

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1 HEITI LYFS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml mixtúra, lausn.

2 INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 4,28 mg af própранólól hýdróklóríði sem samsvarar 3,75 mg af própранólólbasa.

Hjálparefni með þekkta verkun:

1 ml af lausn inniheldur

Própýlenglýkól.....2,60 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3 LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus til fölgul mixtúra, lausn, með ávaxtailmi.

4 KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

HEMANGIOL er ætlað til meðferðar við ört vaxandi blóðæðaæxlum hjá ungbörnum sem krefjast altækra meðferðar:

- Blóðæðaæxlum sem ógna lífi eða starfshæfni.
- Fleiðruðum blóðæðaæxlum með verkjum og/eða sem einföld sár meðferðarúrreði duga ekki við.
- Blóðæðaæxlum sem hafa í för með sér hættu á varanlegum örum eða lýtum.

Hefja ber meðferð ungbarna á aldrinum 5 vikna til 5 mánaða (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar sem eru sérfræðingar í sjúkdómsgreiningu, meðferð og umsjón blóðæðaæxla hjá ungbörnum skulu hefja meðferð með HEMANGIOL við stýrðar, klínískar aðstæður þar sem fyrir hendi er nauðsynleg aðstaða til að meðhöndla aukaverkanir, þ.m.t. aukaverkanir sem krefjast bráðaaðgerða.

Skammtar

Skammtar eru gefnir upp í einingum af própранólólbasa.

Ráðlagður upphafsskammtur er 1 mg/kg/dag, sem skipt er í tvo aðskilda skammta sem nema 0,5 mg/kg. Ráðlagt er að hækka skammtinn upp í meðferðarskammt undir umsjón læknis á eftirfarandi hátt: 1 mg/kg/dag í 1 viku, síðan 2 mg/kg/dag í 1 viku og síðan 3 mg/kg/dag sem viðhaldsskammtur. Meðferðarskammturinn er 3 mg/kg/dag, sem gefa ber í 2 aðskildum skömmtum sem nema 1,5 mg/kg, annan á morgnana og hinn seint síðdegis, þannig að minnst 9 klst. líði milli þess að skammtarnir séu teknir inn. Gefa skal HEMANGIOL með fæðu eða strax eftir fæðugjöf til að forðast blóðsykurslækkun.

Ef barnið borðar ekki nóg eða er með uppköst er ráðlagt að sleppa skammtinum.

Ef barnið skyrpir skammti eða tekur ekki inn allt lyfið á ekki að gefa annan skammt fyrr en tími er kominn til að gefa næsta skammt.

Meðan verið er að hækka skammtinn verður læknir að sinna umsjón og eftirliti með sérhverri skammtahækkun við sömu aðstæður og þegar upphafsskammtur er gefinn. Eftir að skammtahækkun er lokið mun læknirinn sjá um að endurstilla skammtinn eftir því sem þyngd barnsins breytist.

Hafa verður klínískt eftirlit með ástandi barnsins og endurstilla skammtinn að minnsta kosti á 1 mánaðar fresti.

Tímalengd meðferðar:

Gefa skal HEMANGIOL í 6 mánuði.

Ekki þarf að lækka skammtinn í áföngum þegar meðferð er hætt.

Hjá þeim minnihluta sjúklinga þar sem einkenni taka sig upp á ný eftir að meðferð er hætt má hefja meðferð að nýju við sömu aðstæður og ná fullnægjandi svörun.

Börn:

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi má ekki nota HEMANGIOL handa ungbörnum yngri en 5 vikna.

Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi í klínískum rannsóknum sem gerðar hafa verið með HEMANGIOL til að ráðleggja að meðferð með lyfinu sé hafin hjá ungbörnum og börnum eldri en 5 mánaða.

Ungbörn með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir er ekki ráðlagt að gefa ungbörnum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi lyfið (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa skal HEMANGIOL beint í munn barnsins með kvörðuðu inntökusprautunni, sem er kvörðuð í mg af própranolólbasa og fylgir með mixtúruflöskunni (sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 3 í fylgiseðlinum).

Ekki má hrista flöskuna fyrir notkun.

Ef nauðsyn krefur má þynna lyfið í örlítilli ungbarnamjólk eða epla- og/eða appelsínusafa sem hæfir aldri barnsins. Ekki skal setja lyfið í fullan pela.

Blanda má lyfinu út í eina teskeið (u.þ.b. 5 ml) af mjólk fyrir börn sem vega allt að 5 kg eða út í eina matskeið (u.þ.b. 15 ml) af mjólk eða ávaxtasafa fyrir börn sem vega yfir 5 kg og gefa það svo í barnapela. Notaðu á blönduna innan 2 klukkustunda.

Sami einstaklingur verður að gefa HEMANGIOL og sjá um fæðugjöfina til að forðast hættu á blóðsykurslækkun. Ef mismunandi einstaklingar eiga í hlut skiptir höfuðmáli að upplýsingamiðlun milli þeirra sé góð til að tryggja öryggi barnsins.

4.3 Frábendingar

- Fyrirburar sem hafa ekki náð leiðréttum 5 vikna aldri (leiðréttur aldur er reiknaður út með því að draga vikufjöldann sem barn er fætt fyrir tímann frá raunaldri).
- Ungbörn á brjósti, ef móðirin er á meðferð með lyfjum sem má ekki nota ásamt própranolóli.
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Astmi eða saga um berkjukrampa.
- Annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof.
- Sjúkdómur í sínushnútnum (þ.m.t. gúls- og gáttarrof).
- Hægtaktur í hjarta undir eftirfarandi mörkum:

Aldur	0-3 mánuðir	3-6 mánuðir	6-12 mánuðir
Hjartsláttartíðni (slög/mín.)	100	90	80

- Lágur blóðþrýstingur undir eftirfarandi mörkum:

Aldur	0-3 mánuðir	3-6 mánuðir	6-12 mánuðir
Blóðþrýstingur (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Hjartalost.
- Hjartabilun sem ekki hefur náðst stjórn á með meðferð.

- Æðakrampaöng (Prinzmetal's angina).
- Alvarlegar blóðrásartruflanir í slagæðum útlima (æðakrampaheilkenni (Raynaud's phenomenon)).
- Ungbörn með tilhneigingu til blóðsykurslækkunar.
- Krómfíklaæxli.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upphaf meðferðar

Áður en meðferð með própranolóli hefst verður að skima með tilliti til áhættuþátta sem tengjast notkun própranolóls. Greina verður heilsufarssögu og framkvæma ítarlega klíniska skoðun, m.a. mælingu á hjartsláttartíðni og hjarta- og lungnahlustun.

Ef grunur leikur á frábrigðum í hjarta verður að leita sérfræðiráðgjafar áður en meðferð hefst til að skera úr um hvort eitthvað sé undirliggjandi sem sé frábending við notkun lyfsins.

Ef um er að ræða bráð frábrigði í berkjum og/eða lungum ber að fresta því að hefja meðferð.

Blóðsykurslækkun

Própranolól kemur í veg fyrir svörun innrænna katekolamína til að leiðrétta blóðsykurslækkun. Það felur andrenvirk varnaðareinkenni um blóðsykurslækkun, einkum hraðtakt, skjálfta, kvíða og svengd. Það getur valdið því að blóðsykurslækkun ágerist hjá börnum, sérstaklega á fastandi tímabili (t.d. þegar um lélega fæðuinntöku, sýkingar eða uppköst er að ræða), þegar meiri þörf er á glúkósa (kvef, streita, sýkingar) eða við ofskömmtnun. Tilvik blóðsykursfalls, sem fylgja inntöku própranolóls, geta haft óvenjulega birtingarmynd í formi floga og/eða dauðadás. Ef fram koma klínísk einkenni um blóðsykurslækkun er nauðsynlegt að láta barnið drekka sykurlausn og hætta meðferð tímabundið. Nauðsynlegt er að hafa viðeigandi eftirlit með barninu þar til einkenni hverfa.

Ávísandi læknar skulu upplýsa umönnunaraðila/foreldra um hættuna á alvarlegu blóðsykursfalli sem gildir stöðugt út allt meðferðartímabilið og leggja áherslu á nauðsyn þess að fylgja skammtaráðleggingunum (sjá kafla 4.2).

Umönnunaraðilar skulu fá leiðbeiningar um hvernig þekkja megi klínísk einkenni blóðsykursfalls til þess:

- að hægt sé að meðhöndla blóðsykursfall án tafar og koma í veg fyrir lífshættulegar aðstæður,
- að þeir hafi samband við lækni eða fari beint á sjúkrahús,
- að hætta meðferðinni.

