

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține clorhidrat de propranolol 4,28 mg, echivalent cu propranolol bază 3,75 mg .

Excipienți cu efect cunoscut:

1 ml de soluție conține

Propilenglicol.....2,60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție orală, limpede, incoloră sau cu nuanță ușor gălbuie, cu miros fructat.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

HEMANGIOL este indicat în tratamentul hemangiomului infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică:

- hemangiom care prezintă risc vital sau funcțional,
- hemangiom ulcerat dureros și/sau care nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor,
- hemangiom cu risc de cicatrici permanente sau desfigurare.

Tratamentul trebuie să fie inițiat la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni (vezi pct. 4.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu HEMANGIOL trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea, tratarea și abordarea terapeutică a hemangiomului infantil, într-un cadru clinic controlat în care sunt disponibile mijloace adecvate pentru tratamentul reacțiilor adverse, inclusiv cele pentru care sunt necesare măsuri urgente.

#### Doze

Dozele sunt exprimate în propranolol bază.

Doza inițială recomandată este de 1 mg/kg și zi, care este împărțită în două doze separate de 0,5 mg/kg.

Se recomandă creșterea dozei până la doza terapeutică sub supraveghere medicală, astfel: 1 mg/kg și zi timp de 1 săptămână, apoi 2 mg/kg și zi timp de 1 săptămână și apoi 3 mg/kg și zi ca doză de întreținere.

Doza terapeutică este de 3 mg/kg și zi, aceasta trebuind administrată în 2 doze separate de 1,5 mg/kg, una dimineața și una după-amiaza târziu, cu un interval de timp de minim 9 ore între două administrări. HEMANGIOL trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după o masă pentru a evita riscul de hipoglicemie.

În cazul în care copilul nu mănâncă suficient sau are vărsături, se recomandă să nu se administreze doza.

În cazul în care copilul scuipă o doză sau nu ia tot medicamentul, nu îi administrați o altă doză; așteptați până la următoarea doză programată.

Pe parcursul fazei de stabilire treptată a dozelor, fiecare creștere a dozei trebuie gestionată și monitorizată de un medic, în aceleași condiții ca la administrarea dozei inițiale. După faza de stabilire treptată a dozelor, doza va fi reajustată de medic în funcție de modificările apărute în greutatea copilului.

Monitorizarea clinică a stării copilului și reajustarea dozei trebuie efectuate cel puțin lunar.

#### Durata tratamentului

HEMANGIOL trebuie administrat pe parcursul unei perioade de 6 luni.

Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei.

La o minoritate de pacienți care prezintă o recidivă a simptomelor după întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reînceput în aceleași condiții cu un răspuns satisfăcător.

#### Copii și adolescenți

Deoarece nu există date clinice cu privire la eficacitate și siguranță, HEMANGIOL nu trebuie utilizat la sugarii cu vârsta sub 5 săptămâni.

Nu există date clinice cu privire la eficacitate și siguranță în studiile clinice efectuate cu HEMANGIOL pentru a recomanda inițierea tratamentului cu acesta la sugarii și copii cu vârsta de peste 5 luni.

#### Sugari cu insuficiență hepatică sau renală

Deoarece nu există date, administrarea medicamentului nu este recomandată în cazul sugarilor cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 4.4).

#### Mod de administrare

##### Administrare orală.

HEMANGIOL trebuie administrat direct în cavitatea bucală a copilului utilizând seringă gradată pentru administrare orală, calibrată în mg de propranolol bază, furnizată împreună cu flaconul de soluție orală (vezi instrucțiunile de utilizare de la pct. 3 din prospectul cu informații pentru pacient). Flaconul nu trebuie agitat înainte de utilizare.

Dacă este necesar, medicamentul poate fi diluat într-o cantitate redusă de lapte pentru sugari sau suc de portocale și/sau măr adaptat vârstei copilului. Medicamentul nu trebuie pus în biberonul complet plin.

Amestecarea se poate face cu o linguriță (aproximativ 5 ml) de lapte pentru sugari, în cazul copiilor cu greutatea de până la 5 kg, sau cu o lingură (aproximativ 15 ml) de lapte sau suc de fructe, în cazul copiilor cu greutatea de peste 5 kg, administrate în biberonul sugarului. Amestecul trebuie utilizat în decurs de 2 ore.

HEMANGIOL și hrana trebuie administrate de către aceeași persoană, pentru a evita riscul de hipoglicemie. Dacă este vorba despre persoane diferite, buna comunicare dintre acestea este esențială pentru siguranța copilului.

### **4.3 Contraindicații**

- Sugari prematuri, care nu au ajuns încă la vârsta corectată de 5 săptămâni (vârsta corectată fiind calculată prin scăderea numărului de săptămâni de prematuritate din vârsta reală)
- Sugari alăptați, dacă mama urmează un tratament cu medicamente contraindicate pentru administrare concomitentă cu propranololul
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Astm sau istoric de bronhospasm
- Blocuri atrioventriculare de grad II sau III
- Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)
- Bradicardie sub următoarele limite:

<b>Vârsta</b>	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
<b>Frecvență cardiacă (bătăi/min)</b>	100	90	80

- Tensiune arterială scăzută sub următoarele limite:

<b>Vârsta</b>	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
<b>Tensiune arterială (mmHg)</b>	65/45	70/50	80/55

- Șoc cardiogen
- Insuficiență cardiacă necontrolată prin tratament
- Angină Prinzmetal
- Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)
- Sugari cu predispoziție la hipoglicemie
- Feocromocitom

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Inițierea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu propranolol, este necesară efectuarea unui screening pentru detectarea riscurilor asociate utilizării propranololului. Este necesară efectuarea unei evaluări a istoricului medical și a unui examen clinic complet, care să includă măsurarea frecvenței cardiace, auscultația cardiacă și pulmonară.

În cazul unei suspiciuni de anomalie cardiacă, trebuie solicitată opinia unui medic specialist înainte de inițierea tratamentului, pentru a determina orice contraindicație subiacentă.

În cazul unei anomalii bronhopulmonare acute, inițierea tratamentului trebuie amânată.

##### Hipoglicemie

Propranololul împiedică răspunsul catecolaminelor endogene pentru corectarea hipoglicemiei. Acesta maschează semnele adrenergice ale hipoglicemiei, în special tahicardia, tremorul, anxietatea și senzația de foame. Propranololul poate agrava hipoglicemia la copii, în special în timpul unui repaus alimentar (de exemplu aport alimentar scăzut, infecții, vărsături) atunci când nevoile de glucoză sunt crescute (frig, stres, infecții), sau în cazul supradozării.

Episoadele hipoglicemice asociate cu administrarea de propranolol se pot prezenta în mod excepțional sub formă de convulsii și/sau comă.

În cazul apariției semnelor clinice ale hipoglicemiei, este necesară administrarea pe cale orală a unei soluții de apă cu zahăr și întreruperea temporară a tratamentului. Este obligatorie monitorizarea adecvată a copilului până la dispariția simptomelor.

Medicii care prescriu medicamentul ar trebui să informeze personalul îngrijitor/părinții cu privire la riscul de hipoglicemie gravă care rămâne la fel de semnificativ pe întreaga perioadă de tratament și să sublinieze necesitatea respectării dozelor recomandate (vezi pct. 4.2).

Personalului îngrijitor ar trebui să li se ofere îndrumări cu privire la modul de recunoaștere a semnelor clinice ale hipoglicemiei pentru a:

- trata imediat starea hipoglicemică astfel încât să se prevină situațiile care pot pune viața în pericol
- contacta un medic sau a merge direct la spital
- întrerupe tratamentul.

În cazul copiilor cu diabet zaharat, monitorizarea glicemiei trebuie să fie mai frecventă și urmărită de către medicul endocrinolog.

