

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HEMANGIOL 3,75 mg/ml soluzione orale

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 4,28 mg di propranololo cloridrato equivalente a 3,75 mg di propranololo base.

Eccipienti con effetti noti:

1 ml di soluzione contiene

propilene glicole..... 2,60 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione orale limpida, da incolore a giallo chiaro, dall'odore fruttato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HEMANGIOL è indicato nel trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica:

- Emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni,
- Emangiomi ulcerati accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione,
- Emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti.

Il trattamento deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con HEMANGIOL deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi, nel trattamento e nella gestione degli emangiomi infantili, in un ambiente clinico controllato dove siano disponibili strutture idonee per la gestione delle reazioni avverse, comprese quelle che richiedono interventi urgenti.

Posologia

La posologia si riferisce al propranololo base.

La dose iniziale raccomandata è 1mg/kg/die, suddivisa in due dosi separate da 0,5 mg/kg. Si raccomanda di aumentare la dose fino al raggiungimento della dose terapeutica sotto controllo medico nel modo seguente: 1 mg/kg/die per 1 settimana, quindi 2 mg/kg/die per 1 settimana e successivamente 3 mg/kg/die come dose di mantenimento.

La dose terapeutica è 3 mg/kg/die, da somministrare in 2 dosi separate di 1,5 mg/kg, una al mattino e una a pomeriggio inoltrato, con un intervallo di tempo di almeno 9 ore tra due somministrazioni.

HEMANGIOL deve essere somministrato durante o subito dopo un pasto per evitare il rischio di ipoglicemia.

Se il bambino non mangia abbastanza o vomita, si raccomanda di saltare la dose.

Se il bambino vomita la dose o non assume l'intera dose di medicinale, non somministrare altre dosi prima della dose successiva programmata.

Durante la fase di titolazione, ogni aumento della dose deve essere gestito e monitorato da un medico, nelle stesse condizioni di somministrazione della dose iniziale. Dopo la fase di titolazione, la dose sarà riaggiustata dal medico in base alle variazioni di peso del bambino.

Il monitoraggio clinico delle condizioni del bambino e il riaggiustamento della dose dovranno essere eseguiti almeno mensilmente.

Durata del trattamento:

HEMANGIOL deve essere somministrato per un periodo di sei mesi.

L'interruzione del trattamento non richiede una riduzione progressiva della dose.

Nella minoranza dei pazienti che presentano una ricaduta dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento, il trattamento può essere riniziato alle stesse condizioni, con una risposta soddisfacente.

Popolazione pediatrica

In assenza di efficacia clinica e di dati sulla sicurezza, HEMANGIOL non deve essere usato nei neonati di età inferiore a 5 settimane.

Non esistono informazioni relative all'efficacia clinica e alla sicurezza negli studi clinici condotti con HEMANGIOL tali da raccomandare l'inizio del trattamento nei neonati e nei bambini di età superiore a 5 mesi.

Bambini con insufficienza epatica o renale

In assenza di dati, la somministrazione del medicinale non è raccomandata nei bambini affetti da insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

HEMANGIOL deve essere somministrato direttamente nella bocca del bambino con l'ausilio della siringa graduata per uso orale, calibrata in mg di propranololo base, fornita insieme al flacone di soluzione orale (vedere le istruzioni per l'uso contenute nel paragrafo 3 del foglio illustrativo per il paziente).

Non agitare il flacone prima dell'uso.

All'occorrenza, il medicinale può essere diluito in una piccola quantità di latte per neonati o di succo di frutta alla mela e/o all'arancia adatto a bambini di quell'età. Il medicinale non deve essere messo nel biberon pieno.

Il medicinale può essere miscelato con un cucchiaino (circa 5 mL) di latte per neonati fino a 5 kg di peso, o con un cucchiaio (circa 15 mL) di latte o di succo di frutta per bambini di peso superiore a 5 kg, e somministrato con un biberon. Usare la miscela entro 2 ore.

HEMANGIOL ed il pasto devono essere somministrati dalla stessa persona per evitare il rischio di ipoglicemia. Se persone diverse si occupano del bambino, la comunicazione è un fattore essenziale per garantire la sicurezza del bambino.

