

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HEMANGIOL 3,75 mg/mL πόσιμο διάλυμα

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml διαλύματος περιέχει 4,28 mg υδροχλωρικής προπρανολόλης που ισοδυναμεί με 3,75 mg βάσης προπρανολόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

1 ml διαλύματος περιέχει

Προπυλενογλυκόλη.....2,60 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο πόσιμο διάλυμα, με φρουτώδη οσμή.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το HEMANGIOL ενδείκνυται στη θεραπεία του αναπτυσσόμενου βρεφικού αιμαγγειώματος το οποίο απαιτεί συστηματική θεραπεία:

- Απειλητικό για τη ζωή ή τις λειτουργίες αιμαγγείωμα,
- Ελκώδες αιμαγγείωμα με άλγος και/ή απουσία ανταπόκρισης σε απλές περιποιήσεις τραύματος,
- Αιμαγγείωμα με κίνδυνο μόνιμων ουλών ή παραμόρφωσης.

Προορίζεται για έναρξη σε βρέφη ηλικίας 5 εβδομάδων έως 5 μηνών (βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το HEMANGIOL πρέπει να ξεκινά από ιατρούς έμπειρους στη διάγνωση, τη θεραπεία και τη διαχείριση του βρεφικού αιμαγγειώματος, σε ελεγχόμενο κλινικό περιβάλλον όπου διατίθενται επαρκή μέσα για τον χειρισμό ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που απαιτούν επείγοντα μέτρα.

Δοσολογία

Η δοσολογία εκφράζεται σε βάση προπρανολόλης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg/kg/ημέρα η οποία διαιρείται σε δύο χωριστές δόσεις του 0,5 mg/kg. Συνιστάται να αυξάνετε τη δόση μέχρι τη θεραπευτική δόση υπό ιατρική επίβλεψη ως εξής: 1 mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα, κατόπιν 2 mg/kg/ημέρα για 1 εβδομάδα και στη συνέχεια 3 mg/kg/ημέρα ως δόση συντήρησης.

Η θεραπευτική δόση είναι 3 mg/kg/ημέρα, η οποία πρέπει να χορηγείται σε 2 χωριστές δόσεις του 1,5 mg/kg, μία το πρωί και μία αργά το απόγευμα, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 9 ωρών μεταξύ των δύο λήψεων. Το HEMANGIOL πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του ταΐσματος ή αμέσως μετά από αυτό ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Εάν το παιδί δεν τρώει ή κάνει έμετο συνιστάται να παραλείπεται η δόση.

Σε περίπτωση που το παιδί φτύσει μια δόση ή δεν πάρει όλο το φαρμακευτικό προϊόν, δεν πρέπει να δοθεί άλλη δόση πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Κατά τη φάση τιτλοποίησης, κάθε αύξηση δόσης πρέπει να ελέγχεται και να παρακολουθείται από ιατρό στις ίδιες συνθήκες με τη χορήγηση της αρχικής δόσης. Μετά τη φάση τιτλοποίησης, η δόση θα αναπροσαρμόζεται από τον ιατρό ανάλογα με τις αλλαγές στο βάρος του παιδιού.

Είναι απαραίτητη η κλινική παρακολούθηση της κατάστασης του παιδιού και η αναπροσαρμογή της δόσης τουλάχιστον μία φορά τον μήνα.

Διάρκεια θεραπείας:

Το HEMANGIOL πρέπει να χορηγείται για 6 μήνες.

Η διακοπή της θεραπείας δεν απαιτεί προοδευτική μείωση της δόσης.

Στη μειονότητα των ασθενών που εμφανίζουν υποτροπή των συμπτωμάτων μετά από διακοπή της θεραπείας, η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίζει κάτω από τις ίδιες συνθήκες με ικανοποιητική ανταπόκριση.

Παιδιατρικοί πληθυσμοί

Λόγω της απουσίας δεδομένων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, το HEMANGIOL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των 5 εβδομάδων.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το HEMANGIOL, προκειμένου να συστήνεται η έναρξή του σε βρέφη και παιδιά ηλικίας άνω των 5 μηνών.

Βρέφη με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της απουσίας δεδομένων, η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος δε συνιστάται σε βρέφη με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το HEMANGIOL πρέπει να χορηγείται απευθείας στο στόμα του παιδιού με χρήση της διαβαθμισμένης σύριγγας για χορήγηση από στόματος, η οποία είναι βαθμονομημένη σε mg βάσης προπρανολόλης και παρέχεται μαζί με τη φιάλη πόσιμου διαλύματος (βλ. οδηγίες χρήσης στην παράγραφο 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Η φιάλη δεν πρέπει να ανακινείται πριν την χρήση.

Εάν χρειαστεί, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αραιωθεί μέσα σε μικρή ποσότητα βρεφικού γάλακτος ή σε κατάλληλο για την ηλικία του μωρού χυμό μήλου και/ή χυμό πορτοκαλιού. Το φάρμακο δεν πρέπει να τοποθετείται σε πλήρως γεμισμένο μπουκάλι.

Η ανάμιξη μπορεί να γίνει με μία κουταλιά του γλυκού (περίπου 5 mL) γάλα για παιδιά βάρους έως 5 kg ή με μία κουταλιά της σούπας (περίπου 15 mL) γάλα ή φρουτοχυμό για παιδιά βάρους άνω των 5 kg και να δοθεί με μπιμπερό. Το μείγμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 2 ωρών.

Το HEMANGIOL και το φαγητό πρέπει να δίδονται από το ίδιο άτομο ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Εάν εμπλέκονται διαφορετικά άτομα, είναι απαραίτητη η σωστή επικοινωνία μεταξύ τους προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια του παιδιού.

4.3 Αντενδείξεις

- Πρόωρα βρέφη τα οποία δεν έχουν φθάσει στη διορθωμένη ηλικία των 5 εβδομάδων (η διορθωμένη ηλικία υπολογίζεται αφαιρώντας τον αριθμό εβδομάδων πρόωρου τοκετού από την πραγματική ηλικία)
- Θηλάζοντα βρέφη, εάν η μητέρα ακολουθεί αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται με την προπρανολόλη
- Υπερευασθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Άσθμα ή ιστορικό βραγχόσπασμου
- Δεύτερου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί
- Νόσος φλεβόκομβου (συμπεριλαμβανομένου φλεβοκολπικού αποκλεισμού)
- Βραδυκαρδία κάτω από τα ακόλουθα όρια:

Ηλικία	0-3 μηνών		3-6 μηνών	6-12 μηνών
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	100		90	80

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση κάτω από τα ακόλουθα όρια:

Ηλικία	0-3 μηνών	3-6 μηνών	6-12 μηνών
Αρτηριακή πίεση (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Καρδιογενής καταπληξία
- Καρδιακή ανεπάρκεια μη ελεγχόμενη μέσω αγωγής
- Στηθάγγη Prinzmetal
- Βαριές περιφερικές αρτηριακές κυκλοφοριακές διαταραχές (φαινόμενο Raynaud)
- Βρέφη επιρρεπή στην υπογλυκαιμία
- Φαιοχρωμοκύτωμα

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έναρξη της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με προπρανολόλη, πρέπει να διεξάγεται έλεγχος για κινδύνους που σχετίζονται με την προπρανολόλη. Πρέπει να διεξάγεται ανάλυση του ιατρικού ιστορικού και πλήρους κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού ρυθμού, και της ακρόασης της καρδιάς και των πνευμόνων.

Σε περίπτωση πιθανολογούμενης καρδιακής ανωμαλίας, πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προσδιορισθεί τυχόν υποκείμενη αντένδειξη. Σε περίπτωση οξείας βρογχοπνευμονικής ανωμαλίας, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η προπρανολόλη, λόγω της φαρμακολογικής της δράσης, μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη βραδυκαρδία ή τις ανωμαλίες της αρτηριακής πίεσης. Πρέπει να γίνεται διάγνωση της βραδυκαρδίας, εάν ο καρδιακός ρυθμός αποκλίνει περισσότερο από 30 bpm από την αρχική τιμή. Η βραδυκαρδία ορίζεται κάτω από τα ακόλουθα όρια:

Ηλικία	0-3 μηνών	3-6 μηνών	6-12 μηνών
Καρδιακός ρυθμός (παλμοί/λεπτό)	100	90	80

Μετά από την πρώτη λήψη και μετά από κάθε αύξηση δόσης, πρέπει να διεξάγεται κλινική παρακολούθηση που θα συμπεριλαμβάνει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό τουλάχιστον κάθε μία ώρα και για τουλάχιστον 2 ώρες. Σε περίπτωση συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή βραδυκαρδίας κάτω των 80 bpm, πρέπει να αναζητείται άμεσα η συμβουλή ειδικού.

Σε περίπτωση που συμβεί βαριά και/ή συμπτωματική βραδυκαρδία ή υπόταση οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να αναζητείται η συμβουλή ειδικού.

Υπογλυκαιμία

Η προπρανολόλη εμποδίζει την ανταπόκριση των ενδογενών κατεχολαμινών για τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας. Συγκαλύπτει τα αδρενεργικά προειδοποιητικά σημεία της υπογλυκαιμίας ιδιαίτερα την ταχυκαρδία, το τρέμουλο, το άγχος και την πείνα. Μπορεί να επιδεινώσει την υπογλυκαιμία στα παιδιά, ειδικά σε περίπτωση νηστείας, εμέτου ή υπερδοσολογίας.