##### Tulburări respiratorii

În eventualitatea unei infecții a tractului respirator inferior asociate cu dispnee și wheezing, tratamentul trebuie întrerupt temporar. Este posibilă administrarea de beta2 agoniști și corticosteroizi inhalatori. Reluarea administrării de propranolol poate fi luată în calcul după recuperarea completă a copilului; în caz de recurență, tratamentul trebuie oprit definitiv.

În cazul bronhospasmului izolat, tratamentul trebuie oprit definitiv.

### Afecțiuni cardiovasculare

Datorită acțiunii sale farmacologice, propranololul poate cauza sau agrava bradicardia sau anomaliile privind tensiunea arterială. Bradicardia trebuie diagnosticată în cazul în care frecvența cardiacă scade cu mai mult de 30 bpm față de valoarea inițială. Bradicardia este definită sub următoarele limite:

Vârsta	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni
Frecvența cardiacă (bătăi/min.)	100	90	80

După prima administrare și după fiecare creștere a dozei, trebuie efectuată o monitorizare clinică, inclusiv a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace la intervale de cel puțin o oră pe o perioadă de minimum 2 ore. În cazul unei bradicardii simptomatice sau bradicardii cu frecvența sub 80 bpm, trebuie solicitată imediat opinia unui medic specialist.

În cazul unei bradicardii severe și/sau simptomatice sau al unei hipotensiuni arteriale care survine în orice moment pe parcursul tratamentului, acesta trebuie întrerupt și trebuie contactat un medic specialist.

### Insuficiență cardiacă:

Stimularea simpatică poate fi o componentă vitală care susține funcția circulatorie în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, iar inhibarea sa prin beta-blocadă poate declanșa o insuficiență severă. În cazul copiilor cu insuficiență cardiacă, tratamentul trebuie administrat de către medicul cardiolog.

### Sindromul PHACE

Sunt disponibile date foarte limitate cu privire la propranolol în cazul pacienților cu sindrom PHACE. Propranololul poate crește riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu sindrom PHACE cu anomalii cerebrovasculare severe, prin scăderea bruscă a tensiunii arteriale și diminuarea fluxului sanguin prin vasele obstruate, înguste sau stenozate.

Sugarii cu hemangiom facial de mari dimensiuni trebuie supuși unor investigații atente pentru detectarea potențialelor arteriopatii asociate sindromului PHACE, cu angiografie prin rezonanță magnetică la nivelul capului și gâtului și metode de imagistică cardiacă pentru vizualizarea crosiei aortice, înainte de a lua în calcul terapia cu propranolol.

Trebuie solicitat sfatul unui medic specialist.

### Alăptarea

Propranololul trece în laptele matern; mamele care urmează un tratament cu propranolol și alăptează trebuie să informeze personalul medical cu privire la acest lucru.

### Insuficiență hepatică sau renală

Propranololul este metabolizat în ficat și excretat de rinichi. Deoarece nu există date referitoare la copii, propranololul nu este recomandat în cazul insuficienței renale sau hepatice (vezi pct. 4.2)

### Hipersensibilitate

În cazul pacienților susceptibili de a dezvolta o reacție anafilactică severă, indiferent de origine, în special la substanțe de contrast iodate, tratamentul cu beta-blocante poate conduce la agravarea reacției și la rezistență la tratamentul acesteia cu adrenalină în doze normale. În cazul copiilor expuși riscului de anafilaxie, trebuie evaluat raportul risc - beneficiu al medicamentului.

### Anestezie generală

Beta-blocantele au ca rezultat atenuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de hipotensiune arterială. Este necesară atenționarea medicului anestezist cu privire la faptul că pacientul este tratat cu beta-blocante. Când un pacient este programat pentru intervenție chirurgicală, tratamentul cu beta-blocante trebuie întrerupt cu cel puțin 48 de ore înaintea intervenției.

### Hiperkaliemie

Cazuri de hiperkaliemie au fost raportate la pacienți cu hemangiom ulcerat de mari dimensiuni. La acești pacienți este necesară monitorizarea electroliților.

## Psoriazis

A fost raportată agravarea bolii la administrarea de beta-blocante în cazul pacienților cu psoriazis. Prin urmare, se va face o evaluare atentă cu privire la necesitatea tratamentului.

Excipienți cu efecte cunoscute:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

Acest medicament conține propilenglicol 2,08 mg / kg / zi. Se impun măsuri de precauție în cazul sugarilor cu vârsta mai mică de 4 săptămâni, în special dacă sugarului i se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

Administrarea concomitentă cu oricare alt substrat pentru alcool dehidrogenază, cum este etanolul, poate induce efecte adverse grave la nou-născuți.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În absența studiilor specifice la copii interacțiunile medicamentelor cu propranololul sunt cele cunoscute la adulți. Înainte de administrarea altor medicamente, trebuie să se țină cont de următoarele 2 situații (care nu se exclud reciproc):

- sugari cărora li se administrează orice alte medicamente, în special cele menționate mai jos.
- sugari alăptați de mame care urmează un tratament cu orice alte medicamente, în special cele menționate mai jos. În acest caz, trebuie discutată necesitatea opririi alăptării.

Este necesară o supraveghere clinică atentă a oricărei toleranțe reduse la propranolol.

### Nu este recomandată utilizarea concomitentă

*Blocante ale canalelor de calciu care induc bradicardia (diltiazem, verapamil, bepridil)*

Administrarea concomitentă cu propranolol poate cauza tulburări de automatism (bradicardie excesivă, oprire sinuzală), tulburări de conducere sinoatrială și atrioventriculară și risc crescut de aritmii ventriculare (torsada vârfurilor), precum și insuficiență cardiacă.

Această combinație trebuie administrată doar cu o strictă monitorizare clinică și ECG, în special la începutul tratamentului.

### Interacțiuni care necesită precauții pentru utilizare

#### Medicamente cardiovasculare

##### *Antiaritmice*

- Propafenona are proprietăți inotrope negative și beta-blocante care se pot adăuga la cele ale propranololului.
- Metabolizarea propranololului este scăzută prin administrarea concomitentă de chinidină, ceea ce conduce la o creștere de două-trei ori mai mare a concentrației sanguine și grade mai mari de beta-blocaj clinic.
- Amiodarona este un medicament antiaritmice cu proprietăți cronotrope negative care se pot adăuga celor observate în cazul beta-blocanților precum propranololul. Se așteaptă tulburări de automatism și de conducere din cauza suprimării mecanismelor compensatorii simpatice.
- Metabolizarea lidocainei intravenoase este inhibată de administrarea concomitentă de propranolol, având ca rezultat o creștere cu 25% a concentrațiilor de lidocaină. S-au raportat cazuri de toxicitate la lidocaină (reacții adverse neurologice și cardiace) în urma administrării concomitente cu propranolol.

##### *Glicozide digitalice*

Atât glicozidele digitalice, cât și beta-blocanții încetinesc conducerea atrioventriculară și scad frecvența cardiacă. Utilizarea lor concomitentă poate crește riscul de bradicardie. Ar trebui solicitat sfatul unui medic cardiolog.

### *Dihidropiridine*

Se va da dovadă de prudență la administrarea unei dihidropiridine în cazul pacienților care urmează un tratament cu un beta-blocant. Ambii agenți pot induce hipotensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă în cazul pacienților a căror funcție cardiacă este controlată parțial din cauza efectelor inotrope aditive. Utilizarea concomitentă poate reduce răspunsul simpatic reflex în cazul vasodilatării distale excesive.

### *Antihipertensive (inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, diuretice, alfa-blocante, indiferent de indicație, antihipertensive cu acțiune centrală, reserpină etc.)*

Dacă sunt combinate cu beta-blocante, medicamentele care scad presiunea arterială pot cauza sau agrava hipotensiunea arterială, în special cea ortostatică. În cazul *antihipertensivelor cu acțiune centrală*, beta-blocantele pot accentua hipertensiunea arterială de rebound care urmează după întreruperea abruptă a administrării de clonidină, astfel că administrarea de propranolol trebuie întreruptă cu câteva zile înainte de întreruperea tratamentului cu clonidină.