4.3 Controindicazioni

- Bambini prematuri che non hanno raggiunto l'età corretta di 5 settimane (l'età corretta è calcolata sottraendo il numero di settimane di prematurità dall'età reale)
- Bambini allattati con latte materno, se la madre assume medicinali controindicati con il propranololo
- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualunque degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Asma o anamnesi di broncospasmo
- Blocchi atrioventricolari di secondo o terzo grado
- Malattia del nodo del seno (incluso il blocco senoatriale)
- Bradicardia al di sotto dei seguenti limiti:

Età	0-3 mesi	3-6 mesi	6-12 mesi
Frequenza cardiaca (pulsazioni/minuto)	100	90	80

- Pressione bassa al di sotto dei seguenti limiti:

Età	0-3 mesi	3-6 mesi	6-12 mesi
Pressione sanguigna (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Shock cardiogeno
- Insufficienza cardiaca non controllata dal trattamento
- Angina di Prinzmetal
- Disturbi gravi della circolazione arteriosa periferica (fenomeno di Raynaud)
- Bambini inclini all'ipoglicemia
- Feocromocitoma

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Inizio del trattamento Prima di iniziare la terapia col propranololo è necessario eseguire dei controlli sui rischi associati all'uso del propranololo. Devono essere eseguiti un'analisi dell'anamnesi ed esami clinici completi, tra cui frequenza cardiaca, auscultazione cardiaca e polmonare.

In caso di sospetta anomalia cardiaca, rivolgersi a uno specialista prima di iniziare il trattamento per determinare eventuali controindicazioni soggiacenti.

In caso di anomalia bronco-polmonare acuta, l'inizio del trattamento deve essere rimandato.

Ipoglicemia

Il propranololo impedisce la risposta correttiva delle catecolamine endogene sull'ipoglicemia. Esso maschera i segni prodromici adrenergici dell'ipoglicemia, in particolare tachicardia, tremori, ansia e fame. Il propranololo può causare un aggravamento dell'ipoglicemia nei bambini, in particolare durante periodi di digiuno (es. scarsa assunzione di cibo per via orale, infezione, vomito), quando aumentano le richieste di glucosio (raffreddamento, stress, infezioni), o in caso di sovradosaggio. Gli episodi ipoglicemici associati all'assunzione di propranololo possono presentarsi in via eccezionale sotto forma di convulsioni e/o coma.

In caso di presenza di segni clinici di ipoglicemia, è necessario far bere al bambino una soluzione zuccherata e interrompere temporaneamente il trattamento. Il bambino deve essere adeguatamente monitorato fino alla scomparsa dei sintomi.

I prescrittori devono informare coloro che prestano le cure /i parenti sul serio rischio di ipoglicemia che è ugualmente importante per tutto il periodo di trattamento e sottolineare la necessità di rispettare le raccomandazioni di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Coloro che prestano le cure devono essere informati su come riconoscere i segni clinici di ipoglicemia allo scopo di:

- Trattare immediatamente le condizioni ipoglicemiche per prevenire situazioni potenzialmente letali,
- Contattare un medico o per andare direttamente in ospedale,
- Sospendere il trattamento.

Nei bambini diabetici, il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue deve essere più frequente e seguito dall'endocrinologo.

Patologie respiratorie

In caso di infezione delle basse vie respiratorie associata a dispnea e respiro affannoso è necessario interrompere temporaneamente il trattamento. È possibile la somministrazione di beta2 agonisti e di corticosteroidi inalatori. Il propranololo potrà essere nuovamente somministrato quando il bambino si

sarà completamente ristabilito; in caso di ricomparsa, il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Qualora si verifichi un caso isolato di broncospasmo, il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Patologie cardiovascolari

A causa della sua azione farmacologica, il propranololo può causare o peggiorare la bradicardia o le anomalie della pressione sanguigna. Deve essere diagnosticata bradicardia se la frequenza cardiaca scende di oltre 30 pulsazioni al minuto rispetto alla frequenza basale. La bradicardia è definita al di sotto dei seguenti limiti:

Età	0-3 mesi	3-6 mesi	6-12 mesi
Frequenza cardiaca (battiti/min)	100	90	80

Dopo la prima somministrazione e ad ogni aumento della dose, è necessario eseguire un monitoraggio clinico del battito cardiaco almeno ogni ora per almeno 2 ore. In caso di bradicardia sintomatica o di bradicardia al di sotto di 80 pulsazioni al minuto, consultare immediatamente uno specialista.

In caso di bradicardia grave e/o sintomatica o di ipotensione riscontrate in qualunque momento durante il trattamento, il trattamento deve essere interrotto e deve essere consultato uno specialista.

Insufficienza cardiaca:

La stimolazione simpatica può essere una componente vitale di supporto della funzione circolatoria nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia e la sua inibizione con betabloccanti può portare rapidamente ad un'insufficienza più grave. In bambini con insufficienza cardiaca, il trattamento deve essere gestito dal cardiologo.