Αυτά τα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε συνδυασμό με τη λήψη προπρανολόλης μπορούν να εμφανισθούν κατ' εξαίρεση υπό μορφή σπασμών και/ή κώματος.

Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία υπογλυκαιμίας, είναι απαραίτητο να βάλετε το παιδί να πει σακχαρούχος υγρό διάλυμα και να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία. Απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση του παιδιού μέχρι να αποδράμουν τα συμπτώματα.

Σε παιδιά με διαβήτη, η παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος πρέπει να γίνεται συχνότερα και να επιβλέπεται από τον ενδοκρινολόγο.

Αναπνευστικές διαταραχές

Σε περίπτωση λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που σχετίζεται με δύσπνοια και συριγμό, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Είναι δυνατή η χορήγηση β-2 αγωνιστών και

εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Η επαναχορήγηση προπρανολόλης μπορεί να εξεταστεί όταν αναρρώσει πλήρως το παιδί. Σε περίπτωση επανεμφάνισης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Σε περίπτωση μεμονωμένου βρογχόσπασμου, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μόνιμα.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Η διέγερση του συμπαθητικού μπορεί να αποτελεί συνιστώσα ζωτικής σημασίας υποστηρίζοντας την κυκλοφορική λειτουργία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η αναστολή της με β-αποκλειστές μπορεί να επισπεύσει περισσότερο τη βαριά ανεπάρκεια. Σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια, η διαχείριση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από καρδιολόγο.

Σύνδρομο PHACE

Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της προπρανολόλης σε ασθενείς με σύνδρομο PHACE.

Η προπρανολόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με σύνδρομο PHACE με σοβαρές αγγειοεγκεφαλικές ανωμαλίες, ρίχνοντας την αρτηριακή πίεση και μειώνοντας τη ροή μέσω φραγμένων, στενών ή στενωτικών αγγείων.

Βρέφη με μεγάλο βρεφικό αιμαγγείωμα στο πρόσωπο πρέπει να εξετάζονται εξονυχιστικά για πιθανή αρτηριοπάθεια που σχετίζεται με το σύνδρομο PHACE, με αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού της κεφαλής και του λαιμού και καρδιακή απεικόνιση, συμπεριλαμβανομένου του αορτικού τόξου, πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με προπρανολόλη.

Πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού.

Θηλασμός:

Η προπρανολόλη περνά στο μητρικό γάλα, έτσι οι μητέρες που ακολουθούν αγωγή με προπρανολόλη και θηλάζουν το βρέφος τους πρέπει να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας τους.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Η προπρανολόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τα νεφρά. Απουσία δεδομένων στα παιδιά, η προπρανολόλη δε συνιστάται σε περίπτωση νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπερευαισθησία

Σε ασθενείς με πιθανότητα εμφάνισης βαριάς αναφυλακτικής αντίδρασης, ανεξάρτητα από την αιτία, ιδιαίτερα με ιωδιούχους σκιαγραφικούς παράγοντες, η θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της αντίδρασης και αντοχή στη θεραπεία της με αδρεναλίνη σε κανονικές δόσεις. Σε παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο αναφυλαξίας, πρέπει να εκτιμηθεί η σχέση οφέλους κινδύνου του φαρμάκου.

Γενική αναισθησία

Οι β-αποκλειστές θα οδηγήσουν σε περιορισμό της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας και αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Είναι απαραίτητο να προειδοποιηθεί ο αναισθησιολόγος για το γεγονός ότι ο ασθενής ακολουθεί αγωγή με β-αποκλειστές.

Όταν ο ασθενής προγραμματιστεί για χειρουργείο, η θεραπεία με β-αποκλειστές πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την επέμβαση.

Υπερκαλιαιμία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με μεγάλο ελκώδες αιμαγγείωμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να παρακολουθούνται οι ηλεκτρολύτες.

Ψωρίαση

Έχει αναφερθεί επιδείνωση της ασθένειας με β-αποκλειστές σε ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση. Επομένως, πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά η ανάγκη για θεραπεία.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,08 mg προπυλενογλυκόλης/kg/ημέρα. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 4 εβδομάδων, ιδιαίτερα εάν στο βρέφος χορηγηθούν άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη.

Η συγχορήγηση με οποιοδήποτε υπόστρωμα της αλκοολικής αφυδρογονάσης, όπως η αιθανόλη, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω της απουσίας ειδικών μελετών σε παιδιά, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με την προπρανολόλη είναι εκείνες που είναι γνωστές στους ενήλικες. Οι συνδυασμοί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις 2 παρακάτω καταστάσεις (δεν αποκλείουν η μια την άλλη):

- βρέφη στα οποία δίνονται οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαίτερα αυτά που αναφέρονται παρακάτω.
- βρέφη που θηλάζουν από μητέρες που λαμβάνουν οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαίτερα αυτά που αναφέρονται παρακάτω. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να συζητείται η ανάγκη διακοπής του θηλασμού.

Απαιτείται στενή κλινική επίβλεψη για τυχόν επηρεασμένη ανοχή της προπρανολόλης.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, βεπριδίλη) που προκαλούν βραδυκαρδία

Η συγχορήγηση με προπρανολόλη μπορεί να προκαλέσει αλλοιωμένο αυτοματισμό (υπερβολική βραδυκαρδία, φλεβοκομβική ανακοπή), διαταραχές φλεβοκομβοκολπικής και κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) μαζί με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται μόνον υπό στενή κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Αλληλεπιδράσεις που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιαρρυθμικά

- Η προπαφαινόνη έχει αρνητικές ινότροπες ιδιότητες και ιδιότητες β-αποκλειστή που μπορούν να προστεθούν σε αυτές της προπρανολόλης.
- Ο μεταβολισμός της προπρανολόλης μειώνεται με τη συγχορήγηση κινιδίνης, οδηγώντας σε διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης στο αίμα και μεγαλύτερων βαθμών κλινικό β-αποκλεισμό.
- Η αμιωδαρόνη είναι ένας αντιαρρυθμικός παράγοντας με αρνητικές χρονότροπες ιδιότητες που μπορούν να προστεθούν σε αυτές που έχουν διαπιστωθεί με τους β-αποκλειστές, όπως η προπρανολόλη. Αναμένονται διαταραχές αυτοματισμού και αγωγιμότητας εξαιτίας της καταστολής των αντισταθμιστικών μηχανισμών του συμπαθητικού.
- Ο μεταβολισμός της ενδοφλέβιας λιδοκαΐνης αναστέλλεται με τη συγχορήγηση προπρανολόλης, με αποτέλεσμα 25% αύξηση στις συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης. Έχει αναφερθεί τοξικότητα με λιδοκαΐνη (νευρολογικά και καρδιακά ανεπιθύμητα συμβάντα) μετά από συγχορήγηση με προπρανολόλη.

Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας

Οι γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας και οι β-αποκλειστές επιβραδύνουν την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό. Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο βραδυκαρδίας. Πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου.

Διυδροπυριδίνες

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται διυδροπυριδίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστή. Και οι δύο παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν υπόταση και/ή καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς των οποίων η καρδιακή λειτουργία ελέγχεται εν μέρει εξαιτίας πρόσθετων ινότροπων

δράσεων. Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να μειώσει τις ανακλαστικές αντιδράσεις του συμπαθητικού που προκαλούνται σε υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή.

Αντιυπερτασικά (Αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II, διουρητικά, α-αποκλειστές ανεξαρτήτως ένδειξης, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά, ρεζερπίνη, κλπ)

Όταν συνδυάζονται με β-αποκλειστές, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση μπορούν να προκαλέσουν ή να αυξήσουν την υπόταση, κυρίως την ορθοστατική. Σε σχέση με κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά, οι β-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσουν την αναπηδύσα υπέρταση μετά από απότομη απόσυρση της κλονιδίνης και η προπρανολόλη πρέπει να διακοπεί αρκετές ημέρες πριν από τη διακοπή της κλονιδίνης.

Μη-καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα

Κορτικοστεροειδή

Ασθενείς με βρεφικό αιμαγγείωμα ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, εάν έχουν λάβει ή λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με κορτικοστεροειδή επειδή η καταστολή των επινεφριδίων μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αντισταθμιστικής ανταπόκρισης της κορτιζόλης και να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτό ισχύει επίσης όταν παιδιά θηλάζουν από μητέρες που ακολουθούν αγωγή με κορτικοστεροειδή, σε περίπτωση υψηλής δοσολογίας ή παρατεταμένης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με την υπογλυκαιμία).

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν ορθοστατική υπόταση

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν ορθοστατική υπόταση (νιτροπαράγωγα, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, λεβοντόπα, αμιφοστίνη, βακλοφαίνη...) μπορεί να προσθέσουν τις επιδράσεις τους σε αυτές των β-αποκλειστών. Πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου.

Επαγωγείς ενζύμων

Τα επίπεδα προπρανολόλης στο αίμα μπορεί να μειωθούν με τη συγχορήγηση επαγωγέων ενζύμων όπως η ριφαμπικίνη ή η φαινοβαρβιτάλη.

