

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HEMANGIOL 3,75 mg/ml drank

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 4,28 mg propranololhydrochloride equivalent aan 3,75 mg propranololbase.

Hulpstof met bekend effect:

1 ml oplossing bevat

Propyleenglycol2,60 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot lichtgele drank met een fruitgeur.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HEMANGIOL is geïndiceerd voor de behandeling van prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is:

- levens- of functiebedreigend hemangioom,
- geïlcereerd hemangioom met pijn en/of gebrek aan respons op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging,
- hemangioom met een risico op blijvende littekens of ontsiering.

De behandeling moet gestart worden bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met HEMANGIOL moet worden gestart door artsen met ervaring in de diagnose, behandeling en aanpak van infantiel hemangioom en in een gecontroleerde ziekenhuisomgeving waar geschikte apparatuur aanwezig is voor het behandelen van bijwerkingen, met inbegrip van bijwerkingen die een spoedprocedure vereisen.

Dosering

De dosering wordt uitgedrukt in propranololbase.

De aanbevolen startdosis is 1 mg/kg/dag die over twee afzonderlijke doses van 0,5 mg/kg wordt verdeeld. Het wordt aanbevolen om de dosis onder medisch toezicht tot de therapeutische dosis als volgt te verhogen: 1 mg/kg/dag gedurende 1 week, dan 2 mg/kg/dag gedurende 1 week en dan 3 mg/kg/dag als onderhoudsdosis.

De therapeutische dosis bedraagt 3 mg/kg/dag, die ook in 2 afzonderlijke doses van elk 1,5 mg/kg moet worden toegediend, één 's morgens en één in de late namiddag, met een tijdsinterval van minstens 9 uur tussen twee innamen. HEMANGIOL moet tijdens of onmiddellijk na een voeding worden gegeven om het risico op hypoglykemie te vermijden.

Het wordt aanbevolen om de dosis over te slaan als het kind niet voldoende eet of als hij/zij braakt.

Als het kind een dosis teruggeeft of niet al het geneesmiddel ingenomen heeft, mag geen andere dosis gegeven worden tot de volgende geplande dosis.

Tijdens de titratiefase moet elke dosisstijging door een arts gecontroleerd en gemonitord worden volgens dezelfde voorwaarden als het toedienen van de startdosis. Na de titratiefase zal de dosis door de arts opnieuw aangepast worden volgens de gewichtsveranderingen van het kind.

Klinische monitoring van de toestand van het kind en dosisaanpassing moeten minstens elke maand uitgevoerd worden.

Duur van de behandeling:

HEMANGIOL moet toegediend worden gedurende een periode van 6 maanden.

Het stoppen van de behandeling vereist geen geleidelijke dosisverlaging.

Bij een minderheid van de patiënten bij wie de symptomen opnieuw optreden na het stopzetten van de behandeling, mag de behandeling opnieuw gestart worden onder dezelfde omstandigheden met een bevredigende respons.

Pediatrische patiënten

Door de afwezigheid van klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens mag HEMANGIOL niet gebruikt worden bij zuigelingen jonger dan 5 weken oud.

Er zijn geen klinische werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar uit de klinische studies die zijn uitgevoerd met HEMANGIOL om het starten van deze behandeling bij zuigelingen en kinderen ouder dan 5 maanden aan te bevelen.

Kinderen jonger dan 1 jaar met een lever- of nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt toediening van het geneesmiddel aan kinderen jonger dan 1 jaar met een lever- of nierfunctiestoornis niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

HEMANGIOL moet rechtstreeks in de mond van het kind toegediend worden met behulp van een geïllustreerde doseerspuit voor orale toediening, gekalibreerd in mg propranololbase, die bij de fles met drank is meegeleverd (zie instructies voor gebruik in rubriek 3 van de bijsluiter).

De fles niet schudden vóór gebruik.

Indien nodig, mag het geneesmiddel verdund worden met een kleine hoeveelheid babymelk en/of appel- of sinaasappelsap dat aangepast is aan de leeftijd van het kind. Het geneesmiddel mag niet in de volle gevulde fles gedaan worden.

Voor kinderen tot 5 kg mag het geneesmiddel gemengd worden met één theelepel (ongeveer 5 ml) melk. Voor kinderen die meer dan 5 kg wegen, mag het gemengd worden met een eetlepel (ongeveer 15 ml) melk of vruchtensap. Dit mengsel wordt dan in de zuigfles aan het kind gegeven. Het mengsel moet binnen 2 uur gebruikt worden.

HEMANGIOL en de voeding moeten door dezelfde persoon worden gegeven om het risico op hypoglykemie te vermijden. Als verschillende personen betrokken zijn, is een goede communicatie noodzakelijk voor de veiligheid van het kind.