Hjá börnum með sykursýki ber að viðhafa tíðara eftirlit með glúkósa í blóði og hafa samráð við innkirtlasérfræðing.

Öndunarfæri

Ef fram kemur sýking í neðri öndunarvegum sem fylgir mæði og blísturshljóð skal hætta meðferð tímabundið. Möguleiki er á að gefa beta-2-örva og barkstera til innöndunar. Íhuga má að hefja gjöf própranolóls aftur þegar barnið hefur náð fullum bata. Ef sýking endurtekur sig skal hætta meðferð til frambúðar.

Ef fram kemur einangraður berkjukrampi verður að hætta meðferð til frambúðar.

Hjarta og æðar

Vegna lyfjafræðilegrar verkunar própranolóls getur það valdið hægtakti eða frávikum í blóðþrýstingi eða valdið því að slíkt ágerist. Hægtaktur telst staðfestur ef hjartsláttartíðni lækkar um meira en 30 slög á mínútu frá upphafsmælingu. Hægtaktur er skilgreindur undir eftirfarandi mörkum:

Aldur	0-3 mánuðir	3-6 mánuðir	6-12 mánuðir
Hjartsláttartíðni (slög/mín.)	100	90	80

Eftir að lyfið er tekið inn í fyrsta sinn og eftir sérhverja skammtahækkun ber að fylgjast með klínísku ástandi, þ.m.t. blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni, að minnsta kosti á klukkustundar fresti í að lágmarki 2 klukkustundir. Komi fram hægtaktur með einkennum eða hægtaktur undir 80 slögum á mínútu verður að leita tafarlausrar sérfræðiráðgjafar.

Ef fram kemur alvarlegur hægtaktur og/eða hægtaktur með einkennum eða lágþrýstingur einhvern tíma meðan á meðferð stendur verður að hætta meðferðinni og leita sérfræðiráðgjafar.

Hjartabilun

Örvun semjuhluta sjálfvirka taugakerfisins getur verið ómissandi þáttur til stuðnings blóðrásar hjá sjúklingum með hjartabilun og hömlun hennar með beta-blokkun getur stuðlað að enn alvarlegri bilun. Hjá börnum með hjartabilun skal hjartalæknir hafa umsjón með meðferðinni.

PHACE-heilkenni

Afar takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi própranolóls hjá sjúklingum með PHACE-heilkenni.

Própranolól getur aukið hættu á heilaslagi hjá sjúklingum með PHACE-heilkenni með alvarleg frábigrði í heilaæðum með því að lækka blóðþrýsting og draga úr flæði um stíflaðar, mjóar eða þröngar æðar.

Áður en própranolól-meðferð kemur til álita hjá ungbörnum með stór blóðæðaæxli í andliti ber að rannsaka gaumgæfilega hvort fyrir hendi séu hugsanlegir slagæðasjúkdómar sem fylgja PHACE-heilkenni og beita til þess segulóm skoðun af æðum í höfði og hálsi með skuggaefni og myndgreiningu á hjarta, þ.m.t. ósæðarboganum.

Leita skal sérfræðiráðgjafar.

Brjóstagjöf

Própranolól skilst út í brjóstamjólk og því ber mæðrum sem fá meðferð með própranolóli og eru með ungbarn á brjósti að láta heilbrigðisstarfsfólk sem annast þær vita.

Lifrar- eða nýrnabilun

Própranolól umbrotnar í lifur og skilst út um nýru. Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um börn er ekki ráðlagt að nota própranolól þegar nýrna- eða lifrarstarfsemi er skert (sjá kafla 4.2).

Ofnæmi

Hjá sjúklingum sem eru líklegir til að fá bráðaofnæmisviðbrögð, óháð orsök, einkum við notkun á joð-skuggaefnum, getur meðferð með beta-blokkum leitt til aukinna viðbragða og ónæmis gegn meðferð við slíkum viðbrögðum með venjulegum skömmtum af adrenalíni. Meta skal hlutfall ávinnings og áhættu af meðferðinni hjá börnum sem eru í hættu á að fá ofnæmislost.

Svæfing

Beta-blokkar draga úr viðbragðshraðslætti og auka hættu á lágþrýstingi. Nauðsynlegt er að láta svæfingalækninn vita að sjúklingurinn sé á meðferð með beta-blokkum.

Þegar fyrirhugað er að sjúklingur gangist undir skurðaðgerð á að hætta meðferð með beta-blokka í að minnsta kosti 48 klst. áður en aðgerðin hefst.

Blóðkalíumhækkun

Greint hefur verið frá tilvikum blóðkalíumhækkunar hjá sjúklingum með stór, fleiðruð blóðæðaæxli. Fylgjast ber með blóðsöltum hjá slíkum sjúklingum.

Psoriasis

Greint hefur verið frá versnun sjúkdómsins við notkun beta-blokka hjá sjúklingum með psoriasis. Því ber að vega og meta nauðsyn meðferðar gaumgæfilega.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,08 mg af própýlenglýkóli/kg/sólarhring. Gæta skal varúðar hjá ungbörnum yngri en 4 vikna, sér í lagi ef ungbarnið fær önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða alkóhól.

Samhliða gjöf einhverra annarra hvarfefna alkóhóldehýdrógenasa, svo sem etanóls, gæti valdið alvarlegum aukaverkunum hjá nýburum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar gagnert á börnum teljast lyfjamilliverkanir við notkun própranolóls vera þær sömu og þekktar eru hjá fullorðnum. Hafa ber lyfjamilliverkanir í huga við tvö eftirtalin tilvik (sem útiloka ekki hvort annað):

- ungbörn sem gefin eru önnur lyf, og þá einkum þau sem nefnd eru hér í framhaldinu.
- ungbörn sem eru á brjósti hjá mæðrum sem taka önnur lyf, og þá einkum þau sem nefnd eru hér í framhaldinu. Í því tilviki ber að ræða þörfina á að hætta brjóstgjöf.

Hafa verður náð klínískt eftirlit með tilliti til skerts þols fyrir própranolóli.

Lyf sem ráðlagt er að nota ekki samhliða

Kalsíumgangalokar sem valda hægtakti (diltiazem, verapamil, bepridil)

Gjöf samhliða própranolóli getur orsakað breytingar á sjálfvirkni (verulegan hægtakt, sínusstöðvun), gúls-gáttar- og gátta-sleglaleiðnitruflanir og aukið hættu á margbreytilegum sleglahraðtaksi (*torsade de pointe*) ásamt hjartabilun.

Þessi lyf má eingöngu gefa samhliða undir nánu klínísku eftirliti og vöktun með hjartalínuriti, einkum við upphaf meðferðar.

Milliverkanir sem krefjast varúðar

Hjarta- og æðalyf

Lyf við hjartsláttartruflunum

- Própafenón hefur neikvæð áhrif á samdráttarkraft hjartavöðvans og beta-blokkunaráhrif sem geta bæst við áhrif própranolóls.
- Umbrot própranolóls minnka við gjöf samhliða kínidíni sem leiðir til tvö- til þrefaldrar hækkunar á blóðþéttni og aukinnar beta-blokkunar.
- Amíódarón er lyf við hjartsláttartruflunum með neikvæð áhrif á hjartsláttartíðni sem getur aukið áhrif β-blokka á borð við própranolól. Búist er við sjálfvirkni- og leiðnitruflunum vegna bælingar á mótvægisáhrifum semjuhluta sjálfvirka taugakerfisins.
- Hömlun verður á umbrotum lídókaíns sem gefið er í bláæð við gjöf samhliða própranolóli sem leiðir til 25% hækkunar á þéttni lídókaíns. Tilkynt hefur verið um eiturvefkanir af lídókaíni (aukavefkanir á taugakerfi og hjarta) eftir gjöf samhliða própranolóli.

Digitalis glýkósíðar

Bæði digitalis glýkósíðar og beta-blokkar hægja á gátta-sleglaleiðni og lækka hjartsláttartíðni. Samhliða notkun getur aukið hættu á hægtakti. Leita skal álits hjartalæknis.

Dihýdrópýridín

Gæta skal varúðar þegar sjúklingum sem fá beta-blokka er gefið dihýdrópýridín. Bæði lyfin geta valdið lágbryggingi og/eða hjartabilun hjá sjúklingum, þar sem ekki hefur tekist að ná fullri stjórn á hjartastarfsemi, vegna samanlagðra áhrifa á samdráttarkraft hjartavöðvans. Samhliða notkun getur dregið úr viðbragðssvörun semjuhluta sjálfvirka taugakerfisins sem verður við óhóflega útlæga æðavíkkun.