Υπογλυκαιμικοί παράγοντες

Όλοι οι παράγοντες που προκαλούν β-αποκλεισμό μπορούν να συγκαλύψουν ορισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας: αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία.

Η χρήση προπρανολόλης παράλληλα με υπογλυκαιμική θεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς μπορεί να παρατείνει την υπογλυκαιμική ανταπόκριση στην ινσουλίνη. Σε αυτή την περίπτωση, ενημερώστε τον υπεύθυνο για τη φροντίδα και εντείνετε την παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, ιδιαίτερα στη αρχή της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης των λιπιδίων

Η συγχορήγηση χοληστουραμίνης ή κολεστιπόλης με προπρανολόλη οδήγησε σε έως 50% μείωση των συγκεντρώσεων προπρανολόλης.

Αλογονωμένοι Ανασθητικοί Παράγοντες

Μπορούν να καταστείλουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την αντισταθμιστική απόκριση των αγγείων όταν χορηγηθούν με προπρανολόλη. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν βήτα διεγερτικοί παράγοντες για αντιστάθμιση του βήτα αποκλεισμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν εφαρμόζεται.

Θηλασμός

Θηλάζουσες μητέρες: βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5.

Γονιμότητα

Μολονότι αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία κάποιες αναστρέψιμες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών ενήλικων αρουραίων που έλαβαν υψηλές δόσεις προπρανολόλης, η μελέτη που διεξήχθη σε νεαρά ζώα δεν έδειξε καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές του αναπτυσσόμενου βρεφικού αιμαγγειώματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα σε βρέφη υπό αγωγή με HEMANGIOL ήταν διαταραχές ύπνου (16,7%), επιδεινωθείσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, όπως βρογχίτιδα και βρογχολίτιδα που σχετιζόνταν με βήχα και πυρετό, διάρροια (16,5%) και έμετος (11,5%).

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και στη βιβλιογραφία αφορούσαν υπογλυκαιμία (και σχετικό επεισόδιο όπως υπογλυκαιμικοί σπασμοί) και επιδεινωθείσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος με αναπνευστική δυσχέρεια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας δίνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ανεξαρτήτως δόσης και διάρκειας θεραπείας σε δύο κλινικές μελέτες, οι οποίες συμπεριλάμβαναν 435 ασθενείς υπό αγωγή με HEMANGIOL σε δόση 1 mg/kg/ημέρα ή 3 mg/kg/ημέρα για μέγιστη διάρκεια θεραπείας 6 μήνες. Η συχνότητά τους προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες συνθήκες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Λόγω του μεγέθους της βάσης δεδομένων της κλινικής δοκιμής, δεν αντιπροσωπεύονται οι κατηγορίες σπάνιες και πολύ σπάνιες.

Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Βρογχίτιδα	Βρογχολίτιδα		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διαταραχή ύπνου	Διέγερση Εφιάλτες Ευερεθιστότητα		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Υπνηλία		Υπογλυκαιμικός σπασμός
Καρδιακές διαταραχές			Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Περιφερική ψυχρότητα		Υπόταση Αγγειοσύσπαση Φαινόμενο Raynaud
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος	Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος		

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα Δερματίτιδα εκ σπαργάνων	Κνίδωση Αλωπεκία	Ψωριασιόμορφη δερματίτιδα
Παρακλινικές εξετάσεις		Μειωμένη αρτηριακή πίεση	Μειωμένη γλυκόζη αίματος Μειωμένος καρδιακός ρυθμός Ουδετεροπενία	Ακοκκιοκυτταραιμία Υπερκαλιαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σχετικά με τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος όπως η βρογχίτιδα ή η βρογχολίτιδα, έχει παρατηρηθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων (συμπεριλαμβανομένου του βρογχόσπασμου) σε ασθενείς υπό αγωγή με HEMANGIOL εξαιτίας της βρογχοσυσταλτικής δράσης της προπρανολόλης. Αυτές οι επιδράσεις σπάνια οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι διαταραχές ύπνου αντιστοιχούν σε αϋπνία, χαμηλή ποιότητα ύπνου και υπερυπνία. Άλλες διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τα πρώιμα στάδια της θεραπείας.

Διάρροια αναφέρθηκε συχνά και δε σχετιζόταν πάντα με λοιμώδη νόσο του γαστρεντερικού συστήματος. Η εμφάνιση της διάρροιας φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση μεταξύ 1 και 3 mg/kg/ημέρα. Καμία από τις περιπτώσεις δεν ήταν βαριά ως προς την ένταση και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Τα καρδιαγγειακά επεισόδια που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ασυμπτωματικά. Στο πλαίσιο της 4ωρης καρδιαγγειακής παρακολούθησης κατά τις ημέρες τιτλοποίησης, παρατηρήθηκε μείωση του καρδιακού ρυθμού (περίπου 7 bpm) και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (κάτω από 3 mmHg) μετά από τη χορήγηση φαρμάκου. Μία περίπτωση δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακού καρδιακού αποκλεισμού σε ασθενή με υποκείμενη διαταραχή αγωγιμότητας οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μεμονωμένες περιπτώσεις συμπτωματικής βραδυκαρδίας και υπότασης.

Οι μειώσεις του σακχάρου στο αίμα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ήταν ασυμπτωματικές. Ωστόσο, αναφέρθηκαν διάφορες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας με σχετιζόμενους υπογλυκαιμικούς σπασμούς κατά τη διάρκεια του προγράμματος παρηγορητικής χρήσης και στη βιβλιογραφία, ειδικά σε περίπτωση περιόδου νηστείας κατά τη διάρκεια συνοδού νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπερκαλιαιμία έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε λίγους ασθενείς με μεγάλο ελκώδες αιμαγγείωμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η τοξικότητα των β-αποκλειστών αποτελεί προέκταση των θεραπευτικών τους δράσεων:

- Τα καρδιακά συμπτώματα ήπιας έως μέτριας δηλητηρίασης είναι μειωμένος καρδιακός ρυθμός και υπόταση. Μπορούν να συμβούν κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί, καθυστερήσεις ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με πιο βαριά δηλητηρίαση.
- Ενδέχεται να αναπτυχθεί βρογχόσπασμος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα.
- Ενδέχεται να αναπτυχθεί υπογλυκαιμία και οι εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας (τρόμος, ταχυκαρδία) ενδέχεται να συγκαλυφθούν από άλλες κλινικές επιδράσεις της τοξικότητας των β-αποκλειστών.

Η προπρανολόλη είναι ιδιαίτερα λιποδιαλυτή και μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλέσει σπασμούς.

Υποστηρικτική αγωγή και θεραπεία:

Ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε καρδιογράφο, να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία, η νοητική κατάσταση και η γλυκόζη αίματος. Πρέπει να δίνονται ενδοφλέβια υγρά για την υπόταση και ατροπίνη για τη βραδυκαρδία. Η χρήση γλυκαγόνης και κατόπιν κατεχολαμινών πρέπει να εξετάζεται, εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται κατάλληλα στα ενδοφλέβια υγρά. Για τον βρογχόσπασμο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ισοπροτερενόλη και αμινοφυλλίνη.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντας β-αποκλεισμού, μη εκλεκτικός, κωδικός ATC: C07AA05

Μηχανισμός δράσης

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της προπρανολόλης στο αναπτυσσόμενο βρεφικό αιμαγγείωμα που περιγράφονται στην βιβλιογραφία θα μπορούσαν να συμπεριλαμβάνουν ποικίλους μηχανισμούς που όλοι σχετίζονται στενά μεταξύ τους:

- τοπική αιμοδυναμική επίδραση (αγγειοσυστολή που είναι κλασική συνέπεια του βήτα αδρενεργικού αποκλεισμού και μείωση της αιμάτωσης της βλάβης του βρεφικού αιμαγγειώματος),
- αντιαγγειογενή επίδραση (μείωση του πολλαπλασιασμού των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, ελάττωση της νεοαγγείωσης και σχηματισμός αγγειακών σωληναρίων, μείωση της έκκρισης της Μεταλλοπρωτεϊνάσης 9 της Θεμέλιας ουσίας),
- επίδραση πυροδότησης της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών,
- μείωση των οδών σηματοδότησης των VEGF και bFGF και της επακόλουθης αγγειογένεσης / πολλαπλασιασμού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η προπρανολόλη είναι ένας β-αποκλειστής ο οποίος χαρακτηρίζεται από τρεις φαρμακολογικές ιδιότητες:

- απουσία καρδιοεκλεκτικής δραστηριότητας β-1 β-αποκλειστή,
- αντιαρρυθμική δράση,
- έλλειψη δραστηριότητας μερικού αγωνιστή (ή ενδογενούς συμπαθομιμητικής δραστηριότητας).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό

Η αποτελεσματικότητα της προπρανολόλης σε βρέφη (ηλικίας 5 εβδομάδων έως 5 μηνών κατά την έναρξη της θεραπείας) με αναπτυσσόμενο βρεφικό αιμαγγείωμα που απαιτεί συστηματική θεραπεία έχει καταδειχτεί σε μια βασική τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, πολλαπλών δόσεων, προσαρμοστική μελέτη φάσης II/III, η οποία είχε στόχο να συγκρίνει τέσσερα δοσολογικά σχήματα προπρανολόλης (1 ή 3 mg/kg/ημέρα για 3 ή 6 μήνες) με εικονικό φάρμακο (διπλά τυφλή).