## Medicamente non-cardiovasculare

### *Corticosteroizi*

Pacienții cu hemangiom infantil se pot afla în situație de risc crescut dacă au urmat sau urmează concomitent un tratament cu corticosteroizi, deoarece supresia adrenală poate avea ca rezultat pierderea răspunsului de contrareglare al cortizolului și creșterea riscului de hipoglicemie. Acest lucru este valabil și în cazul sugarilor alăptați de mame care urmează un tratament cu corticosteroizi, în cazul unor doze mari sau al unui tratament prelungit (vezi pct. 4.4 care se referă la hipoglicemie).

### *Medicamente care induc hipotensiune arterială ortostatică*

Efectele medicamentelor care induc hipotensiune arterială ortostatică (derivați nitrați, inhibitori de fosfodiesterază de tip 5, antidepressive triciclice, antipsihotice, agonști dopaminergici, levodopa, amifostină, baclofen etc.) se pot adăuga la cele ale beta-blocantelor. Ar trebui solicitat sfatul unui medic cardiolog.

### *Inductori enzimatici*

Valorile de propranolol din sânge pot fi scăzute prin administrarea concomitentă a unor inductori enzimatici cum sunt rifampicina sau fenobarbitalul.

### *Medicamente hipoglicemiante*

Toți agenții beta-blocanți pot masca anumite simptome ale hipoglicemiei: palpitațiile și tahicardia. Utilizarea propranololului împreună cu terapia hipoglicemiantă la pacienții cu diabet zaharat trebuie să se facă cu prudență, deoarece acest lucru ar putea prelungi răspunsul hipoglicemic la insulină. În acest caz, informați personalul îngrijitor și sporiți frecvența monitorizării valorilor glucozei din sânge, în special la începutul tratamentului.

### *Medicamente hipolipemiante*

Administrarea concomitentă de colestiramină sau colestipol și propranolol au dus la scăderea cu până la 50% a concentrațiilor de propranolol.

### *Medicamente anestezice halogenate*

Pot diminua contractilitatea miocardică și răspunsul compensator vascular dacă se administrează concomitent cu propranolol. Medicamentele beta-agoniste pot fi utilizați pentru a contracara beta-blocajul.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu sunt efecte relevante.

### Alăptarea

Mame care alăptează: vezi pct. 4.4 și pct. 4.5.

## Fertilitatea

Cu toate că în literatura de specialitate s-au raportat anumite efecte reversibile asupra fertilității masculine și feminine la șobolani adulți cărora li s-au administrat doze crescute de propranolol, studiul efectuat pe animale tinere nu a indicat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice pentru hemangiomul infantil proliferativ, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la sugari tratați cu HEMANGIOL au fost tulburări de somn (16,7%), infecții agravate ale căilor respiratorii, precum bronșita și bronșiolita asociate cu tuse și febră, diaree (16,5%), și vărsături (11,5%).

În mod global, reacțiile adverse raportate în cadrul programului de autorizare temporară a utilizării și în literatura de specialitate se referă la hipoglicemie (și evenimente asociate, precum convulsiile hipoglicemice) și infecții agravate ale căilor respiratorii cu detresă respiratorie.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse, raportate indiferent de doză și durata tratamentului, identificate în cadrul a trei studii clinice care au fost efectuate la 435 de pacienți tratați cu HEMANGIOL 1 mg/kg și zi sau 3 mg/kg și zi pentru o durată maximă a tratamentului de 6 luni.

Frecvența acestora este definită cu ajutorul următoarelor convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente (între  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente (între  $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ); rare (între  $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ); foarte rare ( $< 1/10.000$ ); frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Din cauza dimensiunii bazei de date a studiului clinic, categoriile „rare” și „foarte rare” nu sunt reprezentate.

În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Necunoscute</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Bronșită	Bronșiolită		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar		
<b>Tulburări psihice</b>	Tulburări de somn	Agitație Coșmaruri Iritabilitate		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Somnolență		Convulsii hipoglicemice
<b>Tulburări cardiace</b>			Bloc AV	Bradycardie
<b>Tulburări vasculare</b>		Răcirea extremităților		Hipotensiune arterială Vasoconstricție Fenomenul Raynaud



	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Necunoscute
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Bronhospasm		
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Diaree Vărsături	Constipație Durere abdominală		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Eritem Dermatită de scutec	Urticarie Alopecie	Dermatită psoriaziformă
<b>Investigații</b>		Tensiune arterială scăzută	Glicemie scăzută Frecvență cardiacă scăzută Neutropenie	Agranulocitoză Hiperkaliemie

#### Descrierea anumitor reacții adverse

În cazul infecțiilor tractului respirator inferior, precum bronșita și bronșiolita, s-a observat o agravare a simptomelor (inclusiv bronhospasm) la pacienții care au urmat un tratament cu HEMANGIOL, din cauza efectului bronhoconstrictor al propranololului. Aceste efecte au dus rar la oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Tulburările de somn au presupus insomnie, calitate slabă a somnului și hipersomnie. Alte tulburări ale sistemului nervos central au fost observate în principal în perioadele incipiente ale tratamentului.

Au fost raportate frecvent cazuri de diaree, aceasta nefiind întotdeauna asociată cu o afecțiune gastro-intestinală de origine infecțioasă. Apariția diareei pare să fie influențată de doză, între 1 și 3 mg/kg și zi. Niciunul dintre cazuri nu a înregistrat o intensitate severă și nu a dus la întreruperea tratamentului.

Evenimentele cardiovasculare raportate în timpul studiilor clinice au fost asimptomatice. În contextul monitorizării cardiovasculare pe o durată de 4 ore pe parcursul zilelor de stabilire treptată a dozei, s-a observat o scădere a frecvenței cardiace (aproximativ 7 bpm) și a tensiunii arteriale sistolice (sub 3 mmHg) în urma administrării medicamentului. Un caz de bloc cardiac atrioventricular de gradul II la un pacient cu o tulburare de conducere subiacentă a dus la oprirea definitivă a tratamentului. În literatura de specialitate au fost raportate cazuri izolate de bradicardie și hipotensiune arterială simptomatică.

Scăderile glicemiei observate în timpul studiilor clinice au fost asimptomatice. Cu toate acestea, s-au raportat unele cazuri de hipoglicemie cu convulsii hipoglicemice asociate în timpul programului de autorizare temporară a utilizării și în literatura de specialitate, în special în cazul unei perioade de repaus alimentar în condițiile unei afecțiuni intercurrente (vezi pct. 4.4).

Tratamentul concomitent cu corticosteroizi sistemici poate crește riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5).

În literatura de specialitate au fost raportate cazuri de hiperkaliemie la un număr scăzut de pacienți cu hemangiom ulcerat de mari dimensiuni (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

Toxicitatea beta-blocantelor este o extensie a efectelor lor terapeutice:

- Simptomele cardiace de intoxicație ușoară până la moderată sunt frecvența cardiacă scăzută și hipotensiunea arterială. Blocurile atrioventriculare, întârzierile de conducere intraventriculară și insuficiența cardiacă congestivă pot apărea odată cu intoxicarea mai severă.
- Bronhospasmul poate apărea în special la pacienții cu astm.
- Poate apărea hipoglicemia, iar manifestările de hipoglicemie (tremur, tahicardie) pot fi mascate de alte efecte clinice ale toxicității beta-blocantelor.

Propranololul are o liposolubilitate crescută și poate traversa bariera hemato-encefalică și provoca convulsii.