Blóðþrýstingslækkandi lyf (ACE-hemlar, angíótensín-II-blokkar, þvagræsilyf, alfa-blokkar við hvaða ábendingu sem er, blóðþrýstingslækkandi lyf sem verka á miðtaugakerfið, reserpín, o.s.frv.)

Við gjöf samhliða beta-blokkum geta lyf sem lækka slagæðabrygging orsakað eða aukið lágbrygging, og þá einkum réttstöðulágbrygging. Að því er varðar *blóðþrýstingslækkandi lyf sem verka á miðtaugakerfið* geta beta-blokkar valdið frekari aukningu á hábryggingi sem kemur aftur fram eftir að notkun klónidíns er hætt snögglega og því skal hætta notkun própranolóls nokkrum dögum áður en hætt er að nota klónidín.

Önnur lyf en hjarta- og æðalyf

Barksterar

Ungbörn með blóðæðaæxli geta verið í aukinni hættu ef þau hafa fengið eða fá samhliða meðferð með barksterum því nýrnahettubæling getur leitt til taps á kortisólandsvari og aukið hættu á blóðsykurslækkun. Þetta gildir einnig þegar börn eru á brjósti hjá mæðrum sem fá meðferð með barksterum ef um er að ræða háa skammta eða langvarandi meðferð (sjá blóðsykurslækkun í kafla 4.4).

Lyf sem valda réttstöðulágþrýstingi

Lyf sem valda réttstöðulágþrýstingi (nítátaafleiður, fosfódiesterasta-hemlar af gerð 5, þríhringja þunglyndislyf, geðrofslyf, lyf sem örva dópamínviðtaka, levódópa, amifostín, baklófen...) geta aukið verkun beta-blokka. Leita skal álits hjartalæknis.

Ensímörvar

Blóðþéttni própranolóls getur lækkað við gjöf samhliða ensímvirkjum á borð við rífampicín eða fenóbarbital.

Blóðsykurslækkandi lyf

Allir beta-blokkar geta falið ákveðin einkenni blóðsykurslækkunar: hjartsláttarónot og hraðtakt. Gæta ber varúðar við notkun própranolóls samhliða blóðsykurslækkandi meðferð hjá sykursjúkum þar sem það getur framlengt blóðsykurslækkandi svörun við insúlíni. Í slíkum tilvikum ber að upplýsa umönnunaraðila og auka eftirlit með blóðsykursþéttni, einkum við upphaf meðferðar.

Blóðfitulækkandi lyf

Gjöf kólestryamíns eða kolestípóls samhliða própranolóli leiddi til allt að 50% lækkunar á þéttni própranolóls.

Halógeneruð svæfinga- og deyfingalyf

Slík lyf geta bælt samdráttarhæfni hjartavöðvans og mótvægisviðbrögð í æðum þegar þau eru gefin með própranolóli. Nota má beta-örvandi lyf til að vinna gegn beta-blokkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Á ekki við.

Brjóstgjöf

Mæður með barn á brjósti: sjá kafla 4.4 og kafla 4.5.

Frjósemi

Þótt greint hafi verið frá afturkræfum áhrifum á frjósemi hjá fullorðnum karl- og kvenkyns rottum sem fengu háa skammta af própranolóli sýndi rannsóknin sem gerð var á ungum dýrum engin áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Í klínískum rannsóknum á meðferð við ört vaxandi blóðæðaæxlum hjá ungbörnum voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá ungbörnum sem fengu meðferð með HEMANGIOL svefnraskanir (16,7%), versnun öndunarfærasýkingar, á borð við berkjubólgu og berkjungabólgu ásamt hósta og sóttitha, niðurgangur (16,5%) og uppköst (11,5%).

Á heimsvísu tengdust aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt (compassionate use) og í birtu efni blóðsykurslækkun (og tengdum meintilvikum eins og flogum af völdum blóðsykurslækkunar) og versnun öndunarfærasýkinga ásamt andnað.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu eru talðar upp aukaverkanir sem greint var frá, óháð skammti og tímalengd meðferðar, í þremur klínískum rannsóknum með þátttöku 435 sjúklinga sem fengu meðferð með 1 mg/kg/dag eða 3 mg/kg/dag af HEMANGIOL í að hámarki 6 mánuði.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Vegna stærðar gagnagrunnsins úr klínískum rannsóknum eru ekki talðar upp aukaverkanir sem eru mjög sjaldgæfar og sem koma örsjaldan fyrir.

Innan hvers líffæraflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Berkjubólga	Berkjungabólga		
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst		
Geðræn vandamál	Svefnröskun	Æsingur Martraðir Pírringur		
Taugakerfi		Svefnhöfði		Flog vegna blóðsykurslækkunar
Hjarta			Gáttasleglarof	Hægtaktur
Æðar		Kaldir útlímir		Lágþrýstingur Æðaprenging Æðakrampaheilkenni (Raynaud's fyrirbæri)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Berkjukrampi		
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst	Hægðatregða Kviðverkir		
Húð og undirhúð		Hörundsroði Húðbólga á bleiusvæði	Ofsakláði Hárlos	Sóralík
Rannsóknaniðurstöður		Blóðþrýstingslækkun	Blóðsykurslækkun Lækkun hjartsláttartíðni Daufkyrningafæð	Kyrningahrap Kalíumhækkun í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Að því er varðar sýkingar í neðri öndunarvegum, á borð við berkjubólgu og berkjungabólgu, hefur orðið vart við versnun einkenna (þ.m.t. berkjukrampa) hjá sjúklingum á meðferð með HEMANGIOL, vegna berkjuþrengjandi áhrifa própranolóls. Þessi áhrif leiddu mjög sjaldan til þess að meðferð væri hætt fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4).

Svefnraskanir fólust í svefnleysi, lélegum svefngæðum og svefnsækni. Aðrar aukaverkanir á taugakerfi sáust aðallega snemma á meðferðartímanum.

Oft var greint frá niðurgangi og hann tengdist ekki alltaf smitsjúkdómi í meltingarvegi. Niðurgangstilvik virtust háð skömmtum á bilinu 1 til 3 mg/kg/dag. Ekkert tilvikanna var alvarlegt og leiddi til þess að meðferð væri hætt.

Aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi sem greint var frá í klínískum rannsóknum voru einkennalaugar. Á því fjögurra klukkustunda tímabili sem fylgst var með hjarta- og æðakerfinu á þeim dögum sem skammtahækkun fór fram sást lækkuð hjartsláttartíðni (um u.þ.b. 7 slög á mínútu) og lækkaður slagbilsþrýstingur (um innan við 3 mmHg) eftir lyfjagjöf. Eitt tilvik annarrar gráðu gáttasleglarofs hjá sjúklingi með undirliggjandi truflun á leiðni leiddi til þess að meðferð var endanlega hætt. Greint hefur verið frá einstaka tilviki hægtakts og lágþrýstings með einkennum.

Blóðsykurslækkun sem kom fram í klínískum rannsóknum var einkennalaus. Við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt og í birtu efni hefur nokkrum sinnum verið greint frá blóðsykurslækkun ásamt flogum sem tengjast henni, einkum á föstudímabilum þegar sjúklingur var með annan sjúkdóm samtímis (sjá kafla 4.4).

Meðferð samhliða altækum barksterum getur aukið hættuna á blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.5).

Í birtu efni hefur verið greint frá kalíumhækkun í blóði hjá fáeinum sjúklingum með stór, fleiðruð blóðæðaæxli (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Eiturverkanir beta-blokka felast í auknum meðferðaráhrifum:

- Hjartaeinkenni við væga til miðlungs alvarlega eitrun eru hægari hjartsláttur og lágþrýstingur. Gáttasleglarof, tafir á leiðni innan slegla og hjartabilun með bjúg getur komið fyrir við alvarlegri eitrun.
- Berkjukrampi getur komið fyrir, einkum hjá sjúklingum með astma.
- Blóðsykur getur lækkað og einkenni blóðsykurslækkunar (skjálfti, hraðtaktur) geta dulist vegna annarra klínískra áhrifa eiturverkana beta-blokka.

Própranolól er afar fituleysanlegt og getur komist yfir blóðheilapröskuldinn og valdið flogum.

Stuðningur og meðferð:

Setja ber sjúklinginn í hjartasírita og fylgjast með lífsmörkum, andlegu ástandi og blóðsykri. Gefa skal vökva í bláæð við lágþrýstingi og atrópín við hægtakti. Íhuga skal að gefa glúkagon og síðan katekólamin ef sjúklingurinn svarar ekki nægjanlega vökvagjöf í æð. Nota má ísópróteneról og amínófýllín við berkjukrampa.