Η θεραπεία χορηγήθηκε σε 456 άτομα (401 Προπρανολόλη σε δόση 1 ή 3 mg/kg/ημέρα για 3 ή 6 μήνες, 55 Εικονικό φάρμακο), συμπεριλαμβάνοντας φάση τιτλοποίησης 3 εβδομάδων. Οι ασθενείς (71,3% θηλυκού γένους, 37% ηλικίας 35-90 ημερών και 63% ηλικίας 91-150 ημερών) παρουσίαζαν αιμαγγείωμα-στόχο στο κεφάλι σε ποσοστό 70% και η πλειονότητα των βρεφικών αιμαγγειωμάτων ήταν εστιακά (89%).

Ως επιτυχής θεραπεία ορίστηκε η πλήρης ή σχεδόν πλήρης αποδρομή του αιμαγγειώματος-στόχου, η οποία αξιολογήθηκε με τυφλές κεντρικές ανεξάρτητες εκτιμήσεις σε φωτογραφίες την Εβδομάδα 24, χωρίς πρόωρη διακοπή της θεραπείας.

Το δοσολογικό σχήμα 3 mg/kg/ημέρα για 6 μήνες (επιλεγμένο στο τέλος του τμήματος της φάσης II της μελέτης) παρουσίασε 60,4% επιτυχία έναντι 3,6% στον βαχίονα του εικονικού φαρμάκου (τιμή $p < 0,0001$). Η ηλικία (35-90 ημερών / 91-150 ημερών), οι υποομάδες φύλου και θέσης του αιμαγγειώματος (κεφάλι / σώμα) δε δείχνουν διαφορές στην ανταπόκριση στην προπρανολόλη. Παρατηρήθηκε βελτίωση του αιμαγγειώματος στις 5 εβδομάδες θεραπείας με προπρανολόλη στο 88% των ασθενών. Το 11,4% των ασθενών χρειάστηκε να υποβληθούν εκ νέου σε αγωγή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Για λόγους ηθικής σχετικά με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, η επίδειξη της αποτελεσματικότητας δεν έγινε σε ασθενείς με αιμαγγείωμα υψηλού κινδύνου. Μαρτυρία για την αποτελεσματικότητα της προπρανολόλης σε ασθενείς με αιμαγγείωμα υψηλού κινδύνου είναι διαθέσιμη στη βιβλιογραφία και σε ειδικό πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης που διεξήχθη με Hemangirol.

Βάσει αναδρομικής μελέτης, μια μειοψηφία ασθενών (12%) χρειάστηκε επανέναρξη της συστηματικής θεραπείας. Όταν η θεραπεία ξεκίνησε εκ νέου, παρατηρήθηκε ικανοποιητική ανταπόκριση στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενήλικες

Απορρόφηση και κατανομή:

Η προπρανολόλη απορροφάται σχεδόν πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα. Ωστόσο, υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ και κατά μέσο όρο μόνο 25% της προπρανολόλης περίπου φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 1 έως 4 ώρες μετά από δόση από το στόμα. Η χορήγηση τροφών πλούσιων σε πρωτεΐνη αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της προπρανολόλης κατά 50% περίπου χωρίς να μεταβάλλεται ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση.

Η προπρανολόλη αποτελεί υπόστρωμα για τον εντερικό μεταφορέα εκροής, P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). Ωστόσο, μελέτες υποδεικνύουν ότι η P-gp δεν είναι περιοριστική της δόσης για την εντερική απορρόφηση της προπρανολόλης στη συνήθη διακύμανση θεραπευτικής δόσης.

Περίπου το 90% της κυκλοφορούσας προπρανολόλης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος (λευκωματίνη και άλφα 1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη). Ο όγκος κατανομής της προπρανολόλης είναι περίπου 4 L/kg. Η προπρανολόλη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα και κατανέμεται στο μητρικό γάλα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή:

Η προπρανολόλη μεταβολίζεται μέσω τριών πρωταρχικών οδών: αρωματική υδροξυλίωση (κυρίως 4-υδροξυλίωση), N-αποαλκυλίωση ακολουθούμενη από περαιτέρω οξείδωση πλευρικής αλύσου και απευθείας γλυκουρονίδωση. Η επί τοις εκατό συμβολή αυτών των οδών στον συνολικό μεταβολισμό είναι 42%, 41% και 17% αντίστοιχα αλλά με σημαντική ποικιλογένεση μεταξύ των ατόμων. Οι τέσσερις κύριοι τελικοί μεταβολίτες είναι το γλυκουρονίδιο προπρανολόλης, το ναφθυλοξυλακτικό οξύ και το γλυκουρονικό οξύ και τα θειικά σύμπλοκα της 4-υδροξυ προπρανολόλης. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το CYP2D6 (αρωματική υδροξυλίωση), το CYP1A2 (οξείδωση αλύσου) και σε μικρότερο βαθμό το CYP2C19 ενεπλάκησαν στο μεταβολισμό της προπρανολόλης.

Σε υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των εκτεταμένων μεταβολιστών CYP2D6 και των φτωχών μεταβολιστών σε σχέση με τον χρόνο ημιζωής της κάθαρσης ή της αποβολής της από του στόματος χορήγησης.

Ο χρόνος ημιζωής της προπρανολόλης στο πλάσμα κυμαίνεται από 3 έως 6 ώρες. Λιγότερο από το 1% μιας δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων HEMANGIOL σε δόση 3 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε 2 λήψεις έχει ερευνηθεί σε 19 βρέφη ηλικίας 35 έως 150 ημερών στην αρχή της θεραπείας. Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής διεξήχθη σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά από θεραπεία 1 ή 3 μηνών.

Η προπρανολόλη απορροφήθηκε ταχέως, με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να επιτυγχάνεται κατά κανόνα 2 ώρες μετά τη χορήγηση με αντίστοιχη μέση τιμή γύρω στα 79 ng/mL ανεξάρτητα από την ηλικία του βρέφους.

Η μέση εμφανής κάθαρση της από του στόματος χορήγησης ήταν 2,71 L/h/kg σε βρέφη ηλικίας 65-120 ημερών, και 3,27 L/h/kg σε βρέφη ηλικίας 181-240 ημερών. Αφού διορθώθηκε με το σωματικό βάρος, οι πρωταρχικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για την προπρανολόλη (όπως η κάθαρση του πλάσματος) οριζόμενες σε βρέφη ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τους ενήλικες.

Ο μεταβολίτης 4-υδροξυ-προπρανολόλη ποσοτικοποιήθηκε και η έκθεσή του στο πλάσμα υπολογίστηκε κάτω από 7% της έκθεσης του μητρικού φαρμάκου.

Κατά τη διάρκεια αυτής της φαρμακοκινητικής μελέτης, η οποία περιελάμβανε παιδιά με απειλητικό για τις λειτουργίες αιμαγγείωμα, αιμαγγείωμα σε ορισμένες ανατομικές θέσεις που συχνά αφήνουν μόνιμες ουλές ή παραμόρφωση, μεγάλο αιμαγγείωμα προσώπου, μικρότερο αιμαγγείωμα σε εκτεθειμένες περιοχές, βαρύ ελκώδες αιμαγγείωμα, μισχωτό αιμαγγείωμα, η αποτελεσματικότητα μελετήθηκε επίσης ως δευτερεύον κριτήριο αξιολόγησης. Η θεραπεία με προπρανολόλη οδήγησε σε ταχεία βελτίωση (εντός 7-14 ημερών) όλων των ασθενών και παρατηρήθηκε διάλυση του αιμαγγειώματος-στόχου στο 36,4% των ασθενών σε 3 μήνες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ζώα, μετά από οξεία δοσολόγηση, η προπρανολόλη θεωρείται ένα μέτρια τοξικό φάρμακο με από του στόματος LD50 600 mg/kg περίπου. Οι κύριες επιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση προπρανολόλης σε ενήλικες και νεαρούς αρουραίους ήταν μια παροδική μείωση του σωματικού βάρους και αύξηση του σωματικού βάρους, σχετιζόμενη με μια παροδική μείωση του βάρους των οργάνων. Οι επιδράσεις αυτές ήταν πλήρως αναστρέψιμες όταν διακόπηκε η θεραπεία.

Σε μελέτες χορήγησης διαίτας κατά τις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία με υδροχλωρική προπρανολόλη σε ποντικούς και αρουραίους για μέχρι 18 μήνες σε δόσεις έως 150 mg/kg/ημέρα, δεν υπήρξε μαρτυρία ογκογένεσης σχετιζόμενης με το φάρμακο.

Μολονότι ορισμένα δεδομένα ήταν διφορούμενα, βάσει των συνολικών διαθέσιμων δεδομένων *in vitro* και *in vivo*, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η προπρανολόλη στερείται γονοτοξικότητας.