### Asistență și abordare terapeutică

Pacientul trebuie conectat la un monitor cardiac; monitorizați semnele vitale, starea mentală și glicemia. Trebuie să i se administreze fluide intravenos pentru hipotensiunea arterială și atropină pentru bradicardie. Se va avea în vedere administrarea de glucagon și ulterior catecolamine dacă pacientul nu răspunde corespunzător la fluidul administrat intravenos. Isoproterenolul și aminofilina pot fi utilizate pentru bronhospasm.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agent beta-blocant, neselectiv, codul ATC: C07AA05

#### Mecanism de acțiune

Mecanismele potențiale de acțiune ale propranololului în hemangiomul infantil proliferativ descrise în literatura de specialitate ar putea include diferite mecanisme toate aflate în legătură strânsă:

- un efect hemodinamic local (vasoconstricție care este o consecință clasică a blocării receptorilor beta-adrenergici și o scădere a perfuzării leziunilor hemangiomului infantil);
- un efect anti-angiogen (scăderea proliferării celulare endoteliale vasculare, reducerea neovascularizării și formării vaselor de sânge, reducerea secretării de Matrix Metaloproteinază 9);
- un efect declanșator al apoptozei asupra celulelor endoteliale capilare;
- o reducere a căilor de semnalizare atât a FCEV (factorul de creștere a endoteliului vascular), cât și a bFGF (factorul de creștere de bază a fibroblastelor) și la angiogeneza/proliferarea ulterioară.

#### Efecte farmacodinamice

Propranololul este un beta-blocant caracterizat de trei proprietăți farmacologice:

- absența activității beta-blocante cardioselective a receptorilor de tip beta-1,
- un efect antiaritmie,
- lipsa activității agoniștilor parțiali (sau a activității simpatomimetice intrinsece).

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Copii și adolescenți

Eficacitatea propranololului la sugari (cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni la începerea tratamentului) cu hemangiom infantil proliferativ pentru care este necesară terapie sistemică a fost demonstrată într-un studiu pivot randomizat controlat, multicentric, multidoză, adaptativ de fază II/III având drept scop compararea a patru scheme terapeutice ale propranololului (1 sau 3 mg/kg și zi pentru 3 sau 6 luni) cu placebo (dublu orb).

Tratamentul a fost administrat unui număr de 456 de pacienți (401 cu Propranolol la o doză de 1 sau 3 mg/kg și zi pentru 3 sau 6 luni; 55 Placebo), incluzând o fază de stabilire treptată a dozei pe o perioadă

de 3 săptămâni. Pacienții (71,3% de sex feminin, 37% cu vârsta cuprinsă între 35 și 90 de zile și 63% cu vârsta cuprinsă între 91 și 150 de zile) au prezentat un hemangiom țintă la nivelul capului în proporție de 70%, iar majoritatea hemangioamelor infantile au fost localizate (89%).

Succesul tratamentului a fost definit ca o resorbție completă sau aproape completă a hemangiomului țintă, care a fost stabilită prin evaluări independente centralizate în orb realizate pe fotografiile din săptămâna 24, în absența întreruperii premature a tratamentului.

Schema de tratament cu 3 mg/kg și zi timp de 6 luni (selectată la finalul părții de fază II a studiului) a înregistrat o rată de succes de 60,4% față de 3,6% în lotul placebo (valoare  $p < 0,0001$ ). La subgrupele vârstă (35-90 de zile / 91-150 de zile), sex și localizare a hemangiomului (cap / corp) nu s-au înregistrat diferențe în răspunsul la propranolol. O ameliorare a hemangiomului a fost observată la 5 săptămâni de tratament cu propranolol la 88% dintre pacienți. 11,4% dintre pacienți au trebuit să reia tratamentul după întreruperea acestuia.

Din motive etice legate de utilizarea placebo, demonstrarea eficacității nu a fost stabilită la pacienții cu hemangiom cu risc ridicat. În literatura de specialitate, dar și într-un program de autorizare temporară a utilizării efectuat cu HEMANGIOL, există dovezi cu privire la eficacitatea propranololului la pacienți cu hemangiom cu risc ridicat.

Pe baza unui studiu retrospectiv, pentru o mică parte dintre pacienți (12%) a fost necesară o reluare a tratamentului sistemic. La reluarea tratamentului, s-a observat un răspuns satisfăcător la o majoritate largă de pacienți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Adulți

#### Absorbție și distribuție

Propranololul este absorbit aproape complet după administrarea orală. Cu toate acestea, suferă o metabolizare extensivă la primul pasaj hepatic și, în medie, numai aproximativ 25% din propranolol intră în circulația sistemică. Concentrațiile plasmatice maxime apar la aproximativ 1-4 ore după administrarea orală a dozei. Consumul de alimente bogate în proteine crește biodisponibilitatea propranololului cu aproximativ 50%, fără nicio modificare a timpului de atingere a concentrației maxime.

Propranololul este un substrat pentru transportorul de eflux intestinal, glicoproteina-P (P-gp). Cu toate acestea, studiile sugerează că P-gp nu are un impact asupra absorbției intestinale a propranololului în intervalul de dozaj terapeutic uzual.

Aproximativ 90% din propranololul circulant este legat de proteinele plasmatice (albumină și alfa-1-glicoproteina acidă). Volumul de distribuție al propranololului este de aproximativ 4 l/kg.

Propranololul traversează bariera hemato-encefalică și placentă și este distribuit în laptele matern.

#### Metabolizare și eliminare

Propranololul este metabolizat prin trei căi primare: hidroxilare aromatică (în principal 4-hidroxilare), N-dezalchilare urmată de oxidarea catenelor laterale și glucuronoconjugare directă. Procentajele contribuțiilor acestor căi la metabolizarea totală sunt 42%, 41%, respectiv 17%, cu o variabilitate considerabilă de la un individ la altul. Cei patru metaboliți finali majori sunt glucuronidul de propranolol, acidul naftiloxilactic și acidul glucuronic și conjugatii sulfatați ai 4-hidroxi-propranololului. Studiile *in vitro* au indicat faptul că enzimele CYP2D6 (hidroxilare aromatică), CYP1A2 (oxidarea catenelor) și într-o măsură mai mică CYP2C19 au fost implicate în metabolizarea propranololului.

La subiecții sănătoși, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește clearance-ul oral sau timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare între pacienții care metabolizează extensiv și cei care metabolizează slab pe calea CYP2D6.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a propranololului variază între 3 și 6 ore. Un procent de sub 1% dintr-o doză este excretat ca medicament nemodificat în urină.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica administrărilor repetate de HEMANGIOL în doze de 3 mg/kg și zi administrate în două prize a fost investigată la 19 sugari cu vârsta cuprinsă între 35 și 150 de zile la începutul tratamentului. Evaluarea farmacocinetică a fost efectuată la starea de echilibru, după 1-3 luni de tratament.

Propranololul a fost absorbit rapid, iar concentrația plasmatică maximă a apărut, în general, la 2 ore după administrare, cu o valoare aferentă medie de aproximativ 79 ng/ml, indiferent de vârsta sugarului. Clearance-ul oral mediu aparent a fost de 2,71 l/h și kg la sugarii cu vârsta cuprinsă între 65 și 120 de zile și de 3,27 l/h și kg la sugarii cu vârsta cuprinsă între 181 și 240 de zile. Odată corecți de greutatea corporală, parametrii farmacocinetici primari pentru propranolol (precum clearance-ul plasmatic) determinați la sugari au fost similari cu cei raportați în literatura de specialitate pentru adulți.

Expunerea la metabolitul 4-hidroxi-propranolol reprezintă sub 7% din expunerea la substanța parentală.

Pe durata acestui studiu farmacocinetic care a inclus sugari cu hemangiom care afectează funcțiile organismului, hemangiom în anumite zone anatomice care lasă adesea cicatrici sau diformități permanente, hemangiom facial de mari dimensiuni, hemangiom de mici dimensiuni în zone expuse, hemangiom ulcerat sever, hemangiom pedunculat, eficacitatea a fost studiată și ca criteriu de evaluare secundar. Tratamentul cu propranolol a avut ca rezultat o ameliorare rapidă (în 7-14 zile) la toți pacienții și s-a observat o resorbție a hemangiomului țintă la 36,4 % dintre pacienți într-un interval de 3 luni.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La animale, după o dozare acută, propranololul este considerat medicament cu toxicitate moderată cu o valoare LD50 în cazul administrării orale de aproximativ 600 mg/kg. Principalele efecte raportate după administrarea repetată de propranolol la șobolani adulți și tineri au fost o scădere tranzitorie a greutății corporale și o creștere a greutății corporale asociată cu o scădere tranzitorie a greutății organelor. Aceste efecte au fost complet reversibile când tratamentul a fost întrerupt.