Sindrome PHACE

Le informazioni sui dati di sicurezza disponibili sull'uso del propranololo nei pazienti affetti dalla sindrome PHACE sono molto limitate.

Il propranololo può aumentare il rischio di ictus nei pazienti affetti dalla sindrome PHACE con anomalie cerebrovascolari gravi poiché abbassa la pressione sanguigna e riduce il flusso sanguigno nei vasi occlusi, stretti o stenotici.

Prima di prendere in considerazione la terapia a base di propranololo, i bambini con estesi emangiomi facciali devono essere sottoposti ad approfondite indagini per rilevare la presenza di una potenziale arteriopatia associata alla sindrome PHACE, mediante angiografia tramite risonanza magnetica del capo e del collo e imaging cardiaco per includere l'arco aortico. Deve essere consultato uno specialista.

Allattamento con latte materno:

Il propranololo passa nel latte materno. Le madri trattate con propranololo che allattano con latte materno devono pertanto informare il personale sanitario.

Insufficienza epatica o renale

Il propranololo è metabolizzato nel fegato ed escreto dai reni. In assenza di dati sui bambini, il propranololo non è consigliato in caso di insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 4.2).

Ipersensibilità

Nei pazienti soggetti a possibile reazione anafilattica grave, indipendentemente dalla sua origine, soprattutto con agenti iodurati di contrasto, il trattamento a base di betabloccanti può causare un peggioramento della reazione e una resistenza al suo trattamento con adrenalina a dosi normali. In bambini a rischio di anafilassi, deve essere valutato il beneficio-rischio del medicinale.

Anestesia generale

I betabloccanti determineranno un'attenuazione della tachicardia riflessa e un aumento del rischio di ipotensione. È necessario informare l'anestesista del fatto che il paziente è trattato con betabloccanti. Se il paziente deve essere sottoposto a intervento chirurgico, la terapia a base di betabloccanti deve essere interrotta almeno 48 ore prima dell'intervento.

Iperkaliemia

Casi di iperkaliemia sono stati segnalati in pazienti affetti da ampi emangiomi ulcerati. Questi pazienti devono essere sottoposti al monitoraggio degli elettroliti.

Psoriasi

Nei pazienti affetti da psoriasi è stato segnalato un peggioramento della malattia con l'assunzione di betabloccanti. Occorre pertanto valutare attentamente la necessità di procedere al trattamento.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 2,08 mg di propilene glicole/kg/die. Deve essere prestata attenzione in bambini di età inferiore alle 4 settimane, in particolare se il bambino sta assumendo altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

In assenza di studi specifici sui bambini, le interazioni dei medicinali con il propranololo sono quelle note negli adulti. Le associazioni con altri medicinali devono tener conto delle due seguenti situazioni (che non si escludono reciprocamente):

- bambini trattati con altri medicinali, in particolare quelli sottoelencati.
- bambini allattati con latte materno da madri trattate con altri medicinali, in particolare quelli sottoelencati. In questo caso è opportuno discutere la necessità di interrompere l'allattamento con latte materno.

È richiesta una stretta sorveglianza clinica su qualsiasi ridotta tolleranza al propranololo.

Uso concomitante non raccomandato

Calcio-antagonisti che inducono bradicardia (diltiazem, verapamil, bepridil)

La co-somministrazione con il propranololo può causare un'alterazione dell'automatismo (eccessiva bradicardia, arresto sinusale), disturbi della conduzione senoatriale e atrioventricolare e un aumentato rischio di aritmie ventricolari (torsioni di punta) concomitanti a insufficienza cardiaca.

Questa combinazione deve essere somministrata unicamente sotto stretto controllo clinico e con monitoraggio dell'ECG, in particolare all'inizio del trattamento.

Interazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Farmaci per il sistema cardiovascolare

Antiarritmici

- Il propafenone ha proprietà inotropiche negative e betabloccanti che possono aggiungersi a quelle del propranololo.
- Il metabolismo del propranololo è ridotto dalla co-somministrazione di chinidina che determina una concentrazione nel sangue due/tre volte superiore e gradi più elevati di beta-blocco clinico.
- L'amiodarone è un antiarritmico con proprietà cronotropiche negative che possono aggiungersi a quelle riscontrate nei betabloccanti quali il propranololo. Sono possibili disturbi

dell'automatismo e della conduzione a causa della soppressione dei meccanismi compensativi del sistema simpatico.