Σε ενήλικες θηλυκούς αρουραίους, η προπρανολόλη η οποία δίνεται μέσα στην μήτρα ή με ενδοκολπική χορήγηση είναι ένας ισχυρός παράγοντας κατά της εμφύτευσης σε δόση ≥ 4 mg ανά ζώο ενώ οι επιδράσεις είναι αναστρέψιμες. Σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση προπρανολόλης σε υψηλά επίπεδα δόσης ($\geq 7,5$ mg/kg) προκάλεσε ιστοπαθολογικές βλάβες στους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τη σπερματοδόχο κύστη, μείωση της κινητικότητας του σπέρματος, της συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων, των επιπέδων τεστοστερόνης στο πλάσμα και σημαντική αύξηση των ανωμαλιών στην κεφαλή και την ουρά του σπερματοζωαρίου. Οι επιδράσεις γενικά αναστράφηκαν πλήρως μετά τη διακοπή της θεραπείας. Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν μετά από ενδορική χορήγηση προπρανολόλης και χρήση σε μοντέλα *in vitro*. Ωστόσο, στη μελέτη που διεξήχθη σε νεαρά ζώα υπό θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ανάπτυξης που αντιστοιχεί

στη νηπιακή, παιδική και εφηβική ηλικία, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (Βλ. παράγραφο 4.6).

Οι πιθανές επιδράσεις της προπρανολόλης στην ανάπτυξη νεαρών αρουραίων εκτιμήθηκαν μετά από καθημερινή από του στόματος χορήγηση από τη μεταγεννητική Ημέρα 4 (PND 4) έως την PND 21 σε επίπεδα δόσης 0, 10, 20 ή 40 mg/kg/ημέρα.

Παρατηρήθηκε θνησιμότητα με άγνωστη μολονότι απίθανη σχέση με τη θεραπεία στα 40 mg/kg/ημέρα, η οποία, ως προς την τοξικότητα σε νεαρά άτομα, οδήγησε σε NOAEL 20 mg/kg/ημέρα.

Όσον αφορά την αναπαραγωγική ανάπτυξη, τη σωματική ανάπτυξη και τη νευρολογική ανάπτυξη, δεν υπάρχουν επιδράσεις σχετιζόμενες με την προπρανολόλη ούτε τοξικολογικώς σημαντικά ευρήματα στα 40 mg/kg/ημέρα, συσχετιζόμενα με τα περιθώρια ασφαλείας 1,2 στα θηλυκά και 2,9 στα αρσενικά, βάσει των μέσων εκθέσεων προπρανολόλης στην PND 21.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
- Νατριούχος σακχαρίνη
- Βελτιωτικό γεύσης φράουλα (περιέχει προπυλενογλυκόλη)
- Βελτιωτικό γεύσης βανίλια (περιέχει προπυλενογλυκόλη)
- Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
- Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν το άνοιγμα: 3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 2 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη φιάλη μαζί με τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος μέσα στο εξωτερικό κουτί μέχρι την επόμενη χρήση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα 120 mL, μέσα σε φιάλη τύπου III από κίτρινο γυαλί μαζί με προσαρμογέα από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας και βιδωτό πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, που παρέχεται μαζί με σύριγγα για χορήγηση από στόματος από πολυπροπυλένιο, διαβαθμισμένη σε mg βάσης προπρανολόλης.

Μέγεθος συσκευασίας: κουτί που περιέχει 1 φιάλη και 1 σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/919/001

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου

(φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας οφείλει να παράσχει εκπαιδευτικό πακέτο για την προτεινόμενη ένδειξη, στοχεύοντας όλους τους παρέχοντες φροντίδα οι οποίοι προορίζονται να προετοιμάσουν και να χορηγήσουν το HEMANGIOL σε παιδιά. Το εκπαιδευτικό αυτό πακέτο έχει στόχο να αυξήσει την επαγρύπνηση για τον πιθανό κίνδυνο υπότασης, βραχυκαρδίας και βρογχόσπασμου, μετά την λήψη HEMANGIOL, και να παράσχει οδηγίες για τον τρόπο παρακολούθησης/διαχείρισης αυτού του κινδύνου.

Έχει επίσης στόχο να εκπαιδεύσει τους παρέχοντες φροντίδα να ταΐζουν σωστά τα παιδιά κατά την διάρκεια της θεραπείας ούτως ώστε να αποφύγουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και την μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με πρόγραμμα επικοινωνίας, με την αρμόδια εθνική υπηρεσία πριν την διανομή του εκπαιδευτικού πακέτου. Το εκπαιδευτικό πακέτο πρέπει να είναι διαθέσιμο για διανομή πριν το λανσάρισμα της καινούργιας ένδειξης (θεραπεία του δυνάμενου να πολλαπλασιαστεί βρεφικού αιμαγγειώματος) στο κράτος-μέλος.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους παρέχοντες φροντίδα που θεραπεύουν παιδιά με HEMANGIOL πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής βασικά στοιχεία ασφαλείας:

- Πληροφορίες για τις συνθήκες υπό τις οποίες πρέπει να δίδεται το HEMANGIOL
- Πληροφορίες για την σωστή διαδικασία προετοιμασίας και χορήγησης του προϊόντος όπως:
 - Οδηγίες για τον τρόπο προετοιμασίας του διαλύματος με HEMANGIOL
 - Συστάσεις για τον τρόπο ταΐσματος των παιδιών κατά την διάρκεια της θεραπείας
 - Πληροφορίες για τον τρόπο ανίχνευσης και διαχείρισης τυχόν σημαδιών υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με HEMANGIOL
 - Οδηγίες για τον χρόνο διακοπής της χορήγησης HEMANGIOL
- Την ανάγκη παρακολούθησης και επικοινωνίας με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, αν εμφανιστούν τα εξής σημάδια και συμπτώματα μετά την θεραπεία:
 - Για την βραχυκαρδία και την υπόταση: εξάντληση, κρυάδα, χλομάδα, γαλαζωπό χρώμα δέρματος και λιποθυμία.
 - Για την υπογλυκαιμία: δευτερεύοντα συμπτώματα όπως, χλομάδα, κούραση, εφίδρωση, τρεμούλα, χτυποκάρδι, άγχος, πείνα, δυσκολία να ξυπνήσει· πρωτεύοντα συμπτώματα όπως, υπερβολικό ύπνο, δυσκολία να ανταποκριθεί, λίγο φαγητό, μείωση της θερμοκρασίας του σώματος, συσπάσεις (σπασμοί), σύντομες παύσεις στην αναπνοή, απώλεια συνείδησης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ / ΦΙΑΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HEMANGIOL 3,75 mg/mL πόσιμο διάλυμα
προπρανολόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml διαλύματος περιέχει 4,28 mg υδροχλωρικής προπρανολόλης που ισοδυναμεί με 3,75 mg προπρανολόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα.
1 φιάλη των 120 mL και 1 σύριγγα για χορήγηση από στόματος.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση με τη διαβαθμισμένη σε mg προπρανολόλης σύριγγα για χορήγηση από στόματος που περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Μη χρησιμοποιείτε καμία άλλη συσκευή μέτρησης.
Μην ανακινείτε τη φιάλη πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το πρώτο άνοιγμα, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 2 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Φυλάσσετε τη φιάλη και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος μέσα στο εξωτερικό κουτί μέχρι την επόμενη χρήση. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/919/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

HEMANGIOL

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

HEMANGIOL 3,75 mg/mL, πόσιμο διάλυμα προπρανολόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το HEMANGIOL και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού το παιδί σας πάρει το HEMANGIOL
3. Πώς να δώσετε το HEMANGIOL στο παιδί σας
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το HEMANGIOL
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1 Τι είναι το HEMANGIOL και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το HEMANGIOL

Το όνομα του φαρμάκου σας είναι HEMANGIOL. Το δραστικό συστατικό είναι η προπρανολόλη. Η προπρανολόλη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστών ως β-αποκλειστές.

Ποια είναι η χρήση του

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας ασθένειας που λέγεται αιμαγγείωμα. Αιμαγγείωμα είναι η συσσώρευση επιπλέον αιμοφόρων αγγείων, τα οποία έχουν σχηματίσει ένα εξόγκωμα μέσα ή κάτω από το δέρμα. Το αιμαγγείωμα μπορεί να είναι επιφανειακό ή βαθύ. Μερικές φορές ονομάζεται "σημάδι φράουλας" επειδή η επιφάνεια ενός αιμαγγειώματος μοιάζει λίγο με φράουλα.

Το Hemangiolo ξεκινά να δίνεται σε βρέφη ηλικίας 5 εβδομάδων έως 5 μηνών, όταν:

- το σημείο και/ή η έκταση των βλαβών είναι απειλητικά για τη ζωή ή τις λειτουργίες (θα μπορούσαν να βλάψουν ζωτικά όργανα ή αισθήσεις όπως όραση ή ακοή),
- το αιμαγγείωμα είναι ελκώδες (δηλαδή με πληγή στο δέρμα που δεν επούλώνεται) και επώδυνο και/ή δεν ανταποκρίνεται σε απλές περιποιήσεις τραύματος,
- υπάρχει κίνδυνος μόνιμων ουλών ή παραμόρφωσης.

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το HEMANGIOL

Μη δίνετε το HEMANGIOL

Εάν το παιδί σας:

- έχει γεννηθεί πρόωρα και δεν έχει φθάσει στη διορθωμένη ηλικία των 5 εβδομάδων (η διορθωμένη ηλικία είναι η ηλικία στην οποία θα μπορούσε να είναι ένα πρόωρο μωρό, εάν είχε γεννηθεί στην ώρα του).