În studiile de administrare a clorhidratului de propranolol în dieta șoarecilor și șobolanilor pe o perioadă de până la 18 luni în doze de până la 150 mg/kg și zi, nu a fost evidențiată carcinogeneză legată de administrarea medicamentului.

Cu toate că unele date au fost echivoce, pe baza datelor globale *in vitro* și *in vivo* disponibile, se poate concluziona că propranololul este lipsit de potențial genotoxic.

La femelele de șobolani adulți, propranololul administrat în uter sau pe cale intravaginală este un puternic medicament anti-implantare la doze  $\geq 4$  mg per animal, efectele fiind reversibile. La masculii de șobolani adulți, administrarea repetată de propranolol la doze mari ( $\geq 7,5$  mg/kg) a indus leziuni histopatologice la nivelul testiculelor, epididimului și veziculelor seminale, a cauzat scăderea motilității spermatozoizilor, a concentrației de spermatozoizi, a valorilor testosteronului plasmatic și a generat o creștere semnificativă a anomaliilor capului și cozii spermatozoizilor. Efectele au fost, în general, total reversibile după încetarea tratamentului. Rezultate similare au fost obținute în urma administrării intratesticulare de propranolol și a utilizării modelelor *in vitro*. Cu toate acestea, în studiul efectuat la animale tinere tratate pe întreaga perioadă de dezvoltare corespunzătoare stadiului de sugar, copil și adolescent, nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 4.6).

Potențialele efecte ale propranololului asupra dezvoltării șobolanilor tineri au fost evaluate în urma administrării zilnice pe cale orală din ziua 4 post-natală (PND 4) până la PND 21 la valori ale dozei de 0, 10, 20 sau 40 mg/kg și zi.

Mortalitatea cu legătură necunoscută și improbabilă cu tratamentul a fost observată la 40 mg/kg și zi, ducând la o valoare NOAEL de 20 mg/kg și zi în cazul toxicității juvenile.

Nu au fost observate efecte legate de propranolol asupra dezvoltării sistemului de reproducere, asupra parametrilor de dezvoltare și dezvoltării neurologice sau rezultate importante din punct de vedere

toxicologic la 40 mg/kg și zi, efectuându-se o corelare cu marjele de siguranță de 1,2 la femele și 2,9 la masculi, pe baza valorii medii de expunere la propranolol la PND 21.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

- Hidroxietilceluloză
- Zaharină sodică
- Aromă de căpșuni (conține propilenglicol)
- Aromă de vanilie (conține propilenglicol)
- Acid citric monohidrat
- Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschidere: 3 ani.

După prima deschidere: 2 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Păstrați flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Între fiecare utilizare, păstrați flaconul și seringă pentru administrare orală în cutia de carton exterioară.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

120 ml de soluție, în flacon de sticlă brună tip III prevăzut cu inserție din polietilenă de joasă densitate și dop filetat din polipropilenă, cu dispozitiv de siguranță pentru copii, furnizat împreună cu o seringă pentru administrare orală, din polipropilenă, gradată în mg de propranolol bază.

Mărimea ambalajului: cutie conținând 1 flacon și 1 seringă pentru administrare orală.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PIERRE FABE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/919/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 aprilie 2014

Data ultimei reînnoiri: 15 ianuarie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

FARMEA  
10, rue Bouché Thomas  
ZAC d'Orgemont  
F-49000 Angers  
France (Franța)

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION  
Site PROGIPHARM, Rue du Lycée  
45500 GIEN  
France (Franța)

Prospectul tipărit din pachetul medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de



informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc, sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza un ghid de îngrijire pentru indicația propusă, distribuit de către medicii care prescriu tratamentul, adresat tuturor îngrijitorilor care vor pregăti și administra HEMANGIOL copiilor. Acest ghid de îngrijire are rolul de a spori gradul de conștientizare privind riscurile importante de hipoglicemie și bronhospasm după administrarea de HEMANGIOL și de a furniza instrucțiuni privind modul de monitorizare și gestionare a acestor riscuri.

De asemenea, are rolul de a instrui îngrijitorii cu privire la modul corect de hrănire a copiilor în timpul tratamentului, evitând astfel riscul de hipoglicemie gravă.

Înainte de distribuirea ghidului de îngrijire, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să ajungă la un acord cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul ghidului de îngrijire, precum și la un acord privind un plan de comunicare. Ghidul de îngrijire trebuie să fie disponibil pentru distribuire înainte de lansarea noii indicații (tratamentul hemangiomului infantil proliferativ) în statul membru.

Ghidurile de îngrijire pentru personalul îngrijitor care tratează copii cu HEMANGIOL trebuie să includă următoarele elemente esențiale de siguranță:

- **Informații despre riscul de hipoglicemie, care rămâne la fel de semnificativ pe întreaga perioadă de tratament.**
- **Informații privind bolile în cazul cărora nu se va administra HEMANGIOL**
- **Informații privind procedura corectă de pregătire și administrare a medicamentului, inclusiv:**
  - Sfaturi privind modul de hrănire a copiilor în timpul tratamentului
  - Informații privind modul de detectare și gestionare a tuturor semnelor de hipoglicemie în timpul tratamentului cu HEMANGIOL (*simptome precoce* ca paloare, oboseală, transpirație, tremur, palpitații, anxietate, foame, dificultăți de trezire; *simptome majore* ca somn excesiv, dificultate de a obține un răspuns, dificultăți de alimentare, scădere a temperaturii corporale, convulsii, pauze scurte în respirație, pierdere a cunoștinței.
  - Informații privind modul de detectare și gestionare a oricărui semn de bronhospasm în timpul tratamentului cu HEMANGIOL: tuse asociată cu respirație rapidă sau cu dificultate, si / sau respirație șuierătoare asociată sau nu cu o colorație vânătă a pielii.
  - Instrucțiuni privind momentul în care trebuie întreruptă administrarea de HEMANGIOL și pentru a contacta un profesionist din domeniul sănătății:
    - Dacă apar semne și simptome ale hipoglicemiei în timpul tratamentului (o băutură cu zahăr trebuie administrată imediat dacă copilul este conștient),
    - Dacă apar semne și simptome de bronhospasm,
    - În cazul episoadelor de infecții sau când sunt identificate orice alte situații în care crește necesarul de glucoză (frig, stres) sau determină pacientul să fie predispus la o stare de repaus alimentar (de exemplu aport alimentar scăzut, infecție, vărsături).
  - Instrucțiuni privind pregătirea soluției cu HEMANGIOL

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE DE CARTON / FLACOANE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, soluție orală  
propranolol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml de soluție conține 4,28 mg de clorhidrat de propranolol, echivalent cu 3,75 mg de propranolol .

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipient cu efect cunoscut: propilenglicol.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție orală.

1 flacon de 120 ml și 1 seringă pentru administrare orală.

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se utiliza cu ajutorul seringii pentru administrare orală, gradată în mg de propranolol, inclusă în ambalaj. A nu se utiliza alt dispozitiv de măsurare.

A nu se agita flaconul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Medicamentul trebuie utilizat în termen de două luni după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Păstrați flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.  
Între utilizări, păstrați flaconul și seringă pentru administrare orală în cutia exterioară.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PIERRE FABE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/919/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

HEMANGIOL

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluție orală propranolol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să administrați acest medicament copilului dumneavoastră, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și copilul dumneavoastră.
- În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este HEMANGIOL și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră
3. Cum să administrați HEMANGIOL
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează HEMANGIOL
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este HEMANGIOL și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este HEMANGIOL**

Numele medicamentului este HEMANGIOL. Substanța activă este propranololul. Propranololul aparține unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de beta-blocante.