- Il metabolismo della lidocaina per via endovenosa è inibito dalla co-somministrazione di propranololo con conseguente aumento del 25% delle concentrazioni di lidocaina. La tossicità della lidocaina (eventi avversi neurologici e cardiaci) è stata segnalata a seguito della co-somministrazione di propranololo.

Glicosidi Digitalici

Sia i glicosidi digitalici che i betabloccanti rallentano la conduzione atrioventricolare e riducono la frequenza cardiaca. L'uso concomitante può aumentare il rischio di bradicardia. Richiedere il consulto di un cardiologo.

Diidropiridine

Prestare attenzione quando i pazienti trattati con betabloccanti assumono diidropiridina. Entrambi gli agenti possono indurre ipotensione e/o insufficienza cardiaca nei pazienti la cui funzione cardiaca sia parzialmente controllata, a causa di effetti inotropici aggiuntivi. L'uso concomitante può ridurre la risposta simpatica riflessa in presenza di vasodilatazione distale eccessiva.

Anti-ipertensivi (ACE Inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, diuretici, alfabloccanti indipendentemente dall'indicazione, anti-ipertensivi ad azione centrale, reserpina, etc.)

Se associati a betabloccanti, i farmaci che abbassano la pressione arteriosa possono causare o aggravare l'ipotensione, in particolare ortostatica. Per quanto riguarda gli anti-ipertensivi ad azione centrale, i betabloccanti possono esacerbare l'effetto rebound di ipertensione che può seguire a una brusca sospensione della clonidina. Il propranololo deve essere sospeso vari giorni prima di interrompere la somministrazione di clonidina.

Farmaci non cardiovascolari

Corticosteroidi

I pazienti affetti da emangioma infantile possono incorrere in un maggior rischio se sono stati trattati o se stanno ricevendo un trattamento concomitante a base di corticosteroidi, perché l'insufficienza surrenalica può determinare una perdita della risposta controregolatoria del cortisolo ed aumentare il rischio di ipoglicemia. Ciò vale anche per i bambini allattati con latte materno da madri trattate con corticosteroidi in caso di dosaggio elevato o trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.4 alla sezione ipoglicemia).

Farmaci che inducono ipotensione ortostatica

I farmaci che inducono ipotensione posturale (derivati dei nitrati, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, antidepressivi triciclici, antipsicotici, agonisti dopaminergici, levodopa, amifostina, baclofen...) possono aggiungere i loro effetti a quelli dei betabloccanti. Richiedere il consulto di un cardiologo.

Induttori enzimatici

I livelli ematici di propranololo possono risultare ridotti dalla co-somministrazione di induttori enzimatici quali la rifampicina o il fenobarbital.

Ipoglicemizzanti

Tutti gli agenti betabloccanti possono mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia.

Osservare cautela nell'uso di propranololo in corso di terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici, poiché può prolungare la risposta ipoglicemica all'insulina. In questo caso, informare coloro che prestano le cure e aumentare il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, in particolare all'inizio del trattamento.

Farmaci Ipolipidemizzanti

La co-somministrazione di colestiramina o colestipolo con il propranololo ha determinato una riduzione delle concentrazioni di propranololo fino al 50%.

Anestetici Alogenati

Possono ridurre la contrattilità del miocardio e la risposta compensatoria vascolare se somministrati con il propranololo. Per neutralizzare l'azione dei betabloccanti possono essere usati dei beta-stimolanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non pertinente.

Allattamento:

Madri che allattano con latte materno: vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5.

Fertilità

Malgrado siano stati riportati in letteratura alcuni effetti reversibili sulla fertilità maschile e femminile in ratti adulti a cui sono state somministrate dosi elevate di propranololo, lo studio condotto su animali giovani non ha indicato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei trial clinici sugli emangiomi infantili in fase proliferativa, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei bambini trattati con HEMANGIOL sono stati disturbi del sonno (16,7%), peggioramento delle infezioni delle vie respiratorie, quali bronchite e bronchiolite associate a tosse e febbre, diarrea (16,5%) e vomito (11,5%).

Globalmente, le reazioni avverse riportate nel programma d'uso compassionevole e in letteratura riguardano l'ipoglicemia (ed eventi correlati quali le convulsioni indotte da ipoglicemia) e il peggioramento delle infezioni delle vie respiratorie con distress respiratorio.

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta le reazioni avverse, segnalate indipendentemente dalla dose e dalla durata del trattamento, osservate in tre studi clinici condotti su 435 pazienti trattati con 1 mg/kg/die o 3 mg/kg/die di HEMANGIOL, con trattamento della durata massima di 6 mesi.