- είναι αλλεργικό στην προπρανολόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Μια αλλεργική αντίδραση μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, φαγούρα ή κομμένη αναπνοή.
- έχει άσθμα ή ιστορικό δυσκολιών στην αναπνοή.
- έχει αργό καρδιακό ρυθμό για την ηλικία του. Ρωτήστε τον γιατρό σας, εάν δεν είστε σίγουρος/η.
- έχει πρόβλημα με την καρδιά (όπως διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και καρδιακή ανεπάρκεια).
- έχει πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- έχει προβλήματα με το κυκλοφορικό που κάνουν τα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών μούδιασμένα και χλωμά.
- έχει τάση για χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα.
- έχει υψηλή αρτηριακή πίεση που προκαλείται από όγκο στα επινεφρίδια. Αυτό λέγεται "φαιοχρωμοκύτωμα".

Εάν θηλάζετε το παιδί σας και εάν παίρνετε φάρμακα που δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το HEMANGIOL (βλέπε "Εάν θηλάζετε το παιδί σας" και "Άλλα φάρμακα και HEMANGIOL"), **μη δώσετε** αυτό το φάρμακο στο παιδί σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, προτού το παιδί σας πάρει το HEMANGIOL:

- Εάν το παιδί σας έχει προβλήματα με το συκώτι ή τα νεφρά του. Αυτό το φάρμακο δε θα συνιστάται σε περίπτωση ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας.
- Εάν το παιδί σας είχε κάποτε αλλεργική αντίδραση ανεξάρτητα από την προέλευσή της (π.χ. φάρμακο ή διατροφική ουσία κλπ.). Μια αλλεργική αντίδραση μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, φαγούρα ή κομμένη αναπνοή.
- Εάν το παιδί σας έχει ψωρίαση (κατάσταση του δέρματος η οποία δημιουργεί κόκκινες, ξηρές πλάκες χοντρού δέρματος), καθώς το φάρμακο αυτό μπορεί να χειροτερέψει τα συμπτώματα αυτής της κατάστασης.
- Εάν το παιδί σας έχει διαβήτη: σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να μετράται συχνότερα το επίπεδο σακχάρου στο αίμα του παιδιού σας.
- Εάν το παιδί σας έχει σύνδρομο PHACE (κατάσταση που συνδυάζει το αιμαγγείωμα με αγγειακές ανωμαλίες που συμπεριλαμβάνουν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου), καθώς το φάρμακο αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σημαντικά σημεία που πρέπει να προσέξετε μετά τη χορήγηση του HEMANGIOL

Κίνδυνος υπότασης και βραδυκαρδίας (χαμηλός καρδιακός ρυθμός)

Το HEMANGIOL μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση (υπόταση) και τον καρδιακό ρυθμό (βραδυκαρδία). Αυτός είναι ο λόγος που το παιδί σας θα παραμένει κάτω από στενή κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού για 2 ώρες με την πρώτη δόση ή μετά από αύξηση της δόσης. Στη συνέχεια, ο γιατρός σας θα εξετάζει τακτικά το παιδί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Τηλεφωνήστε αμέσως στον γιατρό σας αν το παιδί σας έχει οποιαδήποτε σημεία όπως κούραση, κρυάδες, χλωμάδα, γαλαζωπό χρώμα δέρματος ή λιποθυμήσει ενώ παίρνει το HEMANGIOL.

Κίνδυνοι υπογλυκαιμίας

Αυτό το φάρμακο μπορεί να συγκαλύψει τα προειδοποιητικά σημεία της υπογλυκαιμίας (γνωστή επίσης ως χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα), ειδικά εάν το μωρό δεν τρώει, κάνει εμετό ή σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Τα σημεία αυτά μπορεί να είναι:

- Ελάσσονα: χλωμάδα, κούραση, εφίδρωση, τρέμουλο, χτυποκάρδι, άγχος, πείνα, δυσκολία στο ξύπνημα.

- Μείζονα: υπερβολικός ύπνος, δυσκολία να ανταποκριθεί, λίγο φαγητό, μείωση της θερμοκρασίας του σώματος, συσπάσεις (σπασμοί), σύντομες παύσεις στην αναπνοή, απώλεια συνείδησης.

Για να αποφύγετε τους κινδύνους υπογλυκαιμίας, πρέπει να ταΐζετε το παιδί σας τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν το παιδί σας δεν τρώει, αναπτύξει άλλη ασθένεια ή κάνει εμετό, συνιστάται να παραλείψετε τη δόση. ΜΗ ΔΙΝΕΤΕ ΤΟ HEMANGIOL ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ ΣΑΣ ΜΕΧΡΙ ΝΑ ΤΡΕΦΕΤΑΙ ΚΑΙ ΠΑΛΙ ΚΑΝΟΝΙΚΑ.

Εάν ο παιδί σας έχει οποιαδήποτε σημεία υπογλυκαιμίας ενώ παίρνει το HEMANGIOL, δώστε εάν είναι δυνατόν υγρό από το στόμα που περιέχει ζάχαρη και, εάν τα συμπτώματα επιμένουν, τηλεφωνήστε αμέσως στον γιατρό σας ή πηγαίνετε απευθείας σε νοσοκομείο.

Κίνδυνοι βρογχόσπασμου

Σταματήστε τη θεραπεία και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν, αφού δώσετε το HEMANGIOL στο παιδί σας, παρατηρήσετε τα παρακάτω συμπτώματα που υποδηλώνουν βρογχόσπασμο (προσωρινή στένωση των βρογχικών σωλήνων που οδηγεί σε δυσκολία στην αναπνοή): βήχας, γρήγορη ή δύσκολη αναπνοή ή συριγμός που συνδέονται ή όχι με γαλαζωπό δέρμα.

Κίνδυνος υπερκαλιαιμίας

Το HEMANGIOL μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του καλίου στο αίμα (υπερκαλιαιμία). Σε περίπτωση μεγάλου ελκώδους αιμαγγειώματος, πρέπει να μετράται το επίπεδο καλίου στο αίμα του παιδιού σας.

Εάν το παιδί σας πρέπει να υποβληθεί σε γενική αναισθησία

Ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παίρνει HEMANGIOL. Ο λόγος είναι ότι το παιδί σας μπορεί να παρουσιάσει χαμηλή αρτηριακή πίεση, εάν του δοθούν ορισμένα αναισθητικά ενώ παίρνει το φάρμακο αυτό (βλέπε "Άλλα φάρμακα και HEMANGIOL"). Θα μπορούσε να χρειαστεί διακοπή του HEMANGIOL τουλάχιστον 48 ώρες πριν την αναισθησία.

Εάν θηλάζετε το παιδί σας

- Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν δώσετε αυτό το φάρμακο.
- Μη δώσετε αυτό το φάρμακο στο παιδί σας, εάν εσείς παίρνετε φάρμακα που δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με το HEMANGIOL (βλέπε "Άλλα φάρμακα και HEMANGIOL").

Άλλα φάρμακα και HEMANGIOL

- Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, εάν δίνετε, έχετε πρόσφατα δώσει ή μπορεί να δώσετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα στο παιδί σας. Ο λόγος είναι ότι το HEMANGIOL μπορεί να αλλάξει τον τρόπο που δουλεύουν άλλα φάρμακα και ορισμένα φάρμακα μπορεί να επιδράσουν στον τρόπο που δουλεύει το HEMANGIOL.
- Επιπλέον, εάν θηλάζετε το παιδί σας, είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ποια φάρμακα παίρνετε εσείς ή ίδια, καθώς μπορεί αυτά να περάσουν στο μητρικό γάλα σας και να παρέμβουν στη θεραπεία του παιδιού σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει, εάν χρειάζεται να διακόψετε ή όχι τον θηλασμό.

Συγκεκριμένα, σε περίπτωση που θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς παίρνετε ή εάν το παιδί σας παίρνει:

- Φάρμακα για διαβήτη,
- Φάρμακα για προβλήματα της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων, όπως ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, πόνος στο στήθος ή στηθάγχη, υψηλή αρτηριακή πίεση, καρδιακή ανεπάρκεια,
- Φάρμακα για να θεραπεύσετε το άγχος και την κατάθλιψη καθώς και πιο σοβαρά προβλήματα ψυχικής υγείας και επιληψία,
- Φάρμακα για να θεραπεύσετε τη φυματίωση,
- Φάρμακα για να θεραπεύσετε τον πόνο και τη φλεγμονή,
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα λιπίδια στο αίμα,

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αναισθησία.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το HEMANGIOL περιέχει νάτριο και προπυλενογλυκόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,08 mg προπυλενογλυκόλης/kg/ημέρα. Εάν το μωρό σας είναι μικρότερο των 4 εβδομάδων, επικοινωνήστε με το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν του δώσετε αυτό το φάρμακο, ιδιαίτερα εάν το μωρό λαμβάνει άλλα φάρμακα που περιέχουν προπυλενογλυκόλη ή αλκοόλη.

3 Πως να δώσετε το HEMANGIOL στο παιδί σας

Η θεραπεία του παιδιού σας έχει ξεκινήσει από γιατρό που έχει πείρα στη διάγνωση, τη θεραπεία και τη διαχείριση του βρεφικού αιμαγγειώματος.

Πάντοτε να δίνετε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ποτέ μην αλλάζετε μόνος(η) σας τη δόση που δίνετε στο παιδί σας. Κάθε αύξηση στη δόση ή οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το βάρος του μωρού σας πρέπει να γίνεται από τον γιατρό σας.