##### **Pentru ce se utilizează**

Acest medicament se utilizează în tratarea unei boli numite hemangiom. Hemangiomul este o aglomerare în exces de vase sanguine care au format o umflătură în piele sau sub aceasta. Hemangiomul poate fi superficial sau profund. Uneori este denumit „semn tip căpșună” deoarece suprafața unui hemangiom are puțin aspectul unei căpșune.

Tratamentul cu Hemangiol se începe la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni și 5 luni, în cazurile în care:

- localizarea și/sau gravitatea leziunilor pun în pericol viața sau funcțiile organismului (pot afecta organe vitale sau simțuri cum sunt văzul sau auzul);
- hemangiomul este ulcerat (de ex. cu rană la nivelul pielii care nu se vindecă) și dureros și/sau nu răspunde la măsuri simple de îngrijire a leziunilor;
- există riscul de cicatrici permanente sau desfigurare.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră**

##### **Nu administrați HEMANGIOL**

În cazul în care copilul dumneavoastră:

- este născut prematur și nu a atins vârsta corectată de 5 săptămâni (vârsta corectată fiind vârsta pe care ar trebui să o aibă copilul născut prematur dacă s-ar fi născut la termen)
- este alergic la propranolol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Exemple de reacții alergice sunt erupția trecătoare pe piele, prurit sau dificultăți de respirație.

- are astm sau istoric de dificultăți de respirație
- are o frecvență cardiacă scăzută pentru vârsta sa. Întrebați medicul dacă nu sunteți siguri.
- are o problemă cardiacă (precum tulburări de ritm cardiac sau insuficiență cardiacă)
- are tensiune arterială foarte mică
- are probleme circulatorii care duc la amorțirea și culoarea pală a degetelor de la mâini și de la picioare
- este predispus la valori scăzute ale glicemiei
- are o tensiune arterială mare cauzată de o tumoră a glandei suprarenale, numită „feocromocitom”.

Dacă vă alăptați copilul și dacă urmați un tratament cu medicamente care nu trebuie utilizate împreună cu HEMANGIOL (vezi „Alăptarea” și „HEMANGIOL împreună cu alte medicamente”), **nu administrați** acest medicament copilului dumneavoastră.

### **Atenționări și precauții**

**Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a administra HEMANGIOL copilului dumneavoastră.:**

- dacă copilul are probleme cu ficatul sau rinichii. Acest medicament nu va fi recomandat în cazul unei insuficiențe hepatice sau renale.
- dacă copilul a avut vreodată o reacție alergică indiferent de originea sa (de exemplu, medicamente sau substanțe alimentare etc.). Exemple de reacții alergice sunt erupția trecătoare pe piele, mâncărimi și dificultăți la respirație.
- dacă copilul are psoriazis (o afecțiune a pielii care se manifestă prin plăci roșii și uscate de piele îngroșată), deoarece acest medicament poate agrava simptomele acestei afecțiuni.
- dacă copilul are diabet zaharat: în acest caz, glicemia copilului trebuie măsurată mai des.
- dacă copilul are sindromul PHACE (o boală în care hemangiomul este combinat cu anumite anomalii vasculare, inclusiv ale vaselor sanguine cerebrale), deoarece acest medicament poate crește riscul de accident vascular cerebral.

### **Semne importante pe care trebuie să le urmăriți după administrarea HEMANGIOLULUI**

#### **Riscuri de hipoglicemie**

Acest medicament poate masca semnele de avertizare privind hipoglicemia (numită și valori scăzute ale glucozei din sânge).

De asemenea, poate agrava hipoglicemia la copii, în special în perioada de repaus alimentar (de exemplu un aport alimentar scăzut, infecție concomitentă, vărsături) sau când nevoile de glucoză sunt crescute (frig, stres, infecții) sau în caz de supradozaj. Aceste semne pot fi:

- Minore: paloare, oboseală, transpirație, tremurături, palpitații, anxietate, senzație de foame, dificultate de trezire.
- Majore: somnolență excesivă, dificultate de a răspunde, dificultăți de alimentare, scăderea temperaturii corporale, convulsii (crize), scurte pauze în respirație, pierderea cunoștinței.

Riscul dezvoltării hipoglicemiei rămâne semnificativ pe întreaga perioadă de tratament.

**Pentru evitarea riscurilor de hipoglicemie, trebuie să administrați HEMANGIOL în timpul sau imediat după masă și să evitați administrarea ultimei doze aproape de somnul de noapte (vezi pct. 3). Copilul dumneavoastră trebuie să fie alimentat suficient și regulat în timpul tratamentului. În cazul în care copilul nu mănâncă suficient, dezvoltă o altă boală sau are vărsături, este recomandat să omiteți doza. NU ADMINISTRAȚI HEMANGIOL COPILULUI ÎNAINTE DE A FI DIN NOU ALIMENTAT CORECT.**

**În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă semne de hipoglicemie în timpul administrării de HEMANGIOL, opriți tratamentul și chemați imediat un medic sau mergeți direct la spital. Dacă copilul este conștient, dați-i o băutură lichidă care conține zahăr.**



### **Risc de bronhospasm**

Opriiți tratamentul și contactați imediat un medic în cazul în care, după ce ați administrat HEMANGIOL copilului dumneavoastră, observați următoarele simptome care indică un bronhospasm (contractura temporară a tuburilor bronșice care duce la dificultăți de respirație): tuse, respirație rapidă sau dificilă sau wheezing, asociate sau nu cu o colorație vânătă a pielii.

**Opriiți tratamentul și contactați imediat un medic dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome asemănătoare răcelii asociate cu dificultăți de respirație și / sau respirație șuierătoare în perioada administrării de HEMANGIOL.**

### **Risc de hipotensiune arterială și bradicardie (frecvență cardiacă scăzută)**

HEMANGIOL poate scădea tensiunea arterială (hipotensiune arterială) și frecvența cardiacă (bradicardie). Din acest motiv, copilul dumneavoastră trebuie ținut sub o atență monitorizare clinică și trebuie monitorizată frecvența cardiacă timp de 2 ore după administrarea primei doze sau după o creștere a dozei. Apoi, medicul dumneavoastră va examina copilul în mod regulat pe perioada tratamentului.

**Opriiți tratamentul și contactați imediat un medic dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome cum sunt oboseală, răceală, paloare, învinețire a pielii sau leșin în perioada administrării de HEMANGIOL.**

### **Risc de hiperkaliemie**

HEMANGIOL poate crește valorile de potasiu din sânge (hiperkaliemie). În cazul hemangiomului ulcerat de mari dimensiuni trebuie măsurate valorile de potasiu din sângele copilului.

### **Dacă copilului urmează să i se efectueze anestezie generală**

Informați medicul dumneavoastră cu privire la utilizarea de către copil a unui tratament cu HEMANGIOL. Trebuie să faceți acest lucru deoarece copilul poate prezenta tensiune arterială mică dacă i se administrează anumite anestezice în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi „HEMANGIOL împreună cu alte medicamente”). Este posibil să fie necesară întreruperea administrării de HEMANGIOL cu cel puțin 48 de ore înainte de anestezie.

### **Alăptarea**

- Anunțați medicul dumneavoastră înainte de a administra copilului acest medicament.
- Nu administrați acest medicament copilului dacă urmați un tratament cu medicamente care nu trebuie utilizate împreună cu HEMANGIOL (vezi „HEMANGIOL împreună cu alte medicamente”).

### **HEMANGIOL împreună cu alte medicamente**

- Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă administrați, ați administrat recent sau s-ar putea să administrați orice alte medicamente copilului dumneavoastră. Trebuie să faceți acest lucru deoarece HEMANGIOL poate modifica modul în care acționează alte medicamente, iar unele medicamente pot avea un efect asupra modului în care acționează HEMANGIOL.
- În plus, dacă alăptați, este important să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale ce medicamente luați, deoarece acestea ar putea trece în laptele matern și ar putea interfera cu tratamentul urmat de copilul dumneavoastră. Medicul vă va spune dacă este cazul sau nu să întrerupeți alăptarea.