4.3 Contra-indicaties

- Premature kinderen jonger dan 1 jaar bij wie de gecorrigeerde leeftijd van 5 weken niet bereikt is (de gecorrigeerde leeftijd wordt berekend door het aantal weken prematuriteit af te trekken van de reële leeftijd)
- Kinderen jonger dan 1 jaar die borstvoeding krijgen, als de moeder behandeld wordt met geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met propranolol
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Astma of een voorgeschiedenis van bronchospasme
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok
- Sicksinussyndroom (inclusief sinoatriaal blok)
- Bradycardie onder de volgende grenzen:

Leeftijd	0-3 maanden	3-6 maanden	6-12 maanden
Hartslag (slagen/min.)	100	90	80

- Lage bloeddruk onder de volgende grenzen:

Leeftijd	0-3 maanden	3-6 maanden	6-12 maanden
Bloeddruk (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Cardiogene shock
- Hartfalen dat niet onder controle is met behandeling
- Prinzmetal-angina
- Ernstige verstoringen van de perifere arteriële bloedsomloop (fenomeen van Raynaud)
- Kinderen die vatbaar zijn voor hypoglykemie
- Feochromocytoom

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Start van de behandeling

Voordat gestart wordt met de behandeling met propranolol moet een screening uitgevoerd worden voor risico's geassocieerd met het gebruik van propranolol. Er moet een analyse van de medische voorgeschiedenis en een volledig klinisch onderzoek uitgevoerd worden, met inbegrip van de hartslag, en een hart- en longauscultatie.

Indien een hartafwijking vermoed wordt, moet vóór de start van de behandeling het advies van een specialist gevraagd worden om na te gaan of er een onderliggende contra-indicatie is.

Bij een acute bronchopulmonale anomalie moet de behandeling uitgesteld worden.

Hypoglykemie

Propranolol voorkomt de respons van endogene catecholaminen om hypoglykemie te corrigeren. Het maskeert de adrenerge waarschuwingstekenen van hypoglykemie, in het bijzonder tachycardie, beven, angst en honger. Het kan hypoglykemie bij kinderen verergeren, in het bijzonder gedurende een periode van vasten (bv. slechte orale voedselinname, infectie, braken), wanneer de glucosebehoefte verhoogd is (koude, stress, infecties), of in geval van overdosering.

Hypoglykemische episoden die samenhangen met de inname van propranolol kunnen in uitzonderlijke gevallen voorkomen in de vorm van stuipen en/of coma.

Als klinische verschijnselen van hypoglykemie optreden, is het noodzakelijk om het kind een suikerhoudende vloeistof te laten drinken en tijdelijk de behandeling te stoppen. Een toepasselijke monitoring van het kind is vereist tot de symptomen verdwijnen.

Voorschrijvers moeten zorgverleners / ouders informeren over het risico van ernstige hypoglykemie dat gedurende de volledige behandelingsperiode even prominent blijft, en de noodzaak benadrukken om de dosisaanbevelingen te respecteren (zie rubriek 4.2).

Zorgverleners moeten advies krijgen over het herkennen van de klinische symptomen van hypoglykemie om:

- onmiddellijk de hypoglykemische toestand te behandelen om levensbedreigende situaties te voorkomen
- contact op te nemen met een arts of rechtstreeks naar het ziekenhuis te gaan
- de behandeling te stoppen.

Bij kinderen met diabetes moet de controle van de bloedglucosespiegel vaker gebeuren en opgevolgd worden door de endocrinoloog.

Ademhalingsstoornissen

Als een infectie van de onderste luchtwegen optreedt in combinatie met dyspneu en piepende ademhaling, moet de behandeling tijdelijk worden gestopt. De toediening van bèta2-agonisten en inhalatiecorticosteroïden is mogelijk. Het opnieuw toedienen van propranolol kan overwogen worden wanneer het kind volledig hersteld is. Bij een recidief moet de behandeling permanent worden gestopt.

Bij een geïsoleerd bronchospasme moet permanent met de behandeling worden gestopt.

Cardiovasculaire aandoeningen

Propranolol kan door zijn farmacologische werking bradycardie of anomalieën van de bloeddruk veroorzaken of verergeren. De diagnose bradycardie moet gesteld worden als de hartslag met meer dan 30 bpm (slagen/minuut) daalt ten opzichte van de aanvangswaarde. Bradycardie wordt gedefinieerd onder de volgende limieten:

Leeftijd	0-3 maanden	3-6 maanden	6-12 maanden
Hartslag (slagen/min)	100	90	80

Na de eerste inname en na elke dosisstijging moet minstens elk uur gedurende minstens 2 uur een klinische monitoring, met inbegrip van bloeddruk en hartslag, uitgevoerd worden. Bij symptomatische bradycardie of bradycardie onder 80 bpm moet onmiddellijk het advies van een specialist worden gevraagd.