Δόση

- Η δοσολογία βασίζεται στο βάρος του μωρού σας σύμφωνα με το παρακάτω πρόγραμμα:

Εβδομάδες (ημερήσια δόση)	Δόση ανά λήψη	Χρόνος λήψεων
Πρώτη εβδομάδα (1 mg/kg/ημέρα)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • μια το πρωί • μια αργά το απόγευμα • μεσοδιάστημα τουλάχιστον 9 ωρών μεταξύ των δύο λήψεων
Δεύτερη εβδομάδα (2 mg/kg/ημέρα)	1 mg/kg	
Τρίτη και επόμενες εβδομάδες (3 mg/kg/ημέρα)	1,5 mg/kg	

- Εάν χρειαστεί, μπορείτε να αναμείξετε το φάρμακο με μικρή ποσότητα βρεφικού γάλακτος ή κατάλληλου για την ηλικία του μωρού χυμού μήλου και/ή χυμού πορτοκαλιού και να το δώσετε στο παιδί σας με μπιμπερό. Μην αναμειγνύετε το φάρμακο σε μπουκάλι γεμάτο γάλα ή χυμό. Για παιδιά που ζυγίζουν μέχρι 5 kg, μπορείτε να αναμείξετε τη δόση με μια κουταλιά του γλυκού γάλα (περίπου 5 mL). Για παιδιά που ζυγίζουν πάνω από 5 kg, η δόση πρέπει να αναμειγνύεται με μία κουταλιά της σούπας γάλα ή φρουτοχυμό (περίπου 15 mL). Χρησιμοποιείτε το μείγμα εντός 2 ωρών από την ώρα της προετοιμασίας.

Πώς να δώσετε το HEMANGIOL στο παιδί σας

- Το Hemangiol προορίζεται για λήψη από του στόματος
- Αυτό το φάρμακο πρέπει να δίνεται κατά τη διάρκεια του ταΐσματος ή αμέσως μετά από αυτό.
- Η δόση πρέπει πάντοτε να μετράται χρησιμοποιώντας τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται μαζί με τη φιάλη.
- Δίνετε το HEMANGIOL απευθείας μέσα στο στόμα του παιδιού σας χρησιμοποιώντας τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται μαζί με τη φιάλη
- Ταΐζετε τακτικά το παιδί σας, ώστε να αποφύγετε την παρατεταμένη νηστεία.
- Εάν το παιδί σας δεν τρώει ή κάνει εμετό, συνιστάται να παραλείπετε τη δόση.

- Εάν το παιδί σας φτύσει μια δόση ή εάν δεν είστε σίγουρος(η) ότι πήρε όλο το φάρμακο, μη δώσετε άλλη δόση, απλώς περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.
- Το HEMANGIOL και το φαγητό πρέπει να δίνονται από το ίδιο άτομο, ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Όταν εμπλέκονται διαφορετικά άτομα, η καλή επικοινωνία είναι απαραίτητη ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια του παιδιού σας.

Οδηγίες χρήσης:

- **Βήμα 1. Βγάλτε τα είδη από το κουτί**

Το χάρτινο κουτί περιέχει τα ακόλουθα είδη τα οποία θα χρειαστείτε για να χορηγήσετε το φάρμακο:

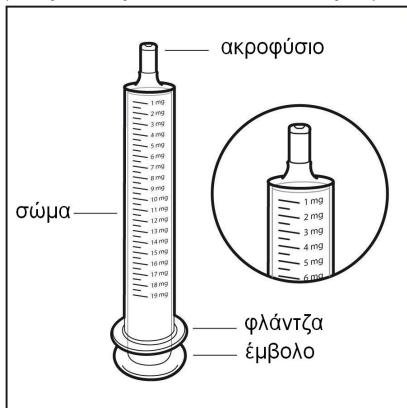
- Τη γυάλινη φιάλη που περιέχει 120 mL πόσιμου διαλύματος προπρανολόλης
- Τη διαβαθμισμένη σε mg σύριγγα για χορήγηση από στόματος που παρέχεται με αυτό το φάρμακο.

Βγάλτε τη φιάλη και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος από το κουτί και βγάλτε τη σύριγγα από την πλαστική σακούλα.



- **Βήμα 2. Ελέγξτε τη δόση**

Ελέγξτε τη δόση του HEMANGIOL σε χιλιοστόγραμμα (mg) όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας. Εντοπίστε τον αριθμό αυτόν πάνω στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος.



- **Βήμα 3. Ανοίξτε τη φιάλη**

Η φιάλη διαθέτει πώμα ανθεκτικό για τα παιδιά. Για να το ανοίξετε, σπρώξτε προς τα κάτω το πλαστικό πώμα ενώ γυρίζετε το πώμα αντίθετα προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού (προς τα αριστερά).

Μην ανακινείτε τη φιάλη πριν τη χρήση.

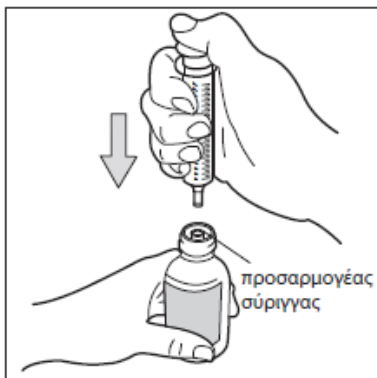


- **Βήμα 4. Εισάγετε τη σύριγγα**

Εισάγετε το ακροφύσιο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος μέσα στην όρθια φιάλη και σπρώξτε το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το τέρμα.

Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα της σύριγγας από τον λαιμό της φιάλης.

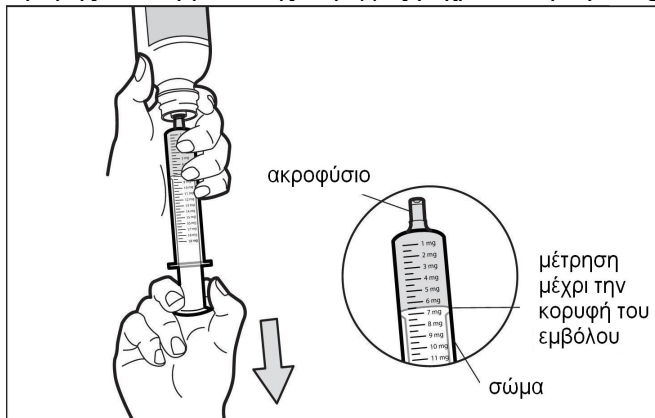
Χρησιμοποιείτε μόνο τη σύριγγα που παρέχεται με το φάρμακο για να μετρήσετε και να χορηγήσετε τη δόση. Μη χρησιμοποιείτε κουτάλι ή οποιοδήποτε άλλο μέσο διανομής.



- **Βήμα 5: Αφαιρέστε τη δόση**

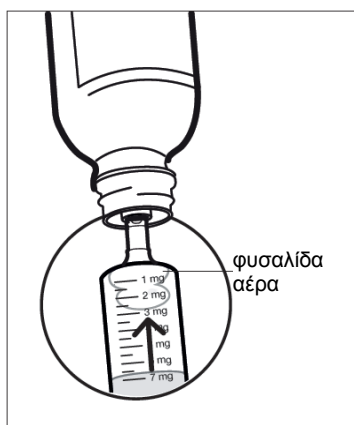
Με τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος στη θέση της, αναποδογυρίστε τη φιάλη.

Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας μέχρι τον αριθμό mg που χρειάζεστε.



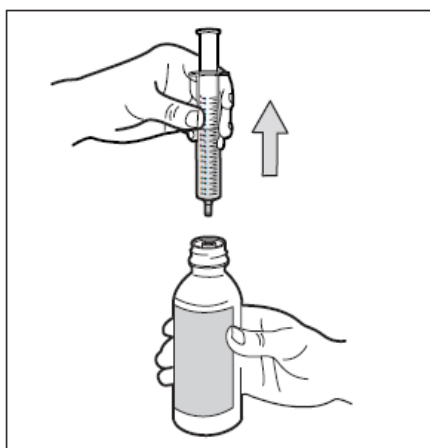
- **Βήμα 6: Ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα**

Εάν δείτε φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα, κρατήστε τη σύριγγα όρθια, σπρώξτε προς τα πάνω το έμβολο μόνο όσο χρειάζεται για να διώξετε τυχόν μεγάλες φυσαλίδες αέρα και κατόπιν ξαναρυθμίστε στη δόση που συνταγογράφησε ο γιατρός σας.



- **Βήμα 7. Βγάλετε τη σύριγγα**

Γυρίστε τη φιάλη όρθια και βγάλετε ολόκληρη τη σύριγγα από τη φιάλη. Προσοχή, μην σπρώξετε προς τα μέσα το έμβολο κατά το στάδιο αυτό.



- **Βήμα 8. Κλείστε τη φιάλη.**

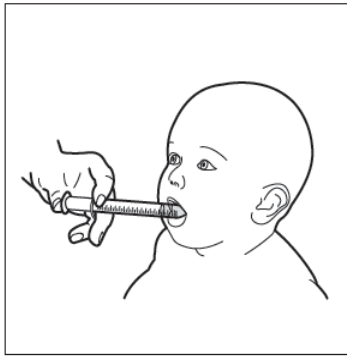
Ξαναβάλετε το πλαστικό πώμα στη φιάλη γυρίζοντάς το προς τη φορά των δεικτών του ρολογιού (προς τα δεξιά).