În special în cazul în care alăptați, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul urmați un tratament cu:

- medicamente pentru diabet zaharat,
- medicamente pentru probleme cardiace și vasculare, cum sunt bătăi neregulate ale inimii, dureri în piept sau angină, tensiune arterială mare, insuficiență cardiacă,

- medicamente pentru tratarea anxietății și depresiei, precum și probleme mai grave legate de sănătatea mentală sau pentru epilepsie,
- medicamente pentru tratarea tuberculozei,
- medicamente analgezice și antiinflamatoare,
- medicamente utilizate pentru scăderea valorilor de grăsimi din sânge,
- medicamente utilizate pentru anestezie.

**Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

### **HEMANGIOL conține sodiu și propilenglicol**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

Acest medicament conține propilenglicol 2,08 mg /kg/zi. Dacă sugarul dumneavoastră are mai puțin de 4 săptămâni, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de administrarea acestui medicament, în special dacă sugarului i se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool.

### **3. Cum să administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră**

Tratamentul copilului dumneavoastră a fost început de un medic cu experiență în diagnosticarea, tratamentul și gestionarea hemangiomului infantil.

Administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Nu schimbați niciodată dumneavoastră înșivă doza pe care o administrați copilului. Orice creștere a dozei sau orice ajustare a dozei în funcție de greutatea sugarului trebuie făcută de către medic.**

#### **Doză**

- Dozarea se bazează pe greutatea sugarului dumneavoastră, urmând schema de mai jos:

Săptămâni (doza zilnică)	Doză per administrare	Momentul administrării
Prima săptămână (1 mg / kg / zi)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• una dimineața</li> <li>• una după-amiaza târziu</li> <li>• un interval de cel puțin 9 ore între două administrări</li> </ul>
A doua săptămână (2 mg / kg / zi)	1 mg/kg	
A treia săptămână și următoarele săptămâni (3 mg / kg / zi)	1,5 mg/kg	

- Dacă este necesar, puteți să amestecați medicamentul cu o cantitate redusă de lapte pentru sugari sau măr și/sau suc de portocale adaptate vârstei și să îl administrați copilului într-un biberon. Nu amestecați medicamentul cu un biberon plin cu lapte sau suc. În cazul copiilor cu greutatea de până la 5 kg, puteți să amestecați doza cu o linguriță de lapte (aproximativ 5 ml). În cazul copiilor cu greutatea de peste 5 kg, doza poate fi amestecată cu o lingură de lapte sau suc de fructe (aproximativ 15 ml). Utilizați amestecul în decurs de 2 ore de la preparare.

#### **Cum să administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră**

- Hemangiolul este pentru administrare orală.
- Medicamentul trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după masă.

- Doza trebuie măsurată întotdeauna folosind seringă pentru administrare orală, furnizată împreună cu flaconul.
- Administrați HEMANGIOL direct în cavitatea bucală a copilului cu ajutorul seringii pentru administrare orală, furnizată împreună cu flaconul.
- Alimentați regulat copilul, pentru a evita repausul alimentar prelungit.
- În cazul în care copilul nu poate fi alimentat sau are vărsături, se recomandă omiterea dozei.
- În cazul în care copilul scuipă o doză sau dacă nu sunteți sigur(ă) că acesta a ingerat tot medicamentul, nu administrați o altă doză; așteptați până la următoarea doză programată.
- HEMANGIOL și hrana trebuie administrate de către aceeași persoană, pentru a evita riscul de hipoglicemie. Dacă este vorba de persoane diferite, buna comunicare dintre acestea este esențială pentru siguranța copilului dumneavoastră.

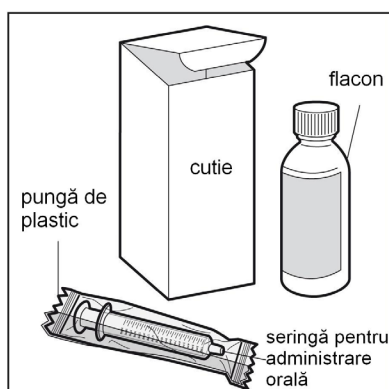
## **Instrucțiuni de utilizare**

### • **Pasul 1: Scoateți elementele din cutie**

Cutie conține următoarele elemente, de care veți avea nevoie pentru administrarea medicamentului:

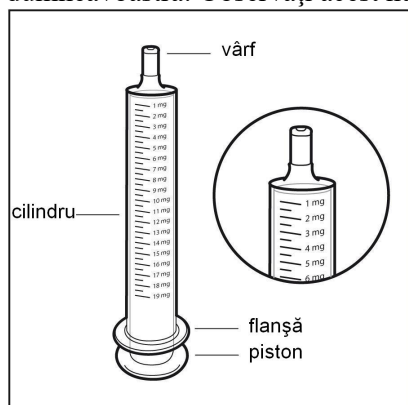
- flaconul din sticlă care conține 120 ml de propranolol soluție orală,
- seringă pentru administrare orală gradată în miligrame (mg), furnizată împreună cu acest medicament.

Scoateți flaconul și seringă pentru administrare orală din cutie și apoi scoateți seringă din pungă de plastic.



### • **Pasul 2: Verificați doza**

Verificați doza de HEMANGIOL în miligrame (mg) după cum a fost prescrisă de medicul dumneavoastră. Observați acest număr pe seringă pentru administrare orală.



### • **Pasul 3: Deschideți flaconul**

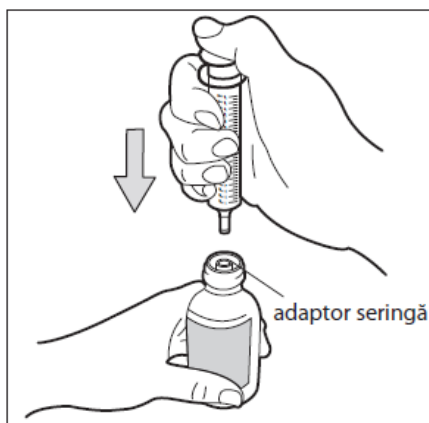
Flaconul este prevăzut cu un dop cu dispozitiv de siguranță pentru copii. Iată cum trebuie să-l desfaceți: apăsați dopul din plastic și rotiți-l în același timp în sens invers acelor de ceasornic (spre stânga).

A nu se agita flaconul înainte de utilizare.



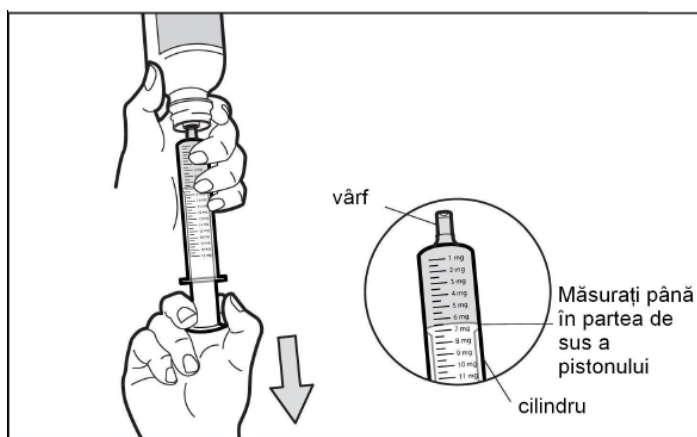
- **Pasul 4: Introduceți seringă**

Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în flaconul aflat în poziție verticală și împingeți pistonul până la capăt. A nu se înlătura adaptorul seringii din gâtul flaconului. Pentru măsurarea și administrarea dozei, utilizați numai seringă pentru administrare orală furnizată împreună cu medicamentul. Nu utilizați o lingură sau alt dispozitiv de dozare.