Le classi di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). A causa delle dimensioni del database degli studi clinici, le classi rara e molto rara non sono rappresentate. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Bronchite	Bronchiolite		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Inappetenza		

	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno	Agitazione Incubi Irritabilità		
Patologie del sistema nervoso		Sonnolenza		Convulsioni da ipoglicemia
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare	Bradycardia
Patologie vascolari		Senso di freddo alle estremità		Ipotensione Vasocostrizione Fenomeno di Reynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito	Stipsi Dolore addominale		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema Dermatite da pannolino	Orticaria Alopecia	Dermatite psoriasiforme
Esami diagnostici		Calo della pressione sanguigna	Riduzione dei livelli di glucosio nel sangue Riduzione della frequenza cardiaca Neutropenia	Agranulocitosi Iperkaliemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riguardo alle infezioni delle basse vie respiratorie come bronchite o bronchiolite, è stato osservato un aggravamento dei sintomi (incluso broncospasmo) nei pazienti trattati con HEMANGIOL a causa dell'effetto broncocostrittore del propranololo. Questi effetti hanno raramente portato all'interruzione definitiva del trattamento (vedere sezione 4.4).

I disturbi del sonno riguardavano insonnia, scarsa qualità del sonno e ipersonnia. Altri disturbi del Sistema Nervoso Centrale sono stati osservati soprattutto nei periodi iniziali di trattamento.

E' stata spesso segnalata diarrea, non sempre associata ad una infezione gastrointestinale. La presenza di diarrea sembra essere dose-dipendente tra 1 e 3 mg/kg/die. Nessuno dei casi è stato di intensità grave e ha portato all'interruzione del trattamento.

Gli eventi cardiovascolari riportati durante gli studi clinici sono stati asintomatici. Nell'ambito del monitoraggio cardiovascolare di 4 ore nei giorni di titolazione è stata osservata una diminuzione della frequenza cardiaca (circa 7 pulsazioni al minuto) e della pressione sistolica (inferiore a 3 mmHg) in seguito alla somministrazione del farmaco. In un caso, il blocco atrioventricolare di secondo grado che ha colpito un paziente affetto da sottostante disturbo di conduzione ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. La letteratura riferisce casi isolati di bradicardia e di ipotensione sintomatiche.

Il calo dei livelli di zuccheri nel sangue osservato durante gli studi clinici è stato asintomatico.

Tuttavia, varie segnalazioni di ipoglicemia con relative convulsioni da ipoglicemia sono state riportate durante il programma d'uso compassionevole e in letteratura, in particolare in caso di digiuno per una malattia in corso (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con corticosteroidi sistemici può aumentare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5).

La letteratura riporta pochi casi di iperkaliemia in pazienti affetti da estesi emangiomi ulcerati (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è chiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La tossicità dei betabloccanti è un'estensione dei loro effetti terapeutici:

- La riduzione della frequenza cardiaca e l'ipotensione sono sintomi cardiaci di intossicazione da lieve a moderata. In presenza di intossicazione più grave possono verificarsi blocchi atrioventricolari, ritardi della conduzione intraventricolare e insufficienza cardiaca congestizia.
- Il broncospasmo può colpire maggiormente i pazienti affetti da asma.
- Può comparire l'ipoglicemia, e le sue manifestazioni (tremori, tachicardia) possono essere mascherate da altri effetti clinici dovuti alla tossicità dei betabloccanti.

Il propranololo è altamente liposolubile e può attraversare la barriera ematoencefalica e causare convulsioni.

Supporto e trattamento:

Il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio cardiaco, monitoraggio dei segni vitali, dello stato mentale e dei livelli di glucosio nel sangue. Devono essere somministrati fluidi per via endovenosa in caso di ipotensione e atropina in caso di bradicardia. Prendere in considerazione il glucagone e quindi le catecolamine se il paziente non risponde adeguatamente alla somministrazione di fluidi per via endovenosa. Per il broncospasmo possono essere usati isoproterenolo e aminofillina.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente betabloccante, non selettivo, codice ATC: C07AA05

Meccanismo d'azione

Tra i potenziali meccanismi d'azione del propranololo nel trattamento degli emangiomi infantili in fase proliferativa descritti in letteratura possono essere inclusi, tutti strettamente collegati tra loro:

- un effetto locale emodinamico (vasocostrizione, conseguenza classica del blocco beta-adrenergico, e riduzione della perfusione delle lesioni dell'emangioma infantile);
- un effetto antiangiogenico (riduzione della proliferazione delle cellule endoteliali dei vasi, riduzione della neovascolarizzazione e della formazione di tubuli vascolari, riduzione della secrezione della Metalloproteinasi di matrice 9);
- un effetto scatenante dell'apoptosi sulle cellule endoteliali dei capillari;
- una riduzione delle vie di segnalazione del VEGF e del bFGF e conseguente angiogenesi / proliferazione.

