

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solução oral

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 4,28 mg de cloridrato de propranolol equivalente a 3,75 mg de propranolol base.

Excipiente com efeito conhecido:

1 ml de solução contém

Propilenoglicol

2,60 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Solução transparente, incolor a ligeiramente amarelada, com um odor frutado.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O HEMANGIOL é indicado no tratamento do hemangioma infantil proliferativo que requer terapêutica sistémica:

- Hemangioma potencialmente fatal ou comprometedor da função vital;
- Hemangioma ulcerado com dor e/ou ausência de resposta a medidas elementares de cuidado de feridas;
- Hemangioma com risco de cicatrizes permanentes ou desfiguração.

A sua toma destina-se a ser iniciada em lactentes com idades compreendidas entre as 5 semanas e os 5 meses de vida (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com o HEMANGIOL deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico, tratamento e controlo do hemangioma infantil, num ambiente clínico controlado, no qual estejam disponíveis instalações adequadas para o tratamento de reações adversas, incluindo aquelas que requerem medidas urgentes.

Posologia

A posologia é expressa em propranolol base.

A dose inicial recomendada é de 1 mg/kg/dia, dividida em duas doses separadas de 0,5 mg/kg. É recomendado aumentar a dose até à dose terapêutica, sob vigilância médica, conforme indicado de seguida: 1 mg/kg/dia durante 1 semana, seguido por 2 mg/kg/dia durante 1 semana e, por último, 3 mg/kg/dia como dose de manutenção.

A dose terapêutica corresponde a 3 mg/kg/dia e destina-se a ser administrada em 2 doses separadas de 1,5 mg/kg, uma de manhã e outra no final da tarde, com um intervalo temporal mínimo de 9 horas entre as duas tomas. O HEMANGIOL destina-se a ser administrado durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos para evitar o risco de hipoglicemia.

Se a criança não estiver a ser alimentada o suficiente ou no caso de vomitar, recomenda-se que a dose seja omitida.

Se a criança cuspir uma dose ou não tomar todo o medicamento, não deve ser administrada outra dose até à dose seguinte programada.

Durante a fase de titulação, cada aumento da dose deve ser controlado e monitorizado por um médico nas mesmas condições que a administração da dose inicial. Decorrida a fase de titulação, a dose será reajustada pelo médico, em função das alterações de peso da criança.

A monitorização clínica da patologia da criança e o reajuste da dose necessitam de ser realizados pelo menos mensalmente.

Duração do tratamento:

O HEMANGIOL deve ser administrado durante um período de 6 meses.

A suspensão do tratamento não requer uma redução progressiva da dose.

Na minoria dos doentes que demonstrem uma recidiva dos sintomas após a interrupção do tratamento, este pode ser reiniciado nas mesmas condições, com uma resposta satisfatória.

População pediátrica

Na ausência de dados relativos à eficácia e segurança clínicas, o HEMANGIOL não deve ser utilizado em lactentes com idade inferior a 5 semanas.

Não existem dados relativos à eficácia e segurança clínicas nos estudos clínicos realizados com o HEMANGIOL, que recomendem o início da sua toma em lactentes e crianças com idade superior a 5 meses.

Lactentes com compromisso hepático ou renal

Na ausência de dados, não é recomendada a administração do medicamento a lactentes com compromisso hepático ou renal (ver secção 4.4).

Modo de administração

Via oral.

O HEMANGIOL deve ser administrado diretamente na boca da criança, com a ajuda de uma seringa graduada para administração oral, calibrada em mg de propranolol base e fornecida com o frasco da solução oral (ver instruções de utilização na secção 3 do folheto informativo do doente).

O frasco não deve ser agitado antes da utilização.

Se necessário, o medicamento pode ser diluído numa pequena quantidade de leite do bebé ou de sumo de maçã e/ou laranja adequado à idade. O medicamento não deve ser colocado no biberão cheio.

A mistura pode ser realizada utilizando uma colher de chá (cerca de 5 ml) de leite, para crianças com peso até 5 kg, ou uma colher de sopa (cerca de 15 ml) de leite ou sumo de fruta, para crianças com peso superior a 5 kg, administrada no biberão do bebé. A mistura deve ser utilizada no prazo de 2 horas.

O HEMANGIOL e a alimentação devem ser administrados pela mesma pessoa, para evitar o risco de hipoglicemia. No caso do envolvimento de diferentes pessoas, é essencial uma boa comunicação para garantir a segurança da criança.

4.3 Contraindicações

- Lactentes prematuros, nos quais a idade corrigida de 5 semanas ainda não tenha sido atingida (a idade corrigida é calculada subtraindo o número de semanas de prematuridade à idade real);
- Lactentes, durante a amamentação, caso a mãe esteja a ser tratada com medicamentos que sejam contraindicados com o propranolol;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Asma ou antecedentes de broncospasmo;
- Bloqueios auriculoventriculares de segundo ou terceiro grau;

- Síndrome do nódulo sinusal (incluindo bloqueio sinoauricular);
- Bradicardia inferior aos seguintes limites:

Idade	0 a 3 meses	3 a 6 meses	6 a 12 meses
Frequência cardíaca (batimentos/min.)	100	90	80

- Tensão arterial baixa inferior aos seguintes limites:

Idade	0 a 3 meses	3 a 6 meses	6 a 12 meses
Tensão arterial (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Choque cardiogénico;
- Insuficiência cardíaca não controlada pelo tratamento;
- Angina de Prinzmetal;
- Perturbações graves da circulação arterial periférica (fenómeno de Raynaud);
- Lactentes com predisposição para hipoglicemia;
- Feocromocitoma.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Início do tratamento

Antes do início da terapêutica com o propranolol, é necessário proceder a uma despistagem dos riscos associados à utilização do propranolol. Deve ser analisada a história clínica e realizado um exame clínico integral, incluindo frequência cardíaca e auscultação cardiopulmonar.

No caso de suspeita de anomalia cardíaca, deve obter-se aconselhamento especializado antes do início do tratamento, para determinar qualquer contraindicação subjacente.

No caso de anomalia broncopulmonar aguda, o início do tratamento deve ser adiado.

Hipoglicemia

O propranolol previne a resposta das catecolaminas endógenas na correção da hipoglicemia. Mascara os sinais adrenérgicos de aviso de hipoglicemia, particularmente a taquicardia, os tremores, a ansiedade e a fome. Pode agravar a hipoglicemia nas crianças, sobretudo durante períodos de jejum (por exemplo, baixa ingestão de alimentos, infeção, vômitos), quando a necessidade de glicose aumenta (constipação, stress, infeções), ou no caso de sobredosagem.

Os episódios hipoglicémicos associados à toma de propranolol podem assumir excepcionalmente a forma de convulsões e/ou coma.

No caso de ocorrência de sinais clínicos de hipoglicemia, é necessário garantir que a criança bebe uma solução líquida açucarada e que o tratamento é temporariamente suspenso. É necessária uma monitorização adequada da criança até ao desaparecimento dos sintomas.

Os médicos prescritores devem informar os prestadores de cuidados/pais sobre o risco de hipoglicemia grave que permanece igualmente proeminente durante toda a duração do tratamento e realçar a necessidade de respeitar a dose recomendada (ver secção 4.2).

Os prestadores de cuidados devem receber orientação sobre como reconhecer os sinais clínicos de hipoglicemia de forma a:

- tratar imediatamente a hipoglicemia e prevenir situações de risco de vida,
- contactar um médico ou dirigir-se diretamente ao hospital,
- suspender o tratamento.

Nas crianças com diabetes, a monitorização da glicose no sangue deve ser mais frequente e acompanhada pelo endocrinologista.

Doenças respiratórias

Na eventualidade de uma infeção do trato respiratório inferior associada a dispneia e sibilos, o tratamento deve ser temporariamente interrompido. É possível administrar agonistas beta 2 e

corticosteroides inalados. A readministração do propranolol pode ser considerada depois da criança recuperar na totalidade; no caso de recorrência, o tratamento deve ser suspenso de forma permanente. No caso de ocorrência de broncospasmo isolado, o tratamento tem de ser suspenso de forma permanente.

Perturbações cardiovasculares

Devido à sua ação farmacológica, o propranolol pode causar ou agravar uma bradicardia ou anomalias da tensão arterial. A bradicardia deve ser diagnosticada se a frequência cardíaca diminuir até 30 bpm desde o nível basal. A bradicardia é definida abaixo dos seguintes limites:

Idade	0-3 meses	3-6 meses	6-12 meses
Frequência cardíaca (batimentos/min.)	100	90	80

Após a primeira ingestão e a cada aumento de dose, é necessário realizar uma monitorização clínica, incluindo da tensão arterial e da frequência cardíaca, pelo menos, a cada hora, durante 2 horas no mínimo. No caso de bradicardia sintomática ou de bradicardia inferior a 80 bpm, deve obter-se aconselhamento especializado.

No caso de bradicardia ou hipotensão grave e/ou sintomática, que ocorra em qualquer altura do tratamento, o mesmo deve ser suspenso e deve obter-se aconselhamento especializado.

Insuficiência cardíaca

A estimulação simpática pode ser um componente vital que suporta a função circulatória nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva, sendo que a sua inibição por bloqueio beta pode precipitar uma insuficiência mais grave. Em crianças com insuficiência cardíaca, o tratamento deve ser acompanhado pelo cardiologista.

Síndrome de PHACE

Existem dados de segurança disponíveis, muito limitados, relativamente ao propranolol nos doentes com síndrome de PHACE.

O propranolol pode aumentar o risco de AVC nos doentes com síndrome de PHACE com anomalias vasculares cerebrais graves, ao diminuir a tensão arterial e ao atenuar o fluxo através de vasos obstruídos, estreitos ou com estenose.

Os lactentes com hemangioma infantil facial de grandes dimensões devem ser cuidadosamente investigados quanto à ocorrência de uma potencial arteriopatia associada à síndrome de PHACE, através de angiografia por ressonância magnética da cabeça e do pescoço e de imagiologia cardíaca que inclua o arco aórtico, antes de se considerar a administração da terapêutica com propranolol. Deve obter-se aconselhamento especializado.

Aleitamento

O propranolol passa para o leite materno. Consequentemente, as mães que se encontrem a fazer tratamento com propranolol e que estejam a amamentar o lactente devem informar o seu profissional de saúde.

Insuficiência hepática ou renal

O propranolol é metabolizado no fígado e é excretado pelos rins. Na ausência de dados em crianças, o propranolol não é recomendado no caso de compromisso renal ou hepático (ver secção 4.2).

Hipersensibilidade

Em doentes com probabilidade de sofrerem reações anafiláticas graves, independentemente da origem, sobretudo com agentes de contraste iodados, o tratamento com bloqueadores beta pode levar a um agravamento da reação e resistência ao seu tratamento com adrenalina nas doses normais. A relação benefício-risco do medicamento deve ser avaliada em crianças que estão em risco de anafilaxia.

Anestesia geral

Os bloqueadores beta resultarão numa atenuação da taquicardia reflexa e num aumento do risco de hipotensão. É necessário alertar o anestesista para o facto de o doente estar a ser tratado com bloqueadores beta.

Quando um doente tem uma cirurgia marcada, a terapêutica com bloqueadores beta deve ser suspensa, durante pelo menos 48 horas antes do procedimento cirúrgico.

Hipercaliemia

Foram notificados casos de hipercaliemia em doentes com hemangioma ulcerado de grandes dimensões. Nestes doentes, deve proceder-se a uma monitorização dos eletrólitos.

Psoríase

Foi notificado um agravamento da doença com bloqueadores beta, em doentes que sofrem de psoríase. Por conseguinte, a necessidade de tratamento deve ser cuidadosamente ponderada.

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 2,08 mg de propilenoglicol/kg/dia. Deverá ser tomada precaução em bebés com menos de 4 semanas de idade, especialmente se estão a ser dados ao seu bebé outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.

A administração concomitante com qualquer substrato para a álcool desidrogenase, como o etanol, pode induzir efeitos adversos graves nos recém-nascidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Na ausência de estudos específicos em crianças, as interações medicamentosas com o propranolol são as conhecidas nos adultos. As associações devem considerar as duas situações seguintes (não exclusivas mutuamente):

- lactentes aos quais esteja a ser administrado qualquer outro medicamento, nomeadamente os abaixo indicados.
- lactentes a serem amamentados por mães que estejam a tomar qualquer outro medicamento, nomeadamente os abaixo indicados. Neste caso, deve ser considerada a necessidade de suspender o aleitamento.

É necessária uma vigilância clínica cuidadosa, relativamente a qualquer comprometimento da tolerância ao propranolol.

Utilização concomitante não recomendada

Bloqueadores dos canais do cálcio indutores de bradicardia (diltiazem, verapamilo, bepridilo)

A administração concomitante com propranolol pode causar alterações na automaticidade (bradicardia excessiva, paragem sinusal), distúrbios da condução sinoauricular e auriculoventricular e risco aumentado de arritmias ventriculares (*torsades de pointes*), juntamente com insuficiência cardíaca. Esta associação só deve ser administrada sob apertada monitorização clínica e por ECG, sobretudo no início do tratamento.

Interações que requerem precauções de utilização

Medicamentos cardiovasculares

Antiarrítmicos

- A propafenona tem propriedades inotrópicas negativas e dos bloqueadores beta que podem ser aditivas às propriedades do propranolol.
- O metabolismo do propranolol diminui com a administração concomitante de quinidina, o que leva a um aumento da concentração sanguínea para o dobro ou para o triplo e a graus superiores de bloqueio beta.

- A amiodarona é um agente antiarrítmico com propriedades cronotrópicas negativas que se podem adicionar às observadas com os bloqueadores beta, como o propranolol. É de esperar a ocorrência de distúrbios do automatismo e da condução devido à supressão dos mecanismos simpáticos compensadores.
- O metabolismo da lidocaína intravenosa é inibido com a administração concomitante do propranolol, resultando num aumento de 25% das concentrações de lidocaína. Foi notificada toxicidade da lidocaína (acontecimentos adversos neurológicos e cardíacos) na sequência da administração concomitante de propranolol.

Glicosídeos digitálicos

Tanto os glicosídeos digitálicos como os bloqueadores beta reduzem a condução auriculoventricular e diminuem a frequência cardíaca. A utilização concomitante pode aumentar o risco de bradicardia. Deve obter-se aconselhamento de um cardiologista.

Dihidropiridinas

Devem ser tomadas precauções quando os doentes sob tratamento com um bloqueador beta receberem uma dihidropiridina. Ambos os agentes podem induzir hipotensão e/ou insuficiência cardíaca nos doentes cuja função cardíaca é parcialmente controlada devido aos efeitos inotrópicos aditivos. A utilização concomitante pode reduzir a resposta simpática reflexa envolvida, quando ocorre uma vasodilatação distal excessiva.

Antihipertensores (Inibidores da ECA, antagonistas dos recetores II da angiotensina, diuréticos, bloqueadores alfa, qualquer que seja a indicação, antihipertensores de ação central, reserpina, etc.)

Quando em associação com os bloqueadores beta, os medicamentos que reduzem a tensão arterial podem causar hipotensão ou aumentar a hipotensão, em particular a ortostática. Relativamente aos *antihipertensores de ação central*, os bloqueadores beta podem exacerbar a hipertensão de *rebound*, que pode seguir-se à remoção abrupta da clonidina, e o propranolol deve ser interrompido vários dias antes da descontinuação da clonidina.

Medicamentos não cardiovasculares

Corticosteroides

Os doentes com hemangioma infantil podem apresentar um risco aumentado, se tiverem recebido ou se estiverem a receber de forma concomitante tratamento com corticosteroides, devido à supressão suprarrenal poder resultar na perda da resposta contrarreguladora do cortisol e aumentar o risco de hipoglicemia. Tal aplica-se igualmente quando as crianças são amamentadas por mães tratadas com corticosteroides, no caso de dose elevada ou tratamento prolongado (ver secção 4.4 relativamente à hipoglicemia).

Medicamentos indutores de hipotensão ortostática

Os medicamentos que induzem a hipotensão postural (derivados de nitratos, inibidores de fosfodiesterase de tipo 5, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, agonistas dopaminérgicos, levodopa, amifostina, baclofeno...) podem adicionar os seus efeitos aos dos bloqueadores beta. Deve obter-se aconselhamento de um cardiologista.

Indutores enzimáticos

Os níveis sanguíneos de propranolol podem diminuir com a administração concomitante de indutores enzimáticos, como rifampicina ou fenobarbital.

Agentes hipoglicémicos

Todos os agentes bloqueadores beta podem mascarar determinados sintomas de hipoglicemia: palpitações e taquicardia.

A utilização do propranolol, juntamente com a terapêutica hipoglicémica em doentes diabéticos, deve ser feita com precaução, dado que pode aumentar a resposta hipoglicémica à insulina. Neste caso, deve ser informado o médico assistente e aumentada a monitorização dos níveis de glicémia, sobretudo no início do tratamento.

Medicamentos hipolipemiantes

A administração concomitante da colestiramina ou do colestipol com o propranolol resultou numa diminuição até 50% das concentrações de propranolol.

Agentes anestésicos halogenados

Podem deprimir a contratilidade do miocárdio e a resposta vascular compensadora, quando administrados com o propranolol. Os agentes beta estimulantes podem ser utilizados para contrariar este bloqueio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não relevante.

Amamentação

Mães em período de aleitamento: ver secção 4.4 e secção 4.5.

Fertilidade:

Embora tenham sido notificados na literatura alguns efeitos reversíveis a nível das fertilidades masculina e feminina, em ratos adultos a receberem doses elevadas de propranolol, o estudo realizado em animais jovens não apresentou qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos no hemangioma infantil proliferativo, as reações adversas medicamentosas notificadas com maior frequência no lactente tratado com o HEMANGIOL foram perturbações do sono (16,7%), infeções graves do trato respiratório, como bronquite e bronquiolite associada a tosse e febre, diarreia (16,5%) e vômitos (11,5%).

Globalmente, as reações adversas notificadas no programa de uso compassivo e na literatura incluíram a hipoglicemia (e reação relacionada, como convulsão hipoglicémica) e infeções graves do trato respiratório com dificuldade respiratória.

Lista de reações adversas

A tabela que se segue apresenta as reações adversas, notificadas independentemente da dose e da duração do tratamento, em três estudos clínicos, incluindo 435 doentes tratados com HEMANGIOL, 1 mg/kg/dia ou 3 mg/kg/dia, por um período máximo de tratamento de 6 meses.

A sua frequência é definida de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Devido à dimensão da base de dados de ensaios clínicos, as categorias de reações raras e muito raras não estão representadas.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistemas de órgãos.

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Bronquite	Bronquiolite		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Redução do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbação do sono	Agitação Pesadelos Irritabilidade		
Doenças do sistema nervoso		Sonolência		Crise hipoglicémica
Cardiopatias			Bloqueio AV	Bradycardia
Vasculopatias		Extremidades frias		Hipotensão Vasoconstrição Fenómeno de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo		
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vómitos	Obstipação Dor abdominal		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema Dermatite causada pela fralda	Urticária Alopecia	Dermatite psoriasiforme
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição da tensão arterial	Diminuição da glicémia Diminuição da frequência cardíaca Neutropenia	Agranulocitose Hipercalemia

Descrição das reações adversas selecionadas

Relativamente às infeções do trato respiratório inferior, como bronquite ou bronquiolite, observou-se um agravamento dos sintomas (incluindo broncospasmo) nos doentes tratados com HEMANGIOL, devido ao efeito broncoconstritor do propranolol. Estes efeitos raramente levam a uma suspensão definitiva do tratamento (ver secção 4.4).

As perturbações do sono corresponderam a insónia, má qualidade do sono e hipersónia. Outras doenças do sistema nervoso central foram essencialmente observadas nos períodos iniciais do tratamento.

A diarreia foi notificada com frequência e nem sempre associada a uma doença gastrointestinal infecciosa. A ocorrência de diarreia depende, aparentemente, da dose, entre 1 e 3 mg/kg/dia. Nenhum dos casos foi de intensidade grave ou provocou a suspensão do tratamento.

Os acontecimentos cardiovasculares notificados durante os estudos clínicos foram assintomáticos. No contexto da monitorização cardiovascular de 4 horas, durante os dias de titulação, observou-se uma diminuição da frequência cardíaca (cerca de 7 bpm) e da tensão arterial sistólica (inferior a 3 mmHg), após a administração do fármaco. Um caso de bloqueio auriculoventricular de segundo grau, num doente com patologia subjacente da condução, provocou a suspensão definitiva do tratamento. Existem casos isolados notificados na literatura, de bradicardia sintomática e hipotensão.

A diminuição do nível de açúcar no sangue, observada durante os estudos clínicos, foi assintomática. Contudo, foram notificados diversos casos de hipoglicemia com convulsão hipoglicêmica relacionada, durante o programa de uso compassivo e na literatura, sobretudo em casos de jejum, durante uma doença intercorrente (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com corticosteroides sistémicos pode aumentar o risco de hipoglicemia (ver secção 4.5).

A hipercaliemia foi notificada na literatura em alguns doentes com hemangioma ulcerado de grandes dimensões (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A toxicidade dos bloqueadores beta constitui uma extensão dos seus efeitos terapêuticos:

- Os sintomas cardíacos de intoxicação ligeira a moderada são a diminuição da frequência cardíaca e da hipotensão. Bloqueios auriculoventriculares, atrasos na condução intraventricular e insuficiência cardíaca congestiva podem ocorrer com uma sobredosagem mais grave.
- Os broncospasmos podem desenvolver-se sobretudo nos doentes com asma.
- A hipoglicemia pode desenvolver-se e as manifestações de hipoglicemia (tremores e taquicardia) podem ser mascaradas por outros efeitos clínicos, relacionados com a toxicidade do bloqueador beta.

O propranolol é altamente solúvel em lípidos e consegue atravessar a barreira hematoencefálica e causar convulsões.

Medidas de suporte e tratamento:

O doente deve ser colocado ligado a um monitor cardíaco, monitorizar os sinais vitais, o estado mental e a glicemia. Devem ser administrados fluidos intravenosos para a hipotensão e atropina para a bradicardia. O glucagom e, de seguida, as catecolaminas devem ser considerados, se o doente não responder adequadamente a fluidos intravenosos. O isoproterenol e a aminofilina podem ser utilizados para os broncospasmos.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Bloqueadores beta, Não seletivos cardíacos., código ATC: C07AA05

Mecanismo de ação

Os potenciais mecanismos de ação do propranolol no hemangioma infantil proliferativo descritos na literatura podem incluir diversos mecanismos, todos em estreita relação:

- um efeito hemodinâmico local (vasoconstrição, uma consequência clássica do bloqueio beta-adrenérgico e uma diminuição da perfusão das lesões do hemangioma infantil);
- um efeito antiangiogénico (diminuição da proliferação das células endoteliais vasculares, redução da neovascularização e formação de túbulos vasculares, redução da secreção da Metaloproteinase 9 da Matriz);
- um efeito desencadeante da apoptose nas células endoteliais vasculares;
- uma redução das vias de sinalização de VEGF e bFGF e subsequente angiogénese/proliferação.

Efeitos farmacodinâmicos

O propranolol é um bloqueador beta que se caracteriza por três propriedades farmacológicas:

- a ausência de atividade cardioseletiva bloqueadora beta-1;
- um efeito antiarrítmico;
- falta de atividade agonista parcial (ou atividade simpatomimética intrínseca).

Eficácia e segurança clínicas na população pediátrica

A eficácia do propranolol em lactentes (com idades compreendidas entre as 5 semanas e os 5 meses no início do tratamento) com hemangioma infantil proliferativo que requer terapêutica sistémica foi demonstrada num estudo piloto de fase II/III, randomizado, controlado, multicêntrico, multidosagem e adaptativo, destinado a comparar quatro regimes de propranolol (1 ou 3 mg/kg/dia durante 3 ou 6 meses) com placebo (dupla ocultação).

O tratamento foi administrado a 456 participantes (401 com propranolol numa dose de 1 ou 3 mg/kg/dia durante 3 ou 6 meses; 55 com placebo), incluindo uma fase de titulação de 3 semanas. Os doentes (71,3% do sexo feminino; 37% com idades compreendidas entre os 35 e os 90 dias de vida e 63% com idades compreendidas entre os 91 e os 150 dias de vida) apresentavam um hemangioma alvo na cabeça em 70% e a maioria dos hemangiomas infantis eram localizados (89%).

A eficácia do tratamento foi definida como a resolução completa ou praticamente completa do hemangioma alvo, a qual foi determinada através de avaliações centralizadas independentes, com ocultação, com fotografias na Semana 24, na ausência de suspensão prematura do tratamento.

O regime de 3 mg/kg/dia durante 6 meses (selecionado no final da fase II do estudo) apresentou uma taxa de eficácia de 60,4% *versus* 3,6% no braço do placebo (valor $p < 0,0001$). Os subgrupos, idade (35-90 dias/91-150 dias), género e localização do hemangioma (cabeça/corpo) não identificaram diferenças na resposta ao propranolol. Observou-se uma melhoria do hemangioma às 5 semanas de tratamento com o propranolol, em 88% dos doentes. 11,4% dos doentes necessitaram de repetição do tratamento, após a suspensão do mesmo.

Por motivos éticos relacionados com o uso do placebo, a demonstração da eficácia não foi estabelecida em doentes com hemangioma de alto risco. Tanto na literatura como num programa de uso compassivo específico realizado com o Hemangirol, existe evidência disponível da eficácia do propranolol, em doentes com hemangioma de alto risco.

Com base num estudo retrospectivo, uma minoria de doentes (12%) necessitou de um reinício do tratamento sistémico. Quando o tratamento foi reiniciado, observou-se uma resposta satisfatória numa ampla maioria dos doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Adultos

Absorção e distribuição:

O propranolol é quase totalmente absorvido após a administração oral. Contudo, é submetido a um metabolismo exaustivo de primeira passagem pelo fígado e, em média, apenas cerca de 25% do propranolol chega à circulação sistémica. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem cerca de 1 a 4 horas após uma dose oral. A administração de alimentos ricos em proteínas aumenta a biodisponibilidade do propranolol em cerca de 50%, sem qualquer alteração com o tempo para a concentração máxima.

O propranolol é um substrato para o transportador de efluxo intestinal, a glicoproteína P (P-gp). Contudo, estudos realizados sugerem que a P-gp não é limitadora da dose em termos de absorção intestinal do propranolol no intervalo posológico terapêutico habitual.

Cerca de 90% do propranolol circulante está ligado às proteínas plasmáticas (albumina e glicoproteína ácida alfa-1). O volume de distribuição do propranolol corresponde aproximadamente a 4 l/kg. O propranolol atravessa a barreira hematoencefálica e placentária e passa para o leite materno.

Biotransformação e eliminação:

O propranolol é metabolizado através de três vias principais: hidroxilação aromática (sobretudo 4-hidroxilação), N-desalquilação seguida por oxidação de cadeia lateral adicional e glucuronidação direta. As contribuições percentuais destas vias para o metabolismo total correspondem a 42%, 41% e 17%, respectivamente, mas com variabilidade considerável entre indivíduos. Os quatro metabolitos finais principais são glucuronido de propranolol, ácido naftiloxilático e ácido glucurônico e conjugados de sulfato de 4-hidroxi propranolol. Estudos *in vitro* indicaram que o CYP2D6 (hidroxilação aromática), o CYP1A2 (oxidação em cadeia) e, em menor medida, o CYP2C19, estiveram envolvidos no metabolismo do propranolol.

Em indivíduos saudáveis, não se observou qualquer diferença entre os metabolizadores extensos e os metabolizadores fracos do CYP2D6, em termos de depuração oral ou semivida de eliminação. A semivida plasmática do propranolol varia entre 3 e 6 horas. Menos de 1% de uma dose é excretada na forma inalterada na urina.

População pediátrica

A farmacocinética das administrações repetidas do HEMANGIOL, a 3 mg/kg/dia, administrado em 2 tomas, foi investigada em 19 lactentes com idades compreendidas entre os 35 e os 150 dias de vida, no início do tratamento. A avaliação farmacocinética foi realizada em estado estacionário, após 1 ou 3 meses de tratamento.

O propranolol foi rapidamente absorvido, sendo que a concentração plasmática máxima ocorreu geralmente 2 horas após a administração, com um valor médio correspondente de cerca de 79 ng/ml, independentemente da idade do lactente.

A depuração média oral aparente foi de 2,71 l/h/kg em lactentes com idades compreendidas entre os 65 e os 120 dias de vida e de 3,27 l/h/kg em lactentes com idades compreendidas entre os 181 e os 240 dias de vida. Depois de corrigidos pelo peso corporal, os parâmetros farmacocinéticos principais para o propranolol (tal como, a depuração plasmática), determinados em lactentes, foram semelhantes aos notificados na literatura para adultos.

O metabolito 4-hidroxi-propranolol foi quantificado e a sua exposição plasmática representa menos de 7% da exposição à substância ativa original.

Durante este estudo farmacocinético, que incluiu lactentes com hemangioma potencialmente comprometedor da função vital, hemangioma em determinados locais anatómicos que deixam frequentemente cicatrizes ou deformações permanentes, hemangioma facial de grandes dimensões, hemangioma mais pequeno em áreas expostas, hemangioma gravemente ulcerado e hemangioma pediculado, a eficácia foi também estudada como um critério de avaliação secundário. O tratamento com o propranolol resultou numa melhoria rápida (no prazo de 7 a 14 dias), em todos os doentes, e a resolução do hemangioma alvo foi observado em 36,4% dos doentes, ao fim de 3 meses.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais, após uma dose aguda, o propranolol é considerado um fármaco moderadamente tóxico, com uma DL50 oral de cerca de 600 mg/kg. Os principais efeitos notificados após a administração repetida do propranolol em ratos adultos e jovens incluíram uma diminuição transitória do peso corporal e um aumento do peso corporal associado a uma diminuição transitória do peso dos órgãos. Estes efeitos foram totalmente reversíveis quando o tratamento foi suspenso.

Em estudos de administração ligados à dieta, nos quais ratinhos e ratos foram tratados com cloridrato de propranolol durante um período máximo de 18 meses, com doses até 150 mg/kg/dia, não foi obtida evidência de tumorigénese relacionada com o fármaco.

Embora alguns dados tenham sido ambíguos, é possível concluir, com base nos dados globais disponíveis *in vitro* e *in vivo*, que o propranolol é desprovido de potencial genotóxico.

Em ratos adultos fêmea, o propranolol administrado no útero ou por via intravaginal constitui um potente agente anti-implantação, numa dose ≥ 4 mg por animal, sendo que os efeitos são reversíveis. Em ratos adultos macho, a administração repetida do propranolol em níveis de dose altos ($\geq 7,5$ mg/kg) induziu lesões histopatológicas dos testículos, epidídimo e vesículas seminais, diminuição da mobilidade espermática, concentração das células espermáticas, níveis plasmáticos de testosterona e aumento significativo das anomalias em termos de cabeça e cauda dos espermatozoides. De um modo geral, os efeitos apresentaram uma inversão total após a cessação do tratamento. Obtiveram-se resultados semelhantes após a administração intratesticular do propranolol e utilizando modelos *in vitro*. Contudo, no estudo realizado em animais jovens tratados ao longo de todo o período de desenvolvimento correspondente à primeira infância, infância e adolescência, não se observou qualquer efeito nas fertilidades masculina e feminina (ver secção 4.6).

Os potenciais efeitos do propranolol no desenvolvimento de ratos jovens foram avaliados após a administração oral diária desde o Dia 4 pós-natal (DPN 4) até ao DPN 21, em níveis de dose de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg/dia.

A mortalidade com relação, ainda que improvável, desconhecida com o tratamento foi observada com 40 mg/kg/dia, levando a um efeito NOAEL de 20 mg/kg/dia no caso de toxicidade nos jovens. Em termos de desenvolvimento reprodutor, crescimento e desenvolvimento neurológico, não se observaram efeitos relacionados com o propranolol nem achados toxicologicamente significativos com 40 mg/kg/dia, o que está relacionado com as margens de segurança de 1,2 nas fêmeas e 2,9 nos machos, com base nas exposições médias ao propranolol no DPN 21.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Hidroxietilcelulose
- Sacarina sódica
- Essência de morango (contém propilenoglicol)
- Essência de baunilha (contém propilenoglicol)
- Ácido cítrico monohidratado
- Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura: 3 anos.

Após abertura: 2 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

Conservar o frasco e a seringa de administração oral na embalagem exterior entre cada uso.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

120 ml de solução, num frasco de vidro tipo III de cor âmbar, com um adaptador de polietileno de baixa densidade e uma tampa de rosca de polipropileno, resistente à abertura por crianças, fornecido com uma seringa de administração oral de polipropileno, graduada em mg de propranolol base. Embalagens com 1 frasco e 1 seringa de administração oral.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/919/001

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 abril 2014
Data da última renovação: 15 janeiro 2019

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da AIM fornecerá um guia para o prestador de cuidados para a indicação proposta, que será distribuído pelos médicos prescritores, destinado a todos os prestadores de cuidados que se espera que preparem e administrem o HEMANGIOL a crianças. Este guia para o prestador de cuidados destina-se a aumentar a consciencialização acerca dos importantes riscos de hipoglicemia e broncospasmo, após a toma do HEMANGIOL, e a fornecer orientação sobre como monitorizar/gerir esses riscos.

Destina-se também a ensinar aos prestadores de cuidados a alimentar corretamente as crianças durante o tratamento de modo a evitar o risco de hipoglicemia grave.

O titular da AIM tem de acordar o conteúdo e formato do guia para o prestador de cuidados, juntamente com um plano de comunicação, com a autoridade competente nacional, antes da distribuição do guia para o prestador de cuidados. O guia para o prestador de cuidados tem de estar disponível para distribuição antes do lançamento da nova indicação (tratamento do hemangioma infantil proliferativo) no Estado-Membro.

O guia para os prestadores de cuidados a crianças tratadas com HEMANGIOL deve incluir os seguintes elementos de segurança principais:

- Informações sobre o risco de hipoglicemia que permanece igualmente proeminente durante toda a duração do tratamento.
- Informações sobre as patologias pelas quais o HEMANGIOL não deve ser administrado.
- Informações sobre o procedimento correto da preparação e administração do medicamento, incluindo:
 - Indicações sobre como alimentar crianças durante o tratamento
 - Informações sobre como detetar e gerir qualquer sinal de hipoglicemia durante o tratamento com o HEMANGIOL
(sintomas iniciais como palidez, cansaço, sudação, tremores, palpitações, ansiedade, fome, dificuldade em acordar; sintomas principais como excesso de sono, dificuldade em responder, má alimentação, diminuição da temperatura corporal, convulsões, breves pausas na respiração, perda de consciência).
 - Informações sobre como detetar e gerir qualquer sinal de broncospasmo durante o tratamento com HEMANGIOL: tosse associada a uma respiração rápida ou difícil, e/ou sibilos, com ou sem tom azulado da pele.
 - Instruções sobre quando descontinuar a administração do HEMANGIOL, e contactar um profissional de saúde:
 - Se ocorrerem sinais e sintomas de hipoglicemia durante o tratamento (deve administrar uma bebida contendo açúcar se a criança estiver consciente),
 - Se ocorrerem sinais e sintomas de broncospasmo,
 - Caso sejam identificados episódios de infeções ou qualquer outra situação que aumente a necessidade de glicose (constipação, stress) ou propicie ao doente um período de jejum (por exemplo, baixa ingestão de alimentos, infeção, vómitos).
- Instruções sobre como preparar a solução com o HEMANGIOL

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CAIXA DE CARTÃO/FRASCOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solução oral
propranolol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 4,28 mg de cloridrato de propranolol equivalente a 3,75 mg de propranolol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipiente com efeito conhecido: propilenoglicol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral.

1 frasco de 120 ml e 1 seringa de administração oral.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilizar com a seringa de administração oral, graduada em mg de propranolol, incluída na embalagem. Não utilize qualquer outro dispositivo de medição.

Não agite o frasco antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP. {MM/AAAA}

Após a primeira abertura, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 2 meses.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Conservar o frasco e a seringa de administração oral na embalagem exterior entre cada uso.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/919/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

hemangiol

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

HEMANGIOL 3,75 mg/ml solução oral propranolol

Leia com atenção todo este folheto antes de a criança começar a receber este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que a criança.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é HEMANGIOL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de a criança receber HEMANGIOL
3. Como administrar HEMANGIOL à sua criança
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar HEMANGIOL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1 O que é HEMANGIOL e para que é utilizado

O que é HEMANGIOL

O nome do seu medicamento é HEMANGIOL. A substância ativa é o propranolol.

O propranolol pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como bloqueadores beta.

Para que é utilizado

Este medicamento é utilizado para o tratamento de uma doença chamada hemangioma. Um hemangioma é um conjunto de vasos sanguíneos extra que formaram um nódulo na pele ou sob a pele. O hemangioma pode ser superficial ou profundo. É por vezes chamado de “angioma em morango” porque a superfície de um hemangioma se assemelha ligeiramente a um morango. O Hemangiol é iniciado em lactentes com idades compreendidas entre as 5 semanas e os 5 meses, quando:

- a localização e/ou a extensão das lesões são potencialmente fatais ou comprometedoras da função (podem afetar órgãos vitais ou os sentidos, como a visão ou a audição);
- o hemangioma se apresenta ulcerado (ou seja, com uma ferida na pele que não cicatriza) e com dor e/ou não responde a medidas básicas de cuidado de feridas;
- existe um risco de cicatrizes permanentes ou desfiguração.

2 O que precisa de saber antes de a criança receber HEMANGIOL

Não administre HEMANGIOL

Se a sua criança:

- nasceu prematuramente e não atingiu a idade corrigida de 5 semanas (sendo a idade corrigida a idade que um bebé prematuro teria se tivesse nascido na data prevista).

- tem alergia ao propranolol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode incluir uma erupção da pele, comichão ou falta de ar.
- tem asma ou antecedentes de dificuldade respiratória;
- tem uma frequência cardíaca lenta para a sua idade. Consulte o seu médico em caso de dúvidas.
- tem um problema de coração (como perturbações do ritmo cardíaco e insuficiência cardíaca);
- tem uma tensão arterial muito baixa;
- tem problemas de circulação que causam dormência e palidez nos dedos das mãos e nos dedos dos pés;
- tem predisposição para níveis baixos de açúcar no sangue;
- tem uma tensão arterial alta causada por um tumor na glândula suprarrenal. Esta doença é conhecida por “feocromocitoma”.

Se está a amamentar a criança e se estiver a tomar medicamentos que não podem ser utilizados ao mesmo tempo que o HEMANGIOL (consulte as secções “Se estiver a amamentar a criança” e “Outros medicamentos e HEMANGIOL”), **não administre** este medicamento à criança.

Advertências e precauções

Antes de a criança receber HEMANGIOL, informe o seu médico:

- se a criança tem problemas com o fígado ou os rins. Este medicamento não será recomendado no caso de insuficiência do fígado ou rins;
- se a criança alguma vez teve uma reação alérgica seja qual for a sua origem (por exemplo, a medicamentos ou alimentos, etc). Uma reação alérgica pode incluir uma erupção da pele, comichão ou falta de ar;
- se a criança tem psoríase (uma doença da pele que produz placas vermelhas e secas, de pele mais espessa), dado que este medicamento pode agravar os sintomas desta patologia;
- se a criança tem diabetes: neste caso, o nível de açúcar no sangue da criança deve ser medido com mais frequência;
- se a criança tem uma síndrome PHACE (uma patologia que combina hemangioma e anomalias vasculares, incluindo vasos sanguíneos cerebrais), na medida em que este medicamento pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral.

Sinais importantes a procurar após a administração do HEMANGIOL

Riscos de hipoglicemia

Este medicamento pode ocultar os sinais de aviso de hipoglicemia (também conhecida como nível baixo de açúcar no sangue). Este medicamento pode também agravar a hipoglicemia em crianças, sobretudo durante períodos de jejum (por exemplo, baixa ingestão de alimentos, infeção concomitante, vómitos), quando a necessidade de glicose aumenta (constipação, stress, infeções), ou em caso de sobredosagem. Estes sinais podem ser:

- secundários: palidez, cansaço, sudação, tremores, palpitações, ansiedade, fome, dificuldade em acordar.
- principais: sono em excesso, dificuldade em responder, má alimentação, diminuição da temperatura corporal, convulsões (crises), breves pausas na respiração, perda de consciência.

O risco de hipoglicemia permanece proeminente durante toda a duração do tratamento.

Para evitar riscos de hipoglicemia, deve administrar HEMANGIOL durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos e evitar administrar a última dose perto da hora de deitar a criança (ver secção 3). A criança deve ser alimentada o suficiente e regularmente durante o

tratamento. Se a criança não estiver a comer o suficiente, desenvolver uma outra doença ou estiver a vomitar, recomenda-se que a dose seja omitida. NÃO ADMINISTRE HEMANGIOL À CRIANÇA ENQUANTO NÃO FOR ALIMENTADA DE NOVO CORRETAMENTE.

Se a criança apresentar quaisquer sinais de hipoglicemia durante a toma de HEMANGIOL, pare o tratamento e telefone de imediato para um médico ou dirija-se imediatamente ao hospital. Se a criança estiver consciente, forneça-lhe uma bebida líquida contendo açúcar.

Risco de broncospasmo

Pare o tratamento e contacte de imediato um médico se, depois de administrar HEMANGIOL à criança, observar os seguintes sintomas sugestivos de um broncospasmo (restrição temporária dos brônquios que causa dificuldade respiratória): tosse, respiração rápida ou difícil ou sibilos, associados ou não a pele com coloração azulada.

Pare o tratamento e contacte de imediato um médico se a criança apresentar sintomas semelhantes a uma constipação associados a dificuldade em respirar e/ou sibilos durante a toma de HEMANGIOL.

Risco de hipotensão e bradicardia (frequência cardíaca baixa)

O HEMANGIOL pode diminuir a tensão arterial (hipotensão) e a frequência cardíaca (bradicardia). É por este motivo que a criança deve ser mantida sob monitorização clínica e da frequência cardíaca apertada durante 2 horas após a primeira dose ou em cada aumento da dose. O exame clínico da criança será, de seguida, realizado regularmente durante o tratamento.

Pare o tratamento e contacte de imediato um médico se a criança apresentar sinais como cansaço, frio, palidez, pele com coloração azulada ou sofrer de desmaios durante a toma de HEMANGIOL.

Risco de hipercalemia

O HEMANGIOL pode aumentar o nível de potássio no sangue (hipercaliemia). No caso de hemangioma ulcerado, deve ser medido o nível de potássio no sangue da criança.

Se a criança tiver de ser submetida a uma anestesia geral

Informe o seu médico que a criança está a tomar HEMANGIOL. A criança pode ficar com a tensão arterial baixa se receber determinados anestésicos durante a toma deste medicamento (consulte a secção “Outros medicamentos e HEMANGIOL”). É possível que o HEMANGIOL tenha de ser suspenso pelo menos 48h antes da anestesia.

Se estiver a amamentar a criança

- Informe o seu médico antes de administrar este medicamento;
- Não administre o HEMANGIOL à criança se estiver a tomar medicamentos que não podem ser utilizados ao mesmo tempo que o HEMANGIOL (consulte a secção “Outros medicamentos e HEMANGIOL”).

Outros medicamentos e HEMANGIOL

- Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a administrar, tiver administrado recentemente, ou se vier a administrar outros medicamentos à criança. O HEMANGIOL pode alterar o modo de funcionamento de outros medicamentos, assim como alguns medicamentos podem afetar o seu modo de funcionamento.
- Além disso, se estiver a amamentar a criança, é importante que informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro dos medicamentos que toma, dado que estes podem passar para o leite materno e podem interferir com o tratamento da criança. O seu médico indicará se é necessário interromper a amamentação ou não.

Em particular, no caso de estar a amamentar, informe o seu médico ou farmacêutico se toma ou se a criança está a tomar:

- medicamentos para a diabetes;
- medicamentos para problemas do coração e dos vasos sanguíneos, como batimentos cardíacos irregulares, dor torácica ou angina de peito, tensão arterial alta ou insuficiência cardíaca;
- medicamentos para o tratamento da ansiedade e depressão, de problemas de saúde mental mais graves e da epilepsia;
- medicamentos para o tratamento da tuberculose;
- medicamentos para o tratamento da dor e da inflamação;
- medicamentos utilizados para diminuir os lípidos no sangue;
- medicamentos utilizados para anestesia.

Em caso de dúvidas adicionais, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Hemangiol contém sódio e propilenoglicol

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 2,08 mg de propilenoglicol/kg/dia. Se o seu bebé tem menos de 4 semanas de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de administrar este medicamento, especialmente se estão a ser dados ao seu bebé outros medicamentos que contenham propilenoglicol ou álcool.

3 Como administrar HEMANGIOL à sua criança

O tratamento da criança foi iniciado por um médico com experiência no diagnóstico, tratamento e controlo do hemangioma infantil.

Administre este medicamento à criança exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Nunca altere por sua decisão a dose que administra à criança. Qualquer aumento da dose ou qualquer ajuste da dose ao peso do bebé só pode ser efetuado pelo seu médico.

Dose

- A dosagem baseia-se no peso do seu bebé de acordo com o seguinte esquema:

Semanas (dose diária)	Dose por toma	Altura da toma
Primeira semana (1 mg/kg/dia)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• uma de manhã• uma ao final tarde• deixar pelo menos 9 horas de intervalo entre as duas tomas
Segunda semana (2 mg/kg/dia)	1 mg/kg	
Terceira semana e seguintes (3 mg/kg/dia)	1,5 mg/kg	

- Se necessário, pode misturar o medicamento com uma pequena quantidade de leite do bebé ou de sumo de maçã e/ou laranja adequado à idade e administrá-lo ao seu filho num biberão. Não misture o medicamento num biberão cheio de leite ou sumo.

No caso de crianças com peso até 5 kg, pode misturar a dose com uma colher de chá com leite (cerca de 5 ml). No caso de crianças com peso superior a 5 kg, a dose pode ser misturada com uma colher de sopa com leite ou sumo de fruta (cerca de 15 ml). Utilize a mistura no prazo de 2 horas após a preparação.

Como administrar HEMANGIOL à criança

- O Hemangiol é para uso oral.
- O medicamento destina-se a ser administrado durante ou logo após a ingestão de alimentos.
- A dose deve ser sempre medida utilizando a seringa de administração oral fornecida com o frasco.
- Administre HEMANGIOL diretamente na boca da criança com a ajuda da seringa de administração oral, fornecida com o frasco.
- Alimente a criança regularmente para evitar um jejum prolongado.
- Se a criança não estiver a ser alimentada ou no caso de vomitar, recomenda-se que a dose seja omitida.
- Se a criança cuspir uma dose ou se ficar com dúvidas sobre se a criança tomou todo o medicamento, não administre uma outra dose, mas aguarde até à dose seguinte programada.
- HEMANGIOL e os alimentos devem ser dados pela mesma pessoa, para evitar o risco de hipoglicemia. No caso do envolvimento de diferentes pessoas, é essencial uma boa comunicação para garantir a segurança da criança.

Instruções de utilização:

• Etapa 1: Remoção dos componentes da caixa

A caixa de cartão contém os seguintes componentes de que necessitará para administrar o medicamento:

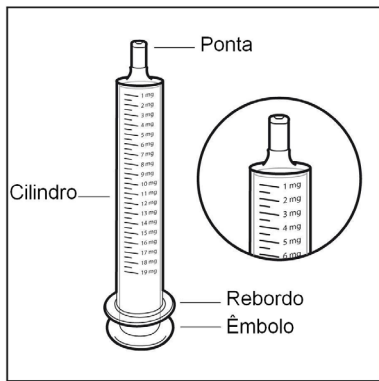
- O frasco de vidro contendo 120 ml de solução oral de propranolol;
- A seringa de administração oral graduada em miligramas (mg) fornecida com este medicamento.

Retire o frasco e a seringa de administração oral da caixa e retire a seringa da embalagem de plástico.



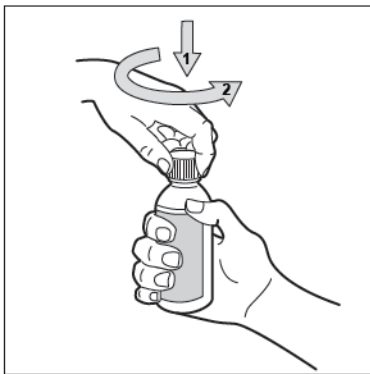
• Etapa 2: Verificação da dose

Verifique a dose de HEMANGIOL em miligramas (mg), de acordo com a prescrição do seu médico. Localize este número na seringa de administração oral.



- **Etapa 3: Abertura do frasco**

O frasco é fornecido com uma tampa resistente à abertura por crianças. Eis o que fazer para abri-la: empurre a tampa de plástico para baixo, enquanto a roda no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio (para a esquerda). Não agite o frasco antes de utilizar.

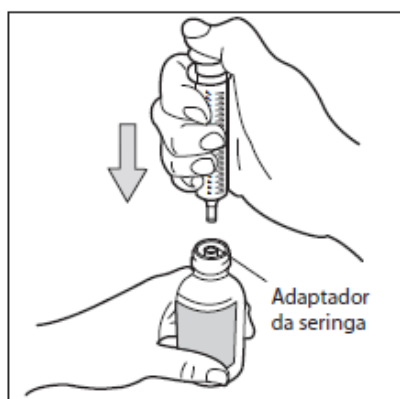


- **Etapa 4: Inserção da seringa**

Insira a ponta da seringa de administração oral na vertical, no frasco, e empurre o êmbolo até ao fundo.

Não retire o adaptador da seringa do gargalo do frasco.

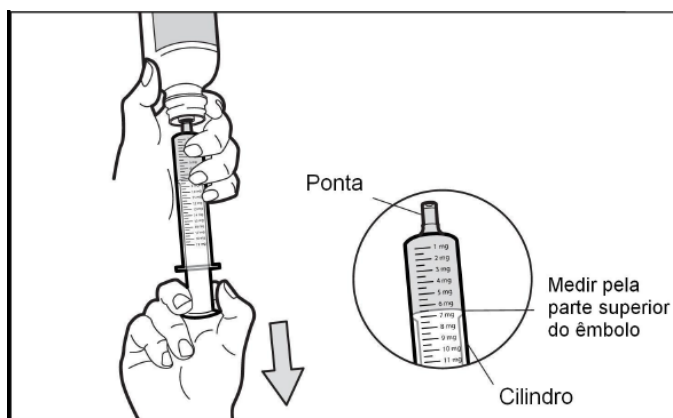
Utilize apenas a seringa de administração oral que é fornecida com o medicamento para medir e administrar a dose. Não utilize uma colher ou qualquer outro dispositivo de distribuição.



- **Etapa 5: Remoção da dose**

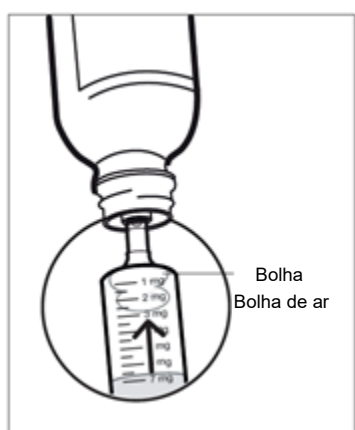
Com a seringa de administração oral devidamente colocada, vire o frasco ao contrário.

Puxe o êmbolo da seringa para cima, até ao número de miligramas (mg) de que precisa.



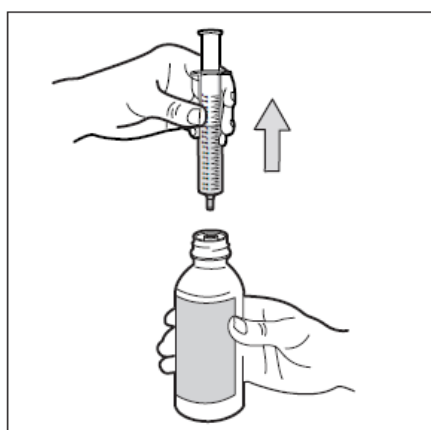
- **Etapa 6: Verificação da presença de bolhas de ar**

Caso veja bolhas de ar na seringa, mantenha a seringa na vertical, empurre o êmbolo para cima, o suficiente para empurrar totalmente para fora todas as bolhas de ar grandes e, de seguida, reajuste para a dose prescrita pelo seu médico.



- **Etapa 7: Remoção da seringa**

Vire o frasco ao contrário e retire a seringa inteira do frasco. Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo para dentro nesta etapa.



- **Etapa 8. Fecho do frasco.**

Volte a colocar a tampa de plástico no frasco, rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio (para a direita).

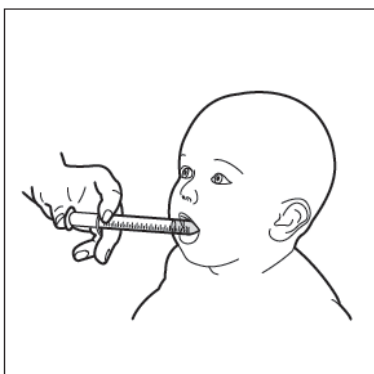


- **Etapa 9: Administração de HEMANGIOL à criança**

Introduza a seringa na boca do bebé e coloque-a encostada à face interna da bochecha.

Agora, pode administrar lentamente HEMANGIOL a partir da seringa, diretamente para a boca do bebé.

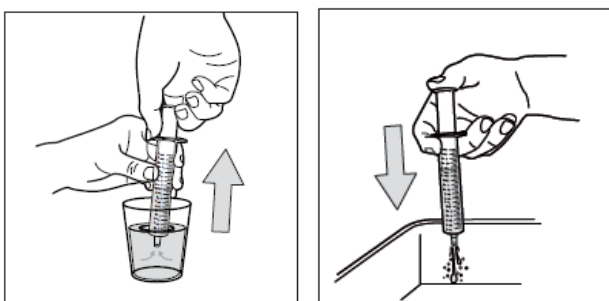
Não deite a criança imediatamente após a administração.



- **Etapa 10: Limpeza da seringa**

Não desmonte a seringa. Enxague a seringa vazia após cada utilização, com a ajuda de um copo de água limpa:

- 1- Pegue num copo de água limpa
- 2- Insira o êmbolo dentro do copo
- 3- Despeje a água no lavatório
- 4- **Repita 3 vezes este processo de limpeza**



Não utilize qualquer sabão ou produto à base de álcool para limpar a seringa. Limpe o exterior com um pano seco.

Não coloque a seringa num esterilizador ou na máquina da loiça.

Guarde o frasco e a seringa juntos na caixa de cartão até ao uso seguinte, num local seguro, onde a criança não consiga alcançar. Elimine a seringa quando terminar o frasco.

Se administrar mais HEMANGIOL à criança do que deveria

Se administrou mais HEMANGIOL à criança do que deveria, consulte de imediato o seu médico.

Caso se tenha esquecido de administrar HEMANGIOL à criança

Ignore a dose esquecida e não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Continue o tratamento na frequência habitual: uma dose de manhã e outra no final da tarde.

Se parar de administrar HEMANGIOL à criança

HEMANGIOL pode ser suspenso de imediato no final do tratamento de acordo com a decisão do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4 Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve estar atento a importantes sinais de aviso de potenciais efeitos secundários, como tensão arterial baixa, nível baixo de açúcar no sangue e broncospasmo (dificuldades em respirar), após a administração do HEMANGIOL. Consulte a secção 2 deste folheto.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 doente em cada 10)

- Bronquite (inflamação dos brônquios);
- Perturbações do sono (insónia, má qualidade do sono e dificuldade em acordar);
- Diarreia e vómitos.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10)

- Broncospasmo (dificuldade respiratória);
- Bronquiolite (inflamação dos pequenos brônquios, com dificuldade respiratória e sibilos no tórax associada a tosse e febre);
- Diminuição da tensão arterial;
- Redução do apetite;
- Agitação, pesadelos, irritabilidade;
- Sonolência;
- Extremidades frias;
- Obstipação, dor abdominal;
- Eritema (vermelhidão da pele);
- Erupção na pele na região das fraldas.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100)

- Distúrbios da condução ou ritmo do coração (batimentos cardíacos lentos ou irregulares);
- Urticária (reação alérgica da pele), alopecia (perda de cabelo);
- Diminuição dos níveis de açúcar no sangue;

- Redução do número de glóbulos brancos.

A frequência dos seguintes efeitos secundários é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Convulsões (crises) ligadas a hipoglicemia (níveis de açúcar no sangue anormalmente baixos);
- Bradicardia (frequência cardíaca anormalmente baixa);
- Tensão arterial baixa;
- Níveis muito baixos de glóbulos brancos que combatem as infeções;
- Problemas de circulação que causam entorpecimento e palidez nos dedos das mãos e nos dedos dos pés;
- Nível elevado de potássio no sangue.

Comunicação de efeitos secundários

Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5 Como conservar HEMANGIOL

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Conservar o frasco e a seringa de administração oral na embalagem exterior entre cada uso. Não congelar.

Após a primeira abertura, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 2 meses.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6 Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de HEMANGIOL

- A substância ativa é o propranolol. Cada ml contém 4,28 mg de cloridrato de propranolol equivalente a 3,75 mg de propranolol.
- Os outros componentes são hidroxietilcelulose, sacarina sódica, essência de morango (contém propilenoglicol), essência de baunilha (contém propilenoglicol), ácido cítrico monohidratado e água purificada. Ver secção 2 “Hemangirol contém sódio e propilenoglicol” para mais informações.

Qual o aspeto de HEMANGIOL e conteúdo da embalagem

- HEMANGIOL é uma solução oral transparente, incolor a ligeiramente amarela, com um odor frutado.

- Apresenta-se num frasco de vidro de cor âmbar, de 120 ml, com uma tampa de rosca resistente à abertura por crianças. Caixa de 1 frasco.
- Junto com cada frasco é fornecida uma seringa graduada de polipropileno para administração oral, graduada em mg de propranolol.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous
81500 LAVAUUR
FRANÇA

Fabricante

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

Ou

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
FRANÇA

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.