- **Βήμα 9. Δώστε το HEMANGIOL στο παιδί σας**

Εισάγετε τη σύριγγα μέσα στο στόμα του μωρού σας και κολλήστε την στο εσωτερικό του μάγουλου. Τώρα μπορείτε αργά να αδειάζετε το HEMANGIOL από τη σύριγγα απευθείας μέσα στο στόμα του μωρού σας.

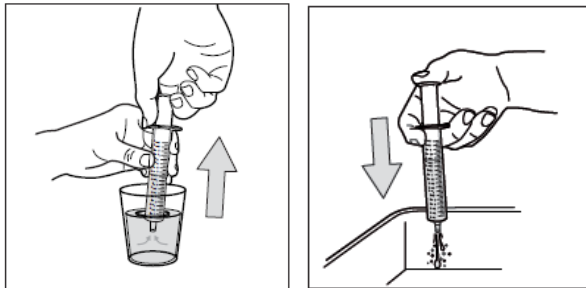
Μην ξαπλώσετε το παιδί αμέσως μετά τη χορήγηση.



• **Βήμα 10: Καθαρίστε τη σύριγγα.**

Μην αποσυναρμολογείτε τη σύριγγα. Ξεπλύντε την άδεια σύριγγα μετά από κάθε χρήση μέσα σε ένα ποτήρι καθαρού νερού:

- 1- Πάρτε ένα ποτήρι καθαρού νερού
- 2- Τραβήξτε μέσα το έμβολο
- 3- Πετάξτε το νερό στον νεροχύτη σας
- 4- **Επαναλάβετε 3 φορές αυτή τη διαδικασία καθαρισμού.**



Μη χρησιμοποιείτε σαπούνι ή προϊόν με βάση το οινόπνευμα για να καθαρίσετε. Σκουπίστε την εξωτερική πλευρά.

Μη βάζετε τη σύριγγα μέσα σε αποστειρωτή ή πλυντήριο πιάτων.

Μέχρι την επόμενη χρήση, φυλάξτε τη φιάλη μαζί με τη σύριγγα μέσα στο χάρτινο κουτί σε ασφαλές μέρος όπου δεν μπορεί να τα δει ή να τα φτάσει το παιδί σας. Πετάξτε τη σύριγγα μόλις τελειώσει η φιάλη.

Εάν δώσετε στο παιδί σας μεγαλύτερη δόση HEMANGIOL από την κανονική

Εάν έχετε δώσει στο παιδί σας περισσότερο HEMANGIOL από ότι έπρεπε, συμβουλευθείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να δώσετε το HEMANGIOL στο παιδί σας

Παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και μη δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Συνεχίστε τη θεραπεία με τη συνηθισμένη συχνότητα: μία δόση το πρωί και μία αργά το απόγευμα.

Εάν σταματήσετε να δίνετε το HEMANGIOL στο παιδί σας

Το HEMANGIOL μπορεί να διακοπεί μια κι έξω στο τέλος της θεραπείας όπως αποφασίσει ο γιατρός.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μετά τη χορήγηση του HEMANGIOL, πρέπει να δίνεται προσοχή σε σημαντικά προειδοποιητικά σημεία πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλός καρδιακός ρυθμός, χαμηλό επίπεδο σακχάρου αίματος και βρογχόσπασμος (δυσκολίες στην αναπνοή). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Βρογχίτιδα (φλεγμονή των βρόγχων),
- Διαταραχές ύπνου (αϋπνία, κακή ποιότητα ύπνου και δυσκολίες στο ξύπνημα),
- Διάρροια και έμετος.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- Βρογχόσπασμος (δυσκολίες στην αναπνοή),
- Βρογχιολίτιδα (φλεγμονή των μικρών βρόγχων με δυσκολίες στην αναπνοή και συριγμό στο στήθος, που σχετίζεται με βήχα και πυρετό),
- Μειωμένη αρτηριακή πίεση,
- Μειωμένη όρεξη,
- Διέγερση, εφιάλτες, ευερεθιστότητα,
- Υπνηλία,
- Κρύα άκρα,
- Δυσκοιλιότητα, πόνος στην κοιλιά,
- Ερύθημα (κοκκίνισμα του δέρματος),
- Εξάνθημα από τη χρήση πάνας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας ή καρδιακού ρυθμού (αργοί ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί),
- Κνίδωση (αλλεργική αντίδραση του δέρματος), αλωπεκία (απώλεια μαλλιών),
- Μειωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα,
- Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Συσπάσεις (σπασμοί) που συνδέονται με την υπογλυκαιμία (μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα),
- Βραδυκαρδία (μη φυσιολογικά χαμηλός καρδιακός ρυθμός),
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- Πολύ χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων τα οποία μάχονται κατά της λοίμωξης,
- Προβλήματα με το κυκλοφορικό που κάνουν τα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών μούδιασμα και χλωμά,
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας παρουσιάσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5 Πώς να φυλάσσετε το HEMANGIOL

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και την ετικέτα της φιάλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Φυλάσσετε τη φιάλη μαζί και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος μέσα στο χάρτινο κουτί μέχρι την επόμενη χρήση. Μην καταψύχετε.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 2 μηνών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το HEMANGIOL

- Η δραστική ουσία είναι η προπρανολόλη. Κάθε ml περιέχει 4,28 mg υδροχλωρικής προπρανολόλης που ισοδυναμεί με 3,75 mg προπρανολόλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, νατριούχος σακχαρίνη, βελτιωτικό γεύσης φράουλα (περιέχει προπυλενογλυκόλη), βελτιωτικό γεύσης βανίλια (περιέχει προπυλενογλυκόλη), μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κεκαθαρμένο ύδωρ. Βλέπε παράγραφο 2, λήμμα "Το HEMANGIOL περιέχει νάτριο και προπυλενογλυκόλη" για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του HEMANGIOL και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το HEMANGIOL είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πόσιμο διάλυμα, με φρουτώδη οσμή.
- Διατίθεται σε φιάλη από κίτρινο γυαλί των 120-mL, με βιδωτό πώμα ανθεκτικό για τα παιδιά. Κουτί με 1 φιάλη.
- Μαζί με κάθε φιάλη παρέχεται μια σύριγγα για χορήγηση από στόματος από πολυπροπυλένιο, βαθμονομημένη σε mg βάσης προπρανολόλης.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 Place Abel Gance
92100 BOULOGNE
ΓΑΛΛΙΑ

Παραγωγός

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

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την προπρανολόλη (προϊόν εγκεκριμένο με κεντρική διαδικασία), τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Συνολικά 7 περιπτώσεις (5 μη σοβαρές) ψωριασιόμορφης δερματίτιδας / ψωρίασης έχουν αναφερθεί αθροιστικά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροχλωρική προπρανολόλη (Hemangiol). Μεταξύ αυτών, δύο περιπτώσεις ήταν ενδεικτικές επανεμφάνισης με την επανέναρξη (positive re-challenge). Σε τρεις ακόμη περιπτώσεις, αναφέρθηκε εξάλειψη με τη διακοπή (positive de-challenge), περιλαμβανομένων δύο περιπτώσεων που ανάρρωσαν μετά τη θεραπεία· στην τρίτη περίπτωση ο ασθενής ανάρρωσε χωρίς θεραπεία αλλά μετά από μείωση της δόσης. Οι ηλικίες των ασθενών, όταν ήταν γνωστές, ήταν μεταξύ 1 μηνός και 18 μηνών. Σε όλες τις αναφερθείσες περιπτώσεις η αντίδραση περιορίστηκε στην περιοχή της πάνας· σε δύο περιπτώσεις η αντίδραση αναφέρθηκε ως ψωριασιόμορφο εξάνθημα, ενώ σε άλλες δύο περιπτώσεις, ως δερματίτιδα εκ σπαργάνων (ψωρίαση) / εξάνθημα.

Σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, οι β-αναστολείς είναι γνωστοί μεταξύ των φαρμάκων που συνδέονται περισσότερο με την ψωρίαση στους ενήλικες. Έχει προταθεί ένας πιθανός μηχανισμός δράσης μέσω του αποκλεισμού επιδερμικών β-υποδοχέων. Παρόλο που η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν περιγράφεται ευρέως στα παιδιά, υπάρχει ένας εύλογος βιολογικός μηχανισμός που περιλαμβάνει την προπρανολόλη στην ανάπτυξη της αντίδρασης.

Η ισχύουσα ΠΧΠ περιλαμβάνει το ερώτημα και την κνίδωση ως ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4.8. Ως εκ τούτου, ενόψει των δεδομένων που παρουσιάζονται στην(ις) ΕΠΠΑ που αξιολογήθηκαν, οι όροι "Ψωριασιόμορφη δερματίτιδα" με μη γνωστή συχνότητα και "Δερματίτιδα εκ σπαργάνων" με συχνή συχνότητα πρέπει να προστεθούν ως νέες ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ. Το φύλλο οδηγιών επικαιροποιείται αναλόγως. Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την προπρανολόλη (προϊόν εγκεκριμένο με κεντρική διαδικασία), η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει προπρανολόλη (προϊόν εγκεκριμένο με κεντρική διαδικασία) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.