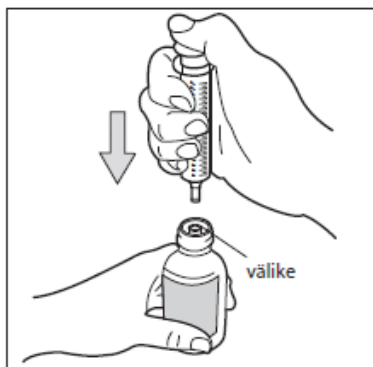


- **Vaihe 4: Vie ruisku pulloon.**

Pane oraaliruiskun kärki pystyssä olevaan pulloon ja paina ruiskun mäntä pohjaan.

Älä poista välikettä pullonkaulasta.

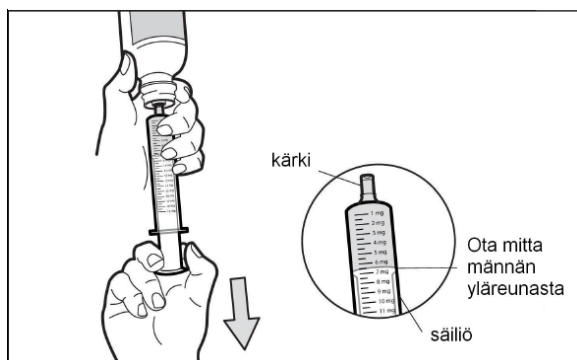
Mittaa ja anna lääke aina lääkkeen kanssa toimitetulla oraaliruiskulla. Älä käytä lusikkaa äläkä mitään muuta antolaitetta.



- **Vaihe 5: Vedä annos ruiskuun.**

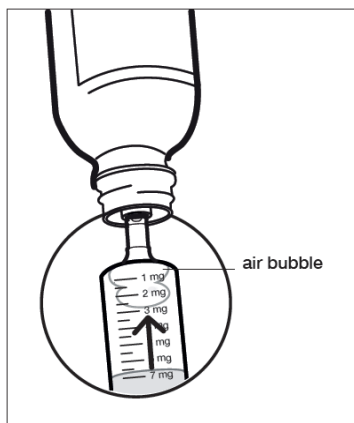
Kun oraaliruisku on paikallaan, käännä pullo ylösalaisin.

Vedä ruiskun mäntää ulos tarvitsemaasi milligrammamäärään asti.



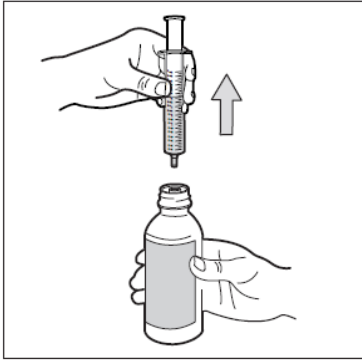
- **Vaihe 6: Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia.**

Jos näet ilmakuplia ruiskussa, pidä ruiskua pystysuorassa, paina mäntää ylöspäin juuri sen verran, että saat isot ilmakuplat työnnettyä kokonaan pois, ja vedä sitten ruiskuun lisää lääkettä, jotta määrä vastaa lääkärin määräämää annosta.



- **Vaihe 7: Poista ruisku.**

Käännä pullo pystyasentoon ja poista ruisku kokonaan pullosta. Varo painamasta mäntää tässä vaiheessa.



- **Vaihe 8: Sulje pullo.**

Aseta pullon muovikorkki takaisin paikalleen kääntämällä sitä myötäpäivään (oikealle).

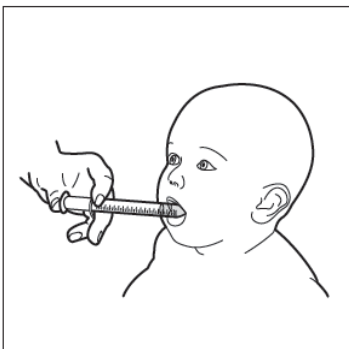


- **Vaihe 9: Anna HEMANGIOL lapselle.**

Aseta ruisku vauvan suuhun ruiskun kärki posken sisäosaa vasten.

Nyt voit ruiskuttaa HEMANGIOL-lääkkeen hitaasti ruiskusta suoraan vauvan suuhun.

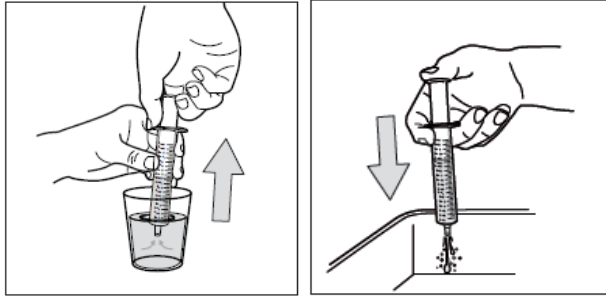
Älä aseta lasta makuulle heti lääkkeen antamisen jälkeen.