5 LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beta-blokkar, óblandaðir, ósérhæfðir, ATC-flokkur: C07AA05.

Verkunarháttur

Hugsanlegir verkunarhættir própranolóls við ört vaxandi blóðæðaæxlum hjá ungbörnum, sem lýst hefur verið í birtu efni, geta verið verið margvíslegir en allir nátengdir:

- staðbundin verkun á blóðflæði (æðaþrenging sem er hefðbundin afleiðing beta-adrenvirkrar blokkunar og flæðisminnkun í blóðæðaæxlum hjá ungbörnum);

- hamlandi verkun á æðamyndun (dregur úr fjölgun æðapelsfrumna, æðanýmyndun og myndun æðapípla og seytingu matrix metallópróteinasa 9);
- framköllun á stýrðum frumudauða innanþekjufrumna háræða;
- fækkun bæði á boðleiðum VEGF (æðapelsvaxtarþáttur) og bFGF (grunnvaxtarþáttur trefjakímfrumna) og minnkun á æðanýmyndun/frumufjölgun í kjölfarið.

Lyfhrif

Própranolól er beta-blokkur sem einkennist af þremur lyfjafræðilegum eiginleikum:

- það hefur ekki sérhæfða beta-1 beta-blokkandi verkun á hjarta;
- það verkar gegn hjartsláttartruflunum;
- það er laust við hlutaörvandi verkun (eða eigin adrenvirkni (intrinsic sympathomimetic activity (ISA))).

Verkun og öryggi hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á verkun própranolóls hjá ungbörnum (á aldrinum 5 vikna til 5 mánaða við upphaf meðferðar) með ört vaxandi blóðæðaæxli sem krefjast altækra meðferðar í slembiráðaðri, fjölsetra, fjölskammta, 2. og 3. stigs lykilrannsókn með aðlögunarsvigrúmi (adaptive) með samanburði við lyfleysu þar sem markmiðið var að bera saman fjórar mismunandi meðferðaráætlanir með própranolóli (1 eða 3 mg/kg/dag í 3 eða 6 mánuði) við lyfleysu (tvíblind).

Fjögur hundruð fimmtíu og sex (456) þátttakendur fengu meðferð (401 própranolól í skammtinum 1 eða 3 mg/kg/dag í 3 eða 6 mánuði; 55 lyfleysu), meðferðin fól í sér 3 vikna skammtastillingartímabil. Hjá sjúklingunum (71,3% kvenkyns; 37% á aldrinum 35-90 daga og 63% á aldrinum 91-150 daga) var markblóðæðaæxlið á höfði í 70% tilvika og meirihluti blóðæðaæxlanna hjá ungbörnunum voru staðbundin (89%).

Skilgreining á vel heppnaðri meðferð var alger eða nærri alger hjöðnun á markæxlinu, samkvæmt blindu, miðlægu og sjálfstæðu mati á ljósmyndum eftir 24 vikur, þegar meðferð hafði ekki verið hætt fyrir tímann.

Meðferðaráætlun með 3 mg/kg/dag í sex mánuði (sem varð fyrir valinu þegar 2. stigs hluta rannsóknarinnar lauk) leiddi til 60,4% árangurs samanborið við 3,6% árangur í lyfleysuarminum (p -gildi < 0,0001). Undirhópar eftir aldri (35-90 dagar/91-150 dagar), kyni og staðsetningu blóðæðaæxlis (höfuð/likami) sýndu ekki mismunandi svörun við própranolóli. Batamerki á blóðæðaæxlinu sáust eftir 5 vikna meðferð með própranolóli hjá 88% sjúklinga. Endurtaka þurfti meðferð hjá 11,4% sjúklinga eftir að meðferð hafði verið hætt.

Af siðferðilegum ástæðum sem tengjast notkun lyfleysu var ekki unnt að sýna fram á verkun hjá sjúklingum með afar áhættusöm blóðæðaæxli. Vísbendingar um verkun própranolóls hjá sjúklingum með afar áhættusöm blóðæðaæxli liggja fyrir bæði í birtu efni og eftir notkun HEMANGIOL skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt.

Aftursýn rannsókn hefur leitt í ljós að minnihluti sjúklinga (12%) hefur þurft að fá endurtekna, altæka meðferð. Í tilvikum þegar meðferð var hafin á ný fékkst fullnægjandi svörun hjá miklum meirihluta sjúklinga.

5.2 Lyfjahvörf

Fullorðnir

Frásög og dreifing

Eftir að própranolól er tekið inn frásogast það nánast fullkomlega. Hins vegar undirgengst það víðtæk umbrot við fyrstu umferð í lifur og að meðaltali berast einungis um 25% af própranolóli inn í blóðrásina. Hámarkspéttni í plasma kemur fram u.þ.b. 1 til 4 klst. eftir að skammtur er tekinn inn. Gjöf próteinríkrar fæðu eykur aðgengi própranolóls um u.þ.b. 50% en breytir ekki tímanum fram að hámarkspéttni.

Própranolól er umbrotsefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp), sem er flutningsprótein sem miðlar útflæði í þörmum. Hins vegar benda rannsóknir til þess að P-gp sé ekki skammtatakmarkandi fyrir frásog própranolóls í þörmum á því skammtabili sem er venjulega notað við meðferð.

Um það bil 90% af própranolóli í blóðrásinni er bundið plasmapróteinum (albúmini og alfa-1-sýru glýkópróteini). Dreifingarrúmmál própranolóls er u.þ.b. 4 l/kg. Própranolól kemst yfir blóð-heilaþröskuldinn og fylgju og dreifist í brjóstamjól.

Umbrot og brotthvarf

Própranolól umbrotnar eftir þremur aðalleiðum: með arómatískri hýdroxýltengingu (aðallega 4-hýdroxýltengingu), N-afalkýlsviptingu með frekari hliðarkeðjuoxun í kjölfarið og beinni glúkúrontengingu. Hlutfallslegur þáttur leiðanna hverrar fyrir sig í heildarumbrotum er 42%, 41% og 17%, talið í sömu röð, en með umtalsverðum breytileika milli einstaklinga. Fjögur helstu lokaumbrotsefnin eru própranolólglukúroníð, naptýloxýmjólkursýra og glúkúronsýra og sulfattengingar 4-hýdroxý própranolóls. Rannsóknir *in vitro* bentu til þess að CYP2D6 (arómatísk hýdroxýltenging), CYP1A2 (keðjuoxun) og í minni mæli CYP2C19 eigi þátt í umbrotum própranolóls.

Hjá heilbrigðum einstaklingum varð ekki vart við neinn mismun milli einstaklinga með víðtæk umbrot og lítil umbrot með tilliti til úthreinsunar eða helmingunartíma brotthvarfs eftir inntöku lyfsins. Helmingunartími própranolóls í plasma er á bilinu 3 til 6 klst. Innan við 1% af skammti skilst út sem óbreytt lyf í þvagi.

Börn

Lyfjahlvörf eftir endurtekna gjöf HEMANGIOL, 3 mg/kg/dag skipt í tvo skammta til inntöku, hafa verið rannsökuð hjá 19 ungbörnum á aldrinum 35 til 150 daga við upphaf meðferðar. Mat á lyfjahlvörfum fór fram við jafnvægi, eftir meðferð í 1 til 3 mánuði.

Própranolól frásogaðist hratt og hámarkspéttni í plasma kom venjulega fram 2 klst. eftir gjöf og samsvarandi meðalgildi var um 79 ng/ml óháð aldri ungbarnsins.

Sýnileg úthreinsun eftir inntöku lyfsins var að meðaltali 2,71 l/klst./kg hjá ungbörnum á aldrinum 65-120 daga og 3,27 l/klst./kg hjá ungbörnum á aldrinum 181-240 daga. Eftir leiðréttingu miðað við líkamspýngd reyndust helstu lyfjahlvorfabreytur fyrir própranolól (á borð við úthreinsun úr plasma) sem mældar hafa verið hjá ungbörnum svipaðar og greint hefur verið frá hjá fullorðnum. Mæling var gerð á magni 4-hýdroxý-própranolól umbrotsefnisins og útsetning fyrir því í plasma reyndist vera innan við 7% af útsetningu fyrir móðurlyfinu.