Bij ernstige en/of symptomatische bradycardie of hypotensie die op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling optreedt, moet de behandeling stopgezet worden en moet het advies van een specialist gevraagd worden.

Hartfalen:

Sympathische stimulatie kan een vitale component zijn om de bloedsomloop te ondersteunen bij patiënten met congestief hartfalen en de inhibitie ervan met bètablokkers kan leiden tot ernstiger hartfalen. Bij kinderen met hartfalen moet de behandeling gebeuren door de cardioloog.

PHACE-syndroom

Er zijn zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over propranolol bij patiënten met PHACE-syndroom.

Omdat propranolol de bloeddruk verlaagt en het bloed daardoor minder krachtig door verstopte, nauwe of stenotische bloedvaten laat stromen, kan het middel het risico op beroerte verhogen bij patiënten met PHACE-syndroom die ernstige cerebrovasculaire anomalieën hebben.

Kinderen jonger dan 1 jaar met een groot faciaal infantiel hemangioom moeten grondig onderzocht worden op mogelijke arteriopathie, geassocieerd met het PHACE-syndroom, door magnetische resonantieangiografie van het hoofd en de nek en door cardiale beeldvorming inclusief de aortaboog alvorens een behandeling met propranolol te overwegen.

Er moet gespecialiseerd advies gevraagd worden.

Borstvoeding:

Propranolol gaat over in de moedermelk. Moeders die behandeld worden met propranolol en hun zuigeling borstvoeding geven, moeten hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hiervan op de hoogte brengen.

Lever- of nierfalen

Propranolol wordt gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden door de nieren. In afwezigheid van gegevens bij kinderen, wordt propranolol niet aanbevolen in het geval van een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheid

Bij patiënten die een ernstige anafylactische reactie kunnen krijgen van om het even welke oorzaak, vooral bij jodiumbevattende contrastmiddelen, kan een behandeling met een bètablokker de anafylactische reactie verergeren en resistentie tegen behandeling van de reactie met adrenaline in normale doses veroorzaken. Bij kinderen die risico lopen op anafylaxie, moet de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel worden beoordeeld.

Algemene anesthesie

Bètablokkers leiden tot een daling van reflextachycardie en tot een verhoogd risico op hypotensie. Het is noodzakelijk om de anesthesist op de hoogte te brengen van het feit dat de patiënt met bètablokkers wordt behandeld.

Wanneer de patiënt een chirurgische ingreep moet ondergaan, moet de behandeling met bètablokkers minstens 48 uur vóór de ingreep worden gestopt.

Hyperkaliëmie

Er zijn gevallen van hyperkaliëmie gemeld bij patiënten met een groot geïncirculeerd hemangioom. Bij deze patiënten moet een elektrolytencontrole uitgevoerd worden.

Psoriasis

Er werd een verergering van psoriasis gemeld met bètablokkers bij patiënten die lijden aan psoriasis. Daarom moet goed afgewogen worden of de behandeling noodzakelijk is.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 2,08 mg propyleenglycol/kg/dag. Voorzichtigheid is geboden bij baby's jonger dan 4 weken oud, in het bijzonder als de baby andere geneesmiddelen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

Gelijktijdige toediening met om het even welk substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bij pasgeborenen ernstige bijwerkingen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar geneesmiddelinteracties bij kinderen uitgevoerd. Hier beschreven zijn de interacties met propranolol die bekend zijn bij volwassenen. Combinaties zouden met de volgende 2 situaties (het een sluit het ander niet uit) rekening moeten houden:

- kinderen jonger dan 1 jaar die andere geneesmiddelen krijgen, in het bijzonder deze hieronder vermeld.
- kinderen jonger dan 1 jaar die borstvoeding krijgen van een moeder die andere geneesmiddelen gebruikt, in het bijzonder deze hieronder vermeld. In dit geval moet besproken worden of het nodig is om met borstvoeding te stoppen.

Er is een nauwlettende klinische opvolging vereist bij een verstoorde verdraagbaarheid van propranolol.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Bradycardie-inducerende calciumkanaalblokkers (diltiazem, verapamil, bepridil)

Gelijktijdige toediening met propranolol kan een gewijzigd automatisch functioneren veroorzaken (extreme bradycardie, sinusstop), sinoatriale en atrioventriculaire geleidingsstoornissen