- **Vaihe 10: Puhdista ruisku.**

Älä pura ruiskua. Huuhto tyhjä ruisku jokaisen käyttökerran jälkeen puhtaalla vedellä seuraavasti:

1. Ota lasiin puhdasta vettä
2. Vedä männästä
3. Tyhjennä vesi ruiskusta pesualtaaseen
4. **Toista tämä puhdistusprosessi 3 kertaa.**



Älä puhdista ruiskua saippualla äläkä millään alkoholipohjaisella aineella. Pyyhi ulkopinta kuivaksi. Älä laita ruiskua sterilointilaitteeseen tai astianpesukoneeseen. Säilytä pullo ja ruisku yhdessä kotelossaan seuraavaan käyttökertaan asti. Säilytä kotelo turvallisessa paikassa, jossa lapsi ei näe sitä eikä pääse siihen käsiksi. Hävitä ruisku, kun pullo on käytetty loppuun.

#### **Jos annat lapselle enemmän HEMANGIOL-lääkettä kuin sinun pitäisi**

Jos olet antanut lapselle enemmän HEMANGIOL-lääkettä kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

#### **Jos unohdat antaa HEMANGIOL-lääkettä lapselle**

Jätä unohtunut annos väliin, äläkä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jatka hoitoa tavalliseen tapaan: yksi annos aamulla ja yksi myöhään iltapäivällä.

#### **Jos lopetat HEMANGIOL-lääkkeen antamisen lapselle**

HEMANGIOL-lääkkeen antaminen voidaan lopettaa kerralla, kun hoito on päättynyt, lääkärin päätöksen mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

HEMANGIOL-lääkkeen annon jälkeen lasta on pidettävä silmällä mahdollisten haittavaikutusten (esim. matala verenpaine, hidas sydämen syke, matala verensokeripitoisuus tai bronkospasmi [hengitysvaikeudet]) tärkeiden varoitusmerkkien varalta. Ks. tämän selosteen kohta 2.

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):**

- keuhkoputkitulehdus
- unihäiriöt (unettomuus, huono unen laatu ja herättelyvaikeudet)
- ripuli ja oksentelu.

#### **Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- bronkospasmi (hengitysvaikeudet)
- bronkioliitti (ilmatiehyttulehdus, johon liittyy hengitysvaikeuksia ja hengityksen vinkunaa sekä yskää ja kuumetta)
- verenpaineen lasku
- ruokahaluttomuus
- levottomuus, painajaiset, ärtyvyys
- uneliaisuus
- kylmät raajat
- ummetus, vatsakipu

- ihon punoitus,
- vaippaihottuma.

**Melko harvinaiset haattavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):**

- sydämen johtumishäiriöt tai rytmihäiriöt (hidas tai epäsäännöllinen syke)
- nokkosihottuma (allerginen ihoreaktio), hiustenlähtö
- matala verensokeripitoisuus
- valkosolumäärän väheneminen.

**Seuraavien haattavaikutusten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):**

- hypoglykemiaan (poikkeavan mataliin verensokeripitoisuuksiin) liittyvä kouristelu
- poikkeavan hidas syke
- matala verenpaine
- tulehduksia torjuvien veren valkosolujen vähyys
- verenkierto-ongelmat, jotka tekevät varpaat ja sormet tunnottomiksi ja kalpeiksi
- suurentunut veren kaliumpitoisuus.

**Haattavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsella haattavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haattavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haattavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haattavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. HEMANGIOL-lääkkeen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä pullo ja oraaliruisku alkuperäisessä pakkauksessa käyttökertojen välillä. Ei saa jäätyä.

Lääke tulee käyttää 2 kuukauden kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä HEMANGIOL sisältää**

- Vaikuttava aine on propranololi. Yksi millilitra sisältää 4,28 mg propranololihydrokloridia, mikä vastaa 3,75 mg propranololia.
- Muut aineet ovat hydroksietyyliiselluloosa, natriumsakkariini, mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia), vanilja-aromi (sisältää propyleeniglykolia), sitruunahappomonohydraatti ja puhdistettu vesi. Lisätiedot, ks. kohta 2, HEMANGIOL sisältää natriumia ja propyleeniglykolia.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

- HEMANGIOL on kirkas, väritön tai hieman kellertävä, hedelmäntuoksuinen oraaliliuos.
- Se on pakattu 120 ml:n kellanruskeaan lasipulloon, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki. Rasiassa on 1 pullo.

- Jokaisen pullon mukana on polypropeeninen oraaliruisku, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololia.

**Myyntiluvan haltija**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 LAVAUUR  
RANSKA

**Valmistaja**

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.