Meðan á þessari lyfjahlvarfarannsókn stóð, þar sem þátttakendur voru m.a. ungbörn með blóðæðaæxli sem ógnar starfshæfni, blóðæðaæxli þannig staðsett á líkamanum að það skilur gjarnan eftir sig varanlegt ör eða afmyndun, stórt blóðæðaæxli í andliti, minna blóðæðaæxli á sýnilegum stöðum, alvarlegt, fleiðrað blóðæðaæxli eða leggjað blóðæðaæxli, var verkun einnig rannsökuð sem auka matsfarsenda. Meðferð með própranolóli olli hröðum bata (innan 7-14 daga) hjá öllum sjúklingum og hjöðnun markæxlisins sást hjá 36,4% sjúklinga að 3 mánuðum liðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá dýrum, eftir bráða skömmtun, er própranolól talið vera lyf með miðlungsmiklar eiturverkanir og 50% drápsskammtur (LD50) eftir inntöku er u.þ.b. 600 mg/kg. Helstu áhrif sem greint hefur verið frá eftir endurtekna gjöf própranolóls hjá bæði fullorðnum og ungum rottum voru þau að tímabundið dró úr líkamspýng og þýngdaraukningu í tengslum við tímabundna lækkun á líffæraþýngd. Þessi áhrif gengu alveg til baka þegar meðferð var hætt.

Í rannsóknum á lyfjagjöf í fæðu þar sem mýs og rottur fengu meðferð með própranolól hýdróklóríði í allt að 18 mánuði í skömmtum sem námu allt að 150 mg/kg/dag komu ekki fram neinar vísbendingar um lyfjatengda æxlismyndun.

Þótt sumar upplýsingar hafi verið tvíræðar, þegar miðað er við fyrirliggjandi heildarupplýsingar úr rannsóknum *in vitro* og *in vivo*, er unnt að álykta að própranolól hafi ekki eiturverkanir á erfðaeefni.

Hjá fullorðnum kvenrottum er própranolól sem er gefið í leg eða um leggöng öflugt lyf gegn hreiðrun þegar skammturinn er ≥ 4 mg á hvert dýr, en þau áhrif eru afturkræf. Hjá fullorðnum karlrottum leiddi endurtekin gjöf própranolóls í háum skömmtum ($\geq 7,5$ mg/kg) til vefjafræðilegra meinsemda í eistum, eistnalyppum og sáðblöðrum, dró úr hreyfanleika sæðisfrumna, þéttni sæðisfrumna og plasmáþéttni testósteróns og jók umtalsvert frávik á höfði og svipu (hala) sæðisfrumna. Þessi áhrif gengu yfirleitt algerlega til baka eftir að meðferð var hætt. Svipaðar niðurstöður fengust eftir gjöf própranolóls í eistu og við notkun í *in vitro* líkönum. Í rannsókninni sem gerð var á ungum dýrum sem fengu meðferð á öllu þroskaskeiði sínu, sem samsvarar ungbarns-, barns- og unglingsaldri, varð hins vegar ekki vart neinna áhrifa á frjósemi karl- og kvendýra (sjá kafla 4.6).

Hugsanleg áhrif própranolóls á þroska hjá ungum rottum voru metin eftir daglega inntöku lyfsins frá 4. degi eftir got til 21. dags eftir got í skömmtum sem námu 0, 10, 20 eða 40 mg/kg/dag. Dauðsfalla með óþekktum en þó ólíklegum tengslum við meðferð varð vart við notkun 40 mg/kg/dag og út frá því eru skaðleysismörk (NOAEL) fyrir eiturvekanir á ung dýr talin vera 20 mg/kg/dag. Að því er varðar þroska æxlunarfæra, vöxt og taugakerfisþroska varð ekki vart við nein própranolól-tengd áhrif eða marktækar niðurstöður er varða eiturvekanir við notkun 40 mg/kg/dag, sem samsvarar því að öryggismörk séu 1,2 hjá kvendýrum og 2,9 hjá karldýrum, miðað við meðalútsetningu fyrir própranolóli á 21. degi eftir got.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

- Hýdroxýetýlsellulósi.
- Natriúmsakkarín.
- Jarðarberjabragðefni (inniheldur própýlenglýkól).
- Vanillubragðefni (inniheldur própýlenglýkól).
- Sítrónusýrueinhýdrat.
- Hreinsað vatn.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Fyrir opnun: 3 ár.

Eftir fyrstu opnun: 2 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Gleymið flöskuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Gleymið flöskuna og inntökusprautuna saman í ytri umbúðum milli hvernar notkunar.

6.5 Gerð íláts og innihald

120 ml af lausn, í gulbrúnni glerflösku af gerð III með tappa úr eðlisléttu pólýetýleni inni í stútnum og barnaöruggu skrúfloki úr pólýprópýleni, ásamt meðfylgjandi inntökusprautu úr pólýprópýleni sem er kvörðuð í mg af própranolólbasa.

Pakkningastærðir: Askja sem inniheldur 1 flösku og 1 inntökusprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7 MARKAÐSLEYFISHAFI

PIERRE FABE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frakkland

8 MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/919/001

9 DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. janúar 2019

10 DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**
Markaðsleyfishafa ber að útvega leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila fyrir þá ábendingu sem lögð er til og ávísendur afhenda. Leiðbeiningunum skal beint að öllum umönnunaraðilum sem búist er við að útbúi og gefi börnum HEMANGIOL. Leiðbeiningunum er ætlað að gera fólki meðvitaðra um

mikilvæga hættu á blóðsykurslækkun og berkjukrampa eftir að HEMANGIOL er tekið og gefa leiðbeiningar um hvernig á að fylgjast með/bregðast við þeirri hættu. Leiðbeiningunum er einnig ætlað að gefa umönnunaraðilum fyrirmæli um að standa rétt að fæðugjöf hjá börnunum meðan á meðferð stendur til að forðast hættu á alvarlegri blóðsykurslækkun.

Markaðsleyfishafa ber að leita samþykkis viðkomandi yfirvalda á innihaldi og framsetningu leiðbeininga fyrir umönnunaraðila, ásamt áætlun um miðlun þeirra, áður en þeim er dreift. Leiðbeiningarnar fyrir umönnunaraðila verða að vera fáanlegar til dreifingar áður en nýja ábendingin er kynnt til sögunnar (meðferð við ört vaxandi blóðæðaæxlum hjá ungbörnum) í aðildarríkinu.

Í leiðbeiningunum fyrir umönnunaraðila sem meðhöndla börn með HEMANGIOL eiga eftirfarandi öryggisþættir m.a. að koma fram:

- Upplýsingar um hættuna á blóðsykurslækkun sem gildir stöðugt út allt meðferðartímabilið.
- Upplýsingar um sjúkdóma sem ekki má gefa HEMANGIOL við.
- Upplýsingar um rétt verklag við að útbúa og gefa lyfið, þ.m.t.:
 - Ráðleggingar um hvernig á að standa að fæðugjöf hjá börnum meðan á meðferð stendur.
 - Upplýsingar um hvernig á að greina og bregðast við einkennum um blóðsykurslækkun meðan á meðferð með HEMANGIOL stendur.
(*fyrstu einkenni* eins og fölv, þreyta, svitamyndun, skjálfti, hjartsláttarónot, kvíði, svengd, erfiðleikar með að vakna; *meiriháttar einkenni* eins og óhóflegur svefn, erfiðleikar við að fá svörun, lítil fæðuneysla, lækkun líkamshita, krampar, stutt öndunarhlé, meðvitundarleysi).
 - Upplýsingar um hvernig á að greina og bregðast við einkennum um berkjukrampa meðan á meðferð með HEMANGIOL stendur: hósti ásamt hraðri öndun eða öndunarörðugleikum og/eða blísturshljóðum við öndun, með eða án bláma á húð.
 - Fyrirmæli um hvenær á að hætta að gefa HEMANGIOL og að hafa skuli samband við heilbrigðisstarfsfólk:
 - Ef einkenni blóðsykurslækkunar koma fram við meðferðina (gefa skal barninu sætan drykk án tafar ef það er með meðvitund),
 - ef einkenni berkjukrampa koma fram,
 - ef um sýkingartilfelli er að ræða eða einhverjar aðrar aðstæður sem auka þörfina á glúkósa (kvef, streita) eða auka líkur á fastandi ástandi (t.d. léleg fæðuinntaka, sýking, uppköst).
 - Fyrirmæli um hvernig á að útbúa lausn með HEMANGIOL.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
PAPPAASKJA / FLÖSKUR

1. HEITI LYFS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, mixtúra, lausn.
própranolól.

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 4,28 mg af própranolól hýdróklóríði sem samsvarar 3,75 mg af própranolóli.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni með þekkta verkun: própýlenglýkól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn.

1 flaska með 120 ml og 1 inntökusprauta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notið með inntökusprautunni sem er kvörðuð í mg af própranolóli og fylgir með í pakkningunni. Ekki má nota neinn annað mælibúnað.

Ekki má hrista flöskuna fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Eftir fyrstu opnun á að nota lyfið innan 2 mánaða.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Gleymið flöskuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Gleymið flöskuna og inntökusprautuna í ytri umbúðum milli hvernar notkunar.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

PIERRE FABE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/919/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

HEMANGIOL

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, mixtúra, lausn própranolól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um HEMANGIOL og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota HEMANGIOL
3. Hvernig nota á HEMANGIOL
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á HEMANGIOL
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1 Upplýsingar um HEMANGIOL og við hverju það er notað

Upplýsingar um HEMANGIOL

Heiti lyfsins er HEMANGIOL. Virka innihaldsefnið er própranolól. Própranolól tilheyrir lyfjaflokki sem kallast beta-blokkar.

Við hverju það er notað

Lyfið er notað til meðferðar við sjúkdómi sem kallast blóðæðaæxli. Blóðæðaæxli er samsafn af aukaæðum sem hafa myndað hnúð í eða undir húðinni. Blóðæðaæxli getur verið grunn- eða djúplægt. Það er stundum kallað „jarðarberjablettur“ því yfirborð blóðæðaæxlis líkist svolítið jarðarberi. Meðferð með HEMANGIOL er hafin hjá ungbörnum á aldrinum 5 vikna til 5 mánaða þegar:

- staðsetning og/eða útbreiðsla meinsemdanna ógnar lífi eða starfshæfni (getur skaðað lífsnauðsynleg líffæri eða skynfæri á borð við sjón eða heyrn);
- blóðæðaæxlið er fleiðrað (þ.e.a.s. með opnu sári sem grær ekki) og sársaukafullt og/eða einföld sármeðferðarúræði gagnast ekki;
- hætta er á varanlegum örum eða lýtum.

2 Áður en byrjað er að nota HEMANGIOL

Ekki má nota HEMANGIOL

Ef barnið:

- er fyrirburi og leiðréttur aldur þess er ekki orðinn 5 vikur (leiðréttur aldur er aldur fyrirburans ef hann hefði fæðst á ásettum degi).
- er með ofnæmi fyrir própranolóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið útbrot, kláði eða mæði.
- er með astma eða sögu um öndunarörðugleika.
- er með hægán hjartslátt miðað við aldur. Ef vafi leikur á því skal leita ráða hjá læknum.
- er með hjartasjúkdóm (á borð við hjartsláttartruflanir og hjartabilun).
- er með mjög lágan blóðþrýsting.

- er með blóðrásartruflanir sem valda dofa og fölvu á tām og fingrum.
- hefur tilhneigingu til blóðsykurslækkunar.
- er með háan blóðþrýsting af völdum æxlis í nýrnaheittum. Slík æxli kallast krómfiklaæxli.

Ef móðir er með barnið á brjósti og notar lyf sem má alls ekki nota samhliða HEMANGIOL (sjá „Ef móðir er með barnið á brjósti“ og „Notkun annarra lyfja samhliða HEMANGIOL“) **má ekki gefa** barninu lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækinn vita áður en barnið fær HEMANGIOL:

- ef barnið er með sjúkdóma í lifur eða nýrum. Ekki er ráðlagt að nota lyfið ef lifrar- eða nýrnastarfsemi er skert.
- ef barnið hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð af hvaða orsökum sem er (t.d. lyfjaofnæmi eða fæðuofnæmi o.s.frv.). Ofnæmisviðbrögð geta m.a. verið útbrot, kláði eða mæði.
- ef barnið er með psoriasis (húðsjúkdómur sem veldur rauðum, þurrum skellum af þykknaðri húð) þar sem lyfið getur valdið versnun einkenna sjúkdómsins.
- ef barnið er með sykursýki. Þegar um slíkt er að ræða á að gera tíðari mælingar á blóðsykri hjá barninu.
- ef barnið er með PHACE-heilkenni (sjúkdómur þar sem saman fara blóðæðaæxli og frábrigði í æðum, þ.m.t. í heilaæðum) þar sem lyfið getur aukið hættu á heilablóðfalli.

Mikilvæg einkenni sem á að vera vakandi fyrir eftir að HEMANGIOL er gefið

Hætta á blóðsykurslækkun

Lyfið getur dulið viðvörunareinkenni um blóðsykurslækkun (einnig kallað blóðsykursfall). Það getur einnig valdið því að blóðsykurslækkun ágerist hjá börnum, sérstaklega á fastandi tímabili (t.d. þegar um lélega fæðuinntöku, samhliða sýkingar eða uppköst er að ræða) eða þegar meiri þörf er á glúkósa (kvef, streita, sýkingar) eða ef um ofskömmtnun er að ræða. Þessi einkenni geta verið:

- Minni háttar: fölvu, þreyta, svitamyndun, skjálfti, hjartsláttarónot, kvíði, svengd, erfiðleikar með að vakna.
- Meiri háttar: óhóflegur svefn, erfiðleikar við að sýna svörun, lítil fæðuneysla, lækkun líkamshita, krampar (flog), stutt öndunarhlé, meðvitundarleysi.

Hættan á blóðsykurslækkun er stöðugt í gildi út allt meðferðartímabilið.

Til að forðast hættu á blóðsykurslækkun ætti að gefa HEMANGIOL meðan á fæðugjöf stendur eða strax eftir hana og forðast að gefa síðasta skammtinn nálægt svefntíma (sjá kafla 3). Barnið verður að nærast nóg og reglulega meðan á meðferð stendur. Ef barnið borðar ekki nóg, fær annan sjúkdóm eða er með uppköst er ráðlagt að sleppa skammtinum. **EKKI MÁ GEFA BARNINU HEMANGIOL FYRR EN ÞAÐ ER FARIÐ AÐ NÆRAST EÐLILEGA Á NÝ.**

Ef barnið fær einkenni blóðsykurslækkunar meðan það er á meðferð með HEMANGIOL skal stöðva meðferðina og hringja tafarlaust í lækni eða fara beint á sjúkrahús. Ef barnið er með meðvitund á að gefa því vökva sem inniheldur sykur.

Hætta á berkjukrampa

Stöðva skal meðferðina og hafa tafarlaust samband við lækni ef fram koma eftirfarandi einkenni sem benda til berkjukrampa (tímabundin þrenging á berkjum sem leiðir til öndunarörðugleika) eftir að barninu er gefið HEMANGIOL: hósti, hröð öndun, öndunarörðugleikar, blísturshljóð við öndun, hvort sem því fylgir húðblámi eður ei.

Stöðvið meðferðina og hafið tafarlaust samband við lækni ef barnið fær einkenni sem líkjast kvefi ásamt öndunarörðugleikum og/eða blísturshljóðum við öndun á meðan það tekur HEMANGIOL.

Hætta á lágþrýstingi og hægtakti (hægum hjartslætti)

HEMANGIOL getur lækkað blóðþrýsting (lágþrýstingur) og hjartsláttartíðni (hægur hjartsláttur). Þess vegna verður fylgst náið með klínísku ástandi og hjartsláttartíðni hjá barninu í 2 klukkustundir eftir fyrsta skammtinn eða eftir skammtahækkun. Síðan mun lækinn skoða barnið með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur.

Stöðvið meðferðina og hafið tafarlaust samband við lækni ef barnið fær einhver einkenni eins og þreytu, kulda, fölva, bláleita húð eða ef það liður yfir barnið á meðan það tekur HEMANGIOL.

Hætta á kalíumhækkun í blóði

HEMANGIOL getur valdið kalíumhækkun í blóði. Ef um er að ræða stórt og fleiðrað blóðæðaæxli ber að mæla kalíum í blóði barnsins.

Ef barnið þarf að gangast undir svæfingu

Látið lækinn vita að barnið taki HEMANGIOL. Ástæðan fyrir því er að barnið getur fengið lágan blóðþrýsting ef því eru gefin tiltekin svæfingar- og deyfingarlyf meðan það tekur þetta lyf (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða HEMANGIOL“). Nauðsynlegt gæti verið að hætta notkun HEMANGIOL í að minnsta kosti 48 klst. áður en svæfing fer fram.

Ef móðir er með barnið á brjósti

- Segja þarf læknum frá því áður en þetta lyf er gefið.
- Ekki má gefa barninu lyfið ef móðirin tekur lyf sem má alls ekki nota samhliða HEMANGIOL (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða HEMANGIOL“).

Notkun annarra lyfja samhliða HEMANGIOL

- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð handa barninu. Ástæða þess er að HEMANGIOL getur breytt verkun annarra lyfja og sum lyf geta haft áhrif á verkun HEMANGIOL.
- Ef móðir er með barnið á brjósti er þar að auki mikilvægt að láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita hvaða lyf hún tekur, þar sem þau geta borist í brjóstamjólkina og haft áhrif á meðferð barnsins. Læknirinn mun ráðleggja móðurinni hvort hún þurfi að gera hlé á brjóstagjöf eður ei.

Sérstaklega er mikilvægt að kona sem er með barn á brjósti láti lækinn eða lyfjafræðinginn vita ef hún eða barnið notar:

- Lyf við sykursýki.
- Lyf við sjúkdómum í hjarta- og æðakerfinu á borð við hjartsláttartruflanir, brjóstverk eða hjartaöng, háan blóðþrýsting eða hjartabilun.
- Lyf til meðferðar við kvíða og þunglyndi og einnig við alvarlegri geðröskunum og flogaveiki.
- Lyf til meðferðar við berklum.
- Lyf til meðferðar við verkjum og bólgu.
- Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu.
- Svæfingar- og deyfingarlyf.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

HEMANGIOL inniheldur natríum og própýlenglýkól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,08 mg af própýlenglýkóli/kg/sólarhring. Leitið ráðlegginga hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en þetta lyf er gefið ef ungbarnið er yngra en 4 vikna, sér í lagi ef ungbarnið fær önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða alkóhól.

3 Hvernig nota á HEMANGIOL

Læknir sem er sérfræðingur í sjúkdómsgreiningu, meðferð og umsjón með blóðæðaæxlum hjá ungbörnum hefur séð um að hefja meðferðina hjá barninu.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Aðstandendur sem gefa barninu lyfið mega aldrei breyta skammtinum sjálfir. Nauðsynlegt er að læknirinn sjái um allar skammtahækkningar eða aðlagningar skammtsins að líkamsþyngd barnsins.

Skammtur

- Skammtastærðin byggist á líkamsþyngd barnsins og fer eftir töflunni hér fyrir neðan:

Vikur (sólarhringsskammtur)	Skammtur til inntöku	Tímasetning skammta til inntöku
Fyrsta vika (1 mg/kg/sólarhring)	0,5 mg/kg	- Einn skammtur að morgni - Einn skammtur síðdegis - Að lágmarki 9 klukkustundir verða að líða á milli skammta
Önnur vika (2 mg/kg/sólarhring)	1 mg/kg	
Þriðja vika og áfram (3 mg/kg/sólarhring)	1,5 mg/kg	

- Ef nauðsyn krefur má blanda lyfinu við örlitla ungbarnamjólk eða eplasafa og/eða appelsínusafa sem hæfir aldri barnsins og gefa barninu lyfið þannig með pela. Ekki má blanda lyfinu út í fullan pela af mjólk eða ávaxtasafa.
Fyrir börn sem vega allt að 5 kg má blanda skammtinum út í eina teskeið af mjólk (u.þ.b. 5 ml).
Fyrir börn sem vega meira en 5 kg má blanda skammtinum út í eina matskeið af mjólk eða ávaxtasafa (u.þ.b. 15 ml).
Notið blönduna innan 2 klukkustunda eftir að hún er útbúin.

Hvernig gefa á barninu HEMANGIOL

- Hemangiol er til inntöku.
- Gefa skal lyfið meðan á fæðugjöf stendur eða beint eftir hana.
- Ávallt skal mæla skammtinn með inntökusprautunni sem fylgir með flöskunni.
- Gefið HEMANGIOL beint í munn barnsins með inntökusprautunni sem fylgir með flöskunni.
- Gefið barninu næringu reglulega til að forðast langvarandi föstu.
- Ef barnið getur ekki borðað eða er með uppköst er ráðlagt að sleppa skammtinum.
- Ef barnið skyrpir skammtinum eða ef óljóst er hvort það hafi tekið inn allt lyfið má ekki gefa annan skammt heldur skal einfaldlega bíða þar til tími er kominn til að gefa næsta skammt.
- Sami einstaklingur verður að gefa HEMANGIOL og sjá um fæðugjöfina til að forðast hættu á blóðsykurslækkun. Ef mismunandi einstaklingar eiga í hlut skiptir höfuðmáli að upplýsingamiðlun milli þeirra sé góð til að tryggja öryggi barnsins.

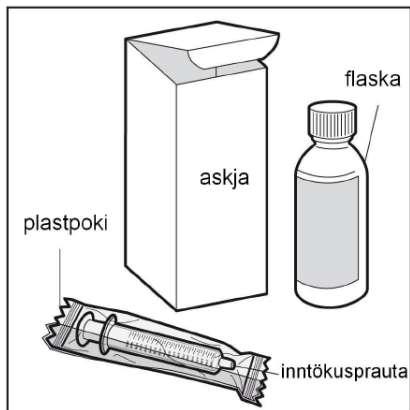
Notkunarleiðbeiningar:

- 1. skref. Takið innihaldið úr öskjunni**

Askjan inniheldur eftirfarandi hluti sem nota þarf til að gefa lyfið:

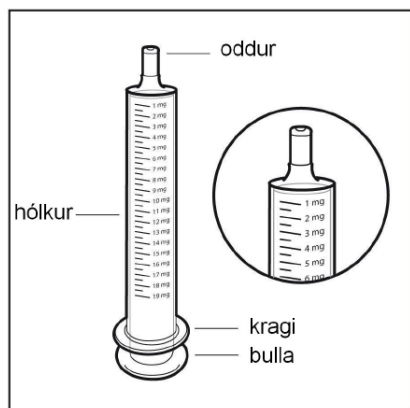
- Glerflösku sem inniheldur 120 ml af própíranólól mixtúru, lausn.
- Inntökusprautu sem er kvörðuð í mg og fylgir með þessu lyfi.

Takið flöskuna og inntökusprautuna úr öskjunni og sprautuna úr plastpokanum.



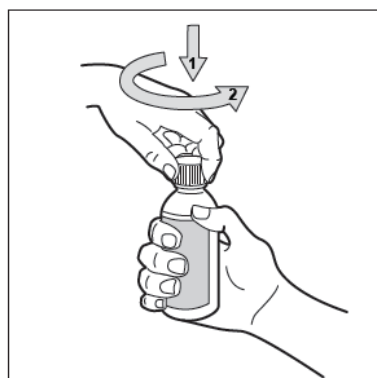
- **2. skref. Athugið skammtinn**

Athuga ber hversu stórum skammti af HEMANGIOL lækirinn ávísaði í milligrömmum (mg). Finnið þá tölu á inntökusprautunni.



- **3. skref. Opnið flöskuna**

Flaskan er með barnaöryggisloki. Flöskuna á að opna á eftirfarandi hátt: Þrýstið plastlokinu niður og snúið því rangsælis um leið (til vinstri). Ekki má hrísta flöskuna fyrir notkun.

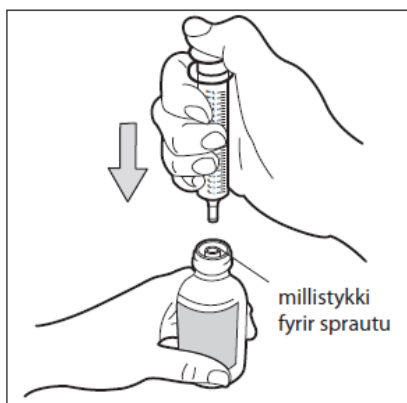


- **4. skref. Stingið sprautunni í flöskuna**

Stingið oddi inntökusprautunnar í flöskuna, sem á að snúa þannig að stúturinn vísi upp, og þrýstið bullunni alla leið niður.

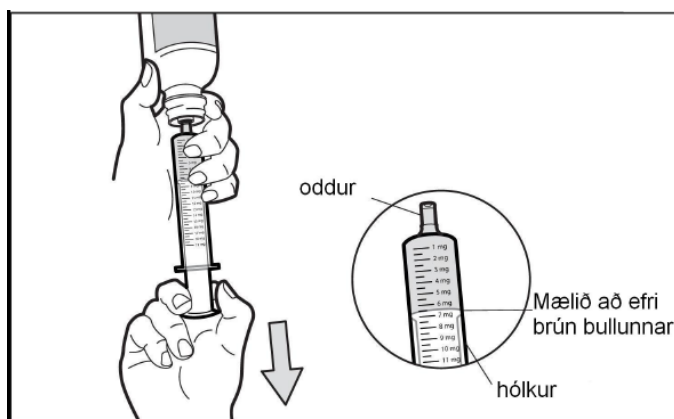
Ekki má fjarlægja millistykkið fyrir sprautuna innan úr flöskustútum.

Notið eingöngu inntökusprautuna sem fylgir með lyfinu til að mæla og gefa skammtinn. Hvorki má nota skeið né neinn annan skömmtunarbúnað.



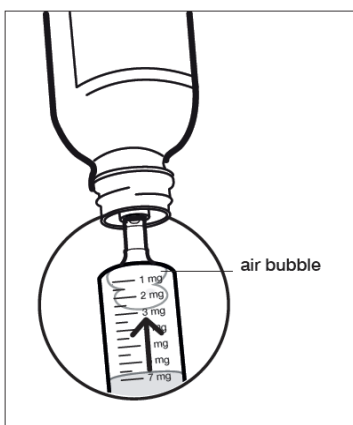
- **5. skref: Dragið skammtinn upp**

Eftir að sprautunni hefur verið komið fyrir á að hvolfa flöskunni. Dragið bullu sprautunnar upp að þeim milligrammafjölda sem nota þarf.



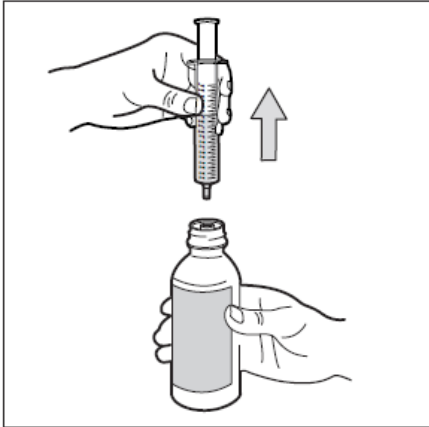
- **6. skref: Athugið hvort einhverjar loftbólur séu til staðar**

Ef loftbólur sjást í sprautunni á að halda sprautunni þannig að oddurinn vísi upp, þrýstið þvínæst bullunni nægilega langt upp til að þrýsta algerlega út öllum stórum loftbólum og leiðréttið síðan með því að draga hana aftur á skammtinn sem lækinn ávísar.



- **7. skref. Fjarlægjið sprautuna úr flöskunni**

Snúið flöskunni við þannig að stúturinn vísi upp og fjarlægjið sprautuna í heilu lagi úr flöskunni. Gætið þess að þrýsta bullunni ekki inn þegar þetta er gert.



- **8. skref. Lokið flöskunni**

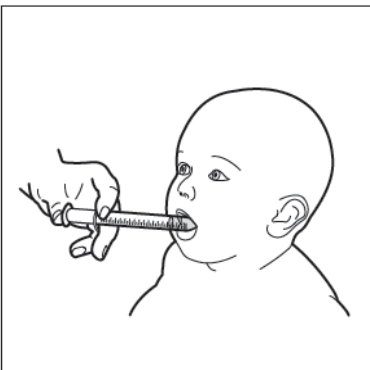
Skrúfið plastlokið aftur á flöskuna með því að snúa því réttisælis (til hægri).



- **9. skref. Gefið barninu HEMANGIOL**

Stingið sprautunni inn í munn barnsins og komið henni þannig fyrir að hún vísi að innanverðri kinninni.

Þá er komið að því að dæla HEMANGIOL hægt og rólega úr sprautunni beint í munn barnsins. Ekki má leggja barnið niður strax eftir lyfjagjöfina.

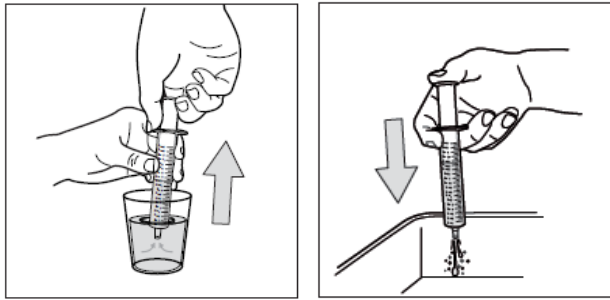


- **10. skref: Þrifið sprautuna**

Ekki má taka sprautuna sundur. Skolið tömu sprautuna eftir hverja notkun í glasi af hreinu vatni:

- 1– Fyllið glas af hreinu vatni.
- 2 – Dragið vatn upp í sprautuna með bullunni.
- 3 – Dælið vatninu í vaskinn.

4 – Endurtakið þetta hreinsunarferli þrisvar sinnum.



Ekki má nota sápu eða alkóhólefnablöndur til hreinsunar. Þurrkið af ytra byrði sprautunnar. Ekki má setja sprautuna í sæfingarbúnað eða uppþvottavél. Geymið flöskuna og sprautuna saman í öskjunni fram að næstu notkun á öruggum stað þar sem barnið hvorki nær til né sér. Fargið sprautunni þegar flaskan er orðin tóm.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef barninu hefur verið gefinn stærri skammtur af HEMANGIOL en mælt er fyrir um skal tafarlaust leita ráða hjá læknum.

Ef gleymist að nota HEMANGIOL

Sleppa skal skammtinum sem gleymdist, ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Halda skal meðferð áfram með venjulegri tíðni: gefa einn skammt á morgnana og annan seint síðdegis.

Ef hætt er að nota HEMANGIOL

Hætta má að nota HEMANGIOL án nokkurs undirbúnings þegar meðferð er lokið, samkvæmt fyrirmælum læknis.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Fylgjast ber með mikilvægum viðvörunareinkennum um hugsanlegar aukaverkanir, t.d. lágur blóðþrýstingur, hægur hjartsláttur, lágt mæligildi blóðsykurs og berkjukrampi (erfiðleikar við öndun), eftir að HEMANGIOL er gefið. Leitið upplýsinga í kafla 2 hér í fylgiseðlinum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Berkjubólga.
- Svefnraskanir (svefnleysi, léleg svefngæði og erfiðleikar með að vakna).
- Niðurgangur og uppköst.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Berkjukrampi (öndunarörðugleikar).
- Berkjungabólga (bólga í litlum berkjum með öndunarörðugleikum og blísturshljóðum í brjóstkaða og meðfylgjandi hósta og sótthita).
- Lækkaður blóðþrýstingur.
- Minnkuð matarlyst.
- Æsingur, martraðir, pirringur

- Svefnhöfði.
- Kaldir útlímir.
- Hægðatregða, kviðverkir.
- Hörundsroði (rauð húð),
- Bleiútbrot.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Truflanir á leiðni í hjarta eða hjartsláttartruflanir (hægur eða óreglulegur hjartsláttur).
- Ofsakláði (ofnæmisviðbrögð í húð), hárlos.
- Lækkun mæligildi blóðsykurs.
- Fækkun hvítra blóðkorna.

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Krampar (flog) sem tengjast blóðsykurslækkun (óeðlilega lágrí þéttni sykurs í blóði).
- Hægtaktur (óeðlilega hægur hjartsláttur).
- Lágur blóðþrýstingur.
- Mjög lág mæligildi hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum.
- Blóðrásartruflanir sem valda dofa og fölva á tām og fingrum.
- Hækkað mæligildi kalíums í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5 Hvernig geyma á HEMANGIOL

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á flöskunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Gleymið flöskuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymið flöskuna og inntökusprautuna í ytri umbúðum milli hvernar notkunar. Má ekki frjósa. Eftir fyrstu opnun á að nota lyfið innan 2 mánaða.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6 Pakkningar og aðrar upplýsingar

HEMANGIOL inniheldur

- Virka innihaldsefnið er própranolól. Hver ml inniheldur 4,28 mg af própranolól hýdróklóríði sem samsvarar 3,75 mg af própranolóli.
- Önnur innihaldsefni eru hýdroxýetýlsellulósi, natríumsakkarín, jarðarberjabragðefni (inniheldur própýlenglýkól), vanillubragðefni (inniheldur própýlenglýkól), sítrónusýrueinhýdrat, hreinsað vatn. Nánari upplýsingar má finna í kafla 2, „HEMANGIOL inniheldur natríum og própýlenglýkól“.

Lýsing á útliti HEMANGIOL og pakkningastærðir

- HEMANGIOL ert tær, litlaus til örlítið gul mixtúra, lausn, með ávaxtailmi.
- Það er afgreitt í 120 ml gulbrúnni glerflösku með barnaöruggu skrúfloki. Askja með 1 flösku.
- Inntökusprauta úr pólýprópýleni, sem er kvörðuð í mg af própranolóli, fylgir með hverri flösku.

Markaðsleyfishafi

PIERRE FABE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 LAVAU

FRAKKLAND

Framleiðandi

FARMEA

10 Rue Bouché Thomas

ZAC Sud d'Orgemont

49000 ANGERS

FRAKKLAND

Eða

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée

45500 GIEN

FRAKKLAND

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.