Effetti farmacodinamici

Il propranololo è un betabloccante caratterizzato da tre proprietà farmacologiche:

- l'assenza di attività cardioselettiva beta-1 betabloccante,

- un effetto antiaritmico,
- mancanza di attività agonista parziale (o attività simpaticomimetica intrinseca).

Efficacia e sicurezza clinica nella popolazione pediatrica

L'efficacia del propranololo nei bambini (di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi all'inizio del trattamento) affetti da emangioma infantile in fase proliferativa che necessita di terapia sistemica è stata dimostrata in uno studio pivotal randomizzato, controllato, multicentrico, multidoso, adattativo di fase II/III con l'obiettivo di comparare quattro regimi di propranololo (1 o 3 mg/kg/die per un periodo di 3 o 6 mesi) al placebo (doppio cieco).

Il trattamento è stato somministrato a 456 soggetti (401 trattati con propranololo alla dose di 1 o 3 mg/kg/die per 3 o 6 mesi; 55 trattati con placebo), ed è stata inclusa una fase di titolazione di 3 settimane. I pazienti (71,3% femmine; 37% tra 35-90 giorni di età e 63% tra 91-150 giorni di età) presentavano un emangioma target sulla testa nel 70% dei casi e la maggior parte degli emangiomi infantili era di tipo localizzato (89%).

Il successo del trattamento è stato definito come la completa o quasi completa risoluzione dell'emangioma target, stabilito in base a valutazioni indipendenti centralizzate in cieco eseguite su fotografie alla settimana 24, senza interruzione prematura del trattamento.

Il regime di 3 mg/kg/die per 6 mesi (selezionato al termine della fase II dello studio) ha mostrato un 60,4% di successo contro il 3,6% del braccio placebo (valore $p < 0,0001$). I sottogruppi per età (35-90 giorni / 91-150 giorni), genere e localizzazione dell'emangioma (testa / corpo) non hanno indicato differenze nella risposta al propranololo. Un miglioramento dell'emangioma è stato osservato dopo 5 settimane di trattamento con propranololo nell'88% dei pazienti. L'11,4% dei pazienti ha richiesto un nuovo trattamento dopo l'interruzione della terapia.

Per ragioni etiche legate all'uso del placebo, la dimostrazione dell'efficacia non è stata effettuata nei pazienti con emangioma ad alto rischio. Prove dell'efficacia del propranololo in pazienti con emangiomi ad alto rischio sono disponibili sia in letteratura che in uno specifico programma d'uso compassionevole eseguito con Hemangirol.

Sulla base di uno studio retrospettivo, per una minoranza di pazienti (12%) è stato necessario riprendere il trattamento sistemico. Alla ripresa del nuovo ciclo è stata osservata una risposta soddisfacente nella maggior parte dei pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

Assorbimento e distribuzione:

Il propranololo è assorbito quasi completamente dopo la somministrazione orale. Tuttavia, esso subisce un ampio metabolismo di primo passaggio da parte del fegato e mediamente solo circa il 25% del propranololo entra nella circolazione sistemica. Le concentrazioni plasmatiche di picco si verificano da 1 a 4 ore dopo l'assunzione di una dose orale. La somministrazione di alimenti ricchi di proteine aumenta la biodisponibilità del propranololo di circa il 50% senza variazioni di tempo rispetto alla concentrazione di picco.

Il propranololo è un substrato per il trasportatore di efflusso a livello intestinale, la P-glicoproteina (P-gp). Tuttavia, gli studi suggeriscono che la P-gp non è dose-limitante per l'assorbimento intestinale del propranololo nel consueto range di dosaggio terapeutico.

Circa il 90% del propranololo circolante è legato alle proteine plasmatiche (albumina e alfa 1-glicoproteina acida). Il volume di distribuzione del propranololo è circa 4 L/kg. Il propranololo attraversa la barriera ematoencefalica e la placenta e si distribuisce nel latte materno.

Biotrasformazione ed eliminazione:

Il propranololo è metabolizzato attraverso tre vie principali: idrossilazione aromatica (principalmente 4-idrossilazione), N-dealchilazione seguita da ulteriore ossidazione in catena laterale, e glucuronidazione diretta. I contributi percentuali di queste vie al metabolismo totale sono rispettivamente 42%, 41% e 17%, ma con una notevole variabilità tra individui. I quattro maggiori metaboliti finali sono il glucuronide propranololo, l'acido naftil-ossi-lattico, l'acido glucuronico e i coniugati solfati di 4-idrossi propranololo. Gli studi *in vitro* hanno indicato che il CYP2D6 (idrossilazione aromatica), il CYP1A2 (ossidazione della catena) e il CYP2C19 in misura minore, sono coinvolti nel metabolismo del propranololo.

Nei soggetti sani, non è stata osservata alcuna differenza tra i metabolizzatori estesi e i metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto alla clearance orale o all'emivita di eliminazione.

L'emivita plasmatica del propranololo va da 3 a 6 ore. Meno dell'1% di una dose viene escreto nelle urine come farmaco immodificato.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di somministrazioni ripetute di HEMANGIOL a 3 mg/kg/die assunto 2 volte al giorno è stata studiata in 19 pazienti pediatriche di età compresa tra 35 e 150 giorni all'inizio del trattamento. La valutazione farmacocinetica è stata eseguita allo stato stazionario, dopo 1 o 3 mesi di trattamento.

Il propranololo veniva rapidamente assorbito, con raggiungimento della concentrazione massima nel plasma 2 ore dopo la somministrazione con un corrispondente valore medio intorno a 79 ng/mL, indipendentemente dall'età del bambino.

La clearance orale media apparente era 2,71 L/h/kg nei bambini di età compresa tra 65 - 120 giorni e 3,27 L/h/kg nei bambini di età compresa tra 181- 240 giorni. Una volta corretti in base al peso corporeo, i parametri farmacocinetici primari del propranololo (come la clearance plasmatica) determinati nei bambini erano simili a quelli descritti in letteratura per gli adulti.

Il metabolita 4-idrossi-propranololo è stato quantificato, la sua esposizione plasmatica risulta essere meno del 7% dell'esposizione al farmaco immodificato.

In questo studio farmacocinetico che includeva pazienti pediatriche con emangiomi in grado di compromettere le funzionalità, emangiomi localizzati in posizioni anatomiche che lasciano spesso cicatrici o deformità, estesi emangiomi facciali, piccoli emangiomi in aree esposte, emangiomi ulcerati gravi, emangiomi peduncolati, è stata studiata anche l'efficacia come criterio di valutazione secondario. Il trattamento con propranololo ha determinato un rapido miglioramento (in 7-14 giorni) in tutti i pazienti e la risoluzione dell'emangioma target è stata osservata nel 36,4% dei pazienti entro 3 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali, dopo un dosaggio acuto, il propranololo è considerato un farmaco a moderata tossicità con LD50 orale di circa 600 mg/kg. Gli effetti principali segnalati dopo la somministrazione ripetuta di propranololo in ratti adulti e giovani sono stati calo ponderale e aumento ponderale transitori associati a calo transitorio del peso degli organi. Questi effetti si sono dimostrati completamente reversibili quando il trattamento è stato interrotto.

Negli studi sulla somministrazione nella dieta in cui topi e ratti venivano trattati con propranololo cloridrato per 18 mesi a dosi fino a 150 mg/kg/die, non vi è stata prova dell'insorgenza di tumori legati al farmaco.

Sebbene alcuni dati fossero dubbi, sulla base della totalità dei dati *in vitro* e *in vivo* disponibili, è possibile concludere che il propranololo è privo di potenziale genotossico.

Nelle femmine di ratto adulte, il propranololo somministrato attraverso l'utero o per via intravaginale è un potente agente antinidatorio alla dose ≥ 4 mg per animale, con effetti reversibili. Nei maschi di ratto adulti, la somministrazione ripetuta di propranololo a livelli di dosaggio elevati ($\geq 7,5$ mg/kg) ha

indotto lesioni istopatologiche nei testicoli, nell'epididimo e nelle vescicole seminali, diminuzione della motilità degli spermatozoi, della concentrazione delle cellule spermatiche, dei livelli di testosterone nel plasma e un significativo aumento delle anomalie della testa e della coda degli spermatozoi. Gli effetti in genere regredivano completamente dopo la cessazione del trattamento. Risultati analoghi sono stati ottenuti dopo la somministrazione intra-testicolare di propranololo e usando modelli in vitro. Tuttavia, nello studio condotto su animali giovani trattati per tutto il periodo dello sviluppo corrispondente a prima infanzia, infanzia e adolescenza, non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità né dei maschi né delle femmine (Vedere paragrafo 4.6).

Gli effetti potenziali del propranololo sullo sviluppo dei ratti giovani sono stati valutati dopo la somministrazione orale quotidiana a partire da 4 giorni dopo la nascita (PND 4) a 21 giorni dopo la nascita (PND 21) a dosi pari a 0, 10, 20 o 40 mg/kg/die. Mortalità con relazione non nota, sebbene improbabile, con la somministrazione del trattamento è stata osservata con 40 mg/kg/die, portando a un NOAEL (Not Observed Adverse Effect Level) di 20 mg/kg/die per la tossicità negli animali giovani. In termini di sviluppo riproduttivo, crescita e sviluppo neurologico, nessun effetto associato al propranololo o risultanza tossicologica significativa sono stati osservati con 40 mg/kg/die, in relazione ai margini di sicurezza di 1,2 nelle femmine e 2,9 nei maschi, in base alle esposizioni medie di propranololo nel PND 21.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Idrossietilcellulosa
- Sacarina sodica
- Aroma di fragola (contiene propilenglicole)
- Aroma di vaniglia (contiene propilenglicole)
- Acido citrico monoidrato
- Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi sulla compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 3 anni.

Dopo la prima apertura: 2 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Tenere il flacone e la siringa per uso orale insieme nell'imballaggio esterno dopo ogni uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 120 mL contenuta in flacone in vetro di tipo III color ambra, con inserto in polietilene a bassa densità e tappo a vite in polipropilene a prova di bambino, completo di siringa per uso orale in polipropilene graduata in mg di propranololo base.

Confezione: scatola contenente 1 flacone e una siringa per uso orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/919/001

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Aprile 2014
Data dell'ultimo rinnovo: 15 Gennaio 2019

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglietto illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) dovrà fornire una guida per chi assiste il paziente relativo all'indicazione proposta, distribuito dai prescrittori, destinato a tutti coloro che prestano le cure incaricati di preparare e somministrare HEMANGIOL ai bambini. Questa guida ha lo scopo di aumentare la consapevolezza sugli importanti rischi di ipoglicemia e broncospasmo dopo l'assunzione di HEMANGIOL, e di fornire una guida sul monitoraggio e la gestione di questi rischi.

Essa ha anche lo scopo di insegnare a coloro che prestano le cure ad alimentare correttamente i bambini durante il trattamento al fine di evitare il rischio di seria ipoglicemia.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato della guida per chi assiste il paziente, insieme a un piano di comunicazione, con l'autorità nazionale competente prima di procedere alla distribuzione dello stesso materiale. La guida per chi assiste il paziente deve essere pronta per la distribuzione prima del lancio della nuova indicazione (trattamento degli emangiomi infantili in fase proliferativa) nello Stato Membro.

La guida per chi assiste il paziente destinata a coloro che prestano le cure ai bambini trattati con HEMANGIOL deve includere i seguenti elementi chiave per la sicurezza:

- Informazioni sul rischio di ipoglicemia che rimane ugualmente importante durante tutto periodo di trattamento
- Informazioni sulle condizioni per cui HEMANGIOL non deve essere somministrato
- Informazioni sulla corretta procedura di preparazione e somministrazione del prodotto comprese:
 - Consigli su come alimentare i bambini durante il trattamento
 - Informazioni su come rilevare e gestire eventuali sintomi di ipoglicemia durante il trattamento con HEMANGIOL (*sintomi iniziali* come pallore, stanchezza, sudorazione, tremori, palpitazioni, ansia, fame, difficoltà al risveglio; *sintomi maggiori* come eccessiva sonnolenza, difficoltà di risposta, scarsa alimentazione, abbassamento della temperatura, convulsioni, brevi pause durante la respirazione, perdita di coscienza).
 - Informazioni su come individuare e gestire un segnale di broncospasmo durante il trattamento con HEMANGIOL: tosse associata a difficoltà respiratoria rapida e / o respiro sibilante con o senza pelle dal colorito blastro.
 - Istruzioni su quando interrompere la somministrazione di HEMANGIOL, e per contattare un medico:
 - se durante il trattamento si verificano segni e sintomi di ipoglicemia (deve essere somministrata immediatamente una bevanda zuccherata se il bambino è cosciente),
 - se si verificano segni e sintomi di broncospasmo,
 - Nel caso di episodi di infezioni o di qualsiasi altra situazione che richieda l'aumento di apporto di glucosio (raffreddore, stress) oppure che espone il paziente a digiuno (ad es. scarsa assunzione di cibo per via orale, infezione, vomito).
 - Istruzioni su come preparare la soluzione con HEMANGIOL