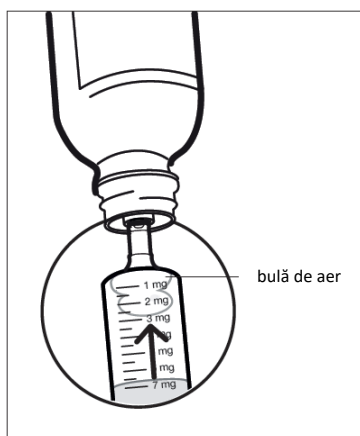
- **Pasul 5: Extrageți doză**

Cu seringă pentru administrare orală fixată, întoarceți flaconul. Trageți pistonul seringii până la numărul de miligrame de care aveți nevoie.



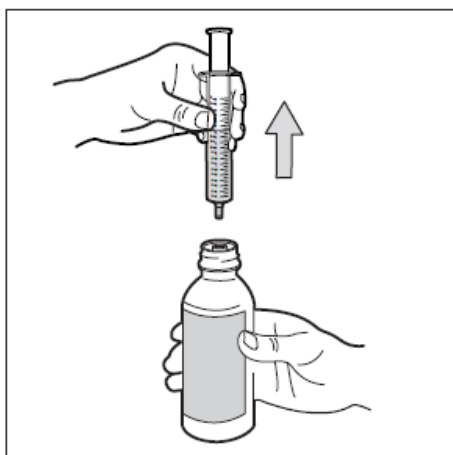
- **Pasul 6: Verificați dacă există bule de aer**

Dacă observați bule de aer în seringă, țineți seringă în poziție verticală, împingeți pistonul în sus suficient pentru a elimina orice bule mari de aer și reajustați la doza prescrisă de medicul dumneavoastră.



- **Pasul 7: Scoateți seringă**

Întoarceți la loc flaconul și scoateți complet seringă din flacon. Aveți grijă să nu împingeți pistonul pe durata acestei operațiuni.



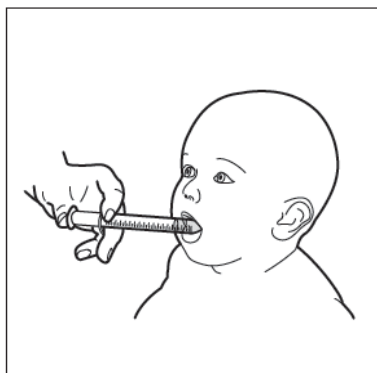
- **Pasul 8: Închideți flaconul**

Așezați dopul din plastic înapoi pe flacon rotindu-l în sensul acelor de ceasornic (spre dreapta).



- **Pasul 9. Administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră**

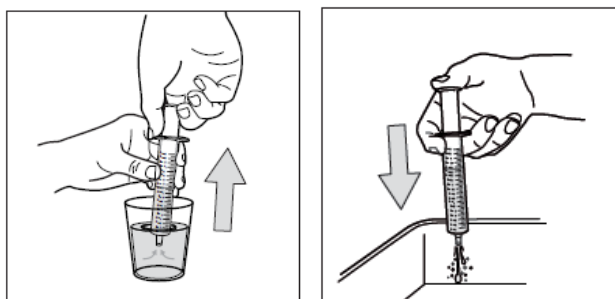
Introduceți seringă în gura sugarului și așezați-o astfel încât să atingă partea interioară a obrazului. Acum puteți împinge ușor HEMANGIOL din seringă direct în gura sugarului. Nu culcați copilul pe spate imediat după administrare.



- **Pasul 10: Curățați seringă**

Nu demontați seringă. Clătiți seringă goală după fiecare utilizare într-un pahar cu apă curată:

1. Luați un pahar cu apă curată.
2. Trageți pistonul.
3. Aruncați apa în chiuvetă
4. **Repețiți acest proces de curățare de 3 ori.**



Nu utilizați pentru curățare produse pe bază de săpun sau alcool. Ștergeți partea exterioară până când este uscată.

Nu introduceți seringă în sterilizator sau în mașina de spălat vase.

Păstrați flaconul și seringă la un loc în cutia de carton până la următoarea utilizare, într-un loc sigur, de unde copilul nu o poate lua. Aruncați seringă de îndată ce flaconul s-a golit.

**Dacă ați administrat copilului dumneavoastră mai mult HEMANGIOL decât trebuie**

Dacă ați administrat copilului dumneavoastră mai mult HEMANGIOL decât este necesar, consultați imediat medicul.

**Dacă uitați să administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră**

Săriți peste doza omisă și nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați tratamentul cu frecvența obișnuită: o doză dimineața și una după-amiaza târziu.

**Dacă încetați să administrați HEMANGIOL copilului dumneavoastră**

Administrarea de HEMANGIOL poate fi oprită brusc la terminarea tratamentului așa cum a decis medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

După administrarea de HEMANGIOL, trebuie să urmăriți semnele importante de avertizare în legătură cu posibile reacții adverse, cum sunt tensiunea arterială mică, frecvența cardiacă scăzută, glicemia scăzută și bronhospasmul (dificultăți de respirație).

Citiți pct. 2 din acest prospect.

#### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)**

- Bronșită (inflamarea bronhiilor)
- Tulburări de somn (insomnie, calitate slabă a somnului și dificultate de trezire)
- Diaree și vărsături.

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Bronhospasm (dificultăți de respirație)
- Bronșiolită (inflamarea bronhiilor mici cu dificultăți de respirație și fluierat în piept) asociată cu tuse și febră
- Tensiune arterială mică
- Apetit alimentar scăzut
- Agitație, coșmaruri, iritabilitate
- Somnolență
- Extremități reci
- Constipație, durere abdominală
- Eritem (roșeața pielii).
- Irritație de scutec

#### **Reacții adverse puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)**

- Tulburări de conducere a inimii sau tulburări de ritm (bătăi neregulate și lente ale inimii),
- Urticarie (reacție adversă cutanată), alopecie (căderea părului),
- Glicemie scăzută,
- Scăderea numărului de globule albe.

#### **Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- Convulsii (crize) legate de hipoglicemie (valori anormal de scăzute ale glucozei sangvine)
- Bradicardie (frecvență cardiacă anormal de scăzută)
- Tensiune arterială mică
- Număr foarte mic de globule albe, care luptă împotriva infecțiilor
- Probleme de circulație care fac ca degetele de la picioare și mâini să fie amorțite și pale
- Valori crescute de potasiu în sânge.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

În cazul în care copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează HEMANGIOL**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia exterioară și eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină. După fiecare utilizare, păstrați flaconul și seringă pentru administrare orală în cutia exterioară. A nu se congela.

Medicamentul trebuie utilizat în decurs de 2 luni de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține HEMANGIOL**

- Substanța activă este propranololul. Fiecare mililitru conține 4,28 mg de clorhidrat de propranolol, echivalent cu 3,75 mg de propranolol.
- Celelalte componente sunt hidroxietilceluloză, zaharină sodică, aromă de căpșuni (conține propilenglicol), aromă de vanilie (conține propilenglicol), acid citric monohidrat, apă purificată. Pentru informații suplimentare vezi pct. 2 din secțiunea "HEMANGIOL conține sodiu și propilenglicol".

### **Cum arată HEMANGIOL și conținutul ambalajului**

- Hemangiol este o soluție orală limpede, incoloră sau cu nuanță ușor gălbuie, cu miros fructat.
- Acesta este furnizat într-un flacon de sticlă brună de 120 ml, prevăzut cu dop filetat cu dispozitiv de siguranță pentru copii. Cutie cu un flacon.
- O seringă pentru administrare orală, din polipropilenă, gradată în mg de propranolol bază, este furnizată împreună cu flaconul.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

#### **PIERRE FABE MEDICAMENT**

Les Cauquillous  
81500 LAVAUR  
FRANȚA

### **Fabricantul**

#### **FARMEA**

10 rue Bouché Thomas  
ZAC Sud d'Orgemont  
49000 ANGERS  
FRANȚA

Sau

### **PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION**

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée  
45500 GIEN  
FRANȚA

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**Acest prospect a fost revizuit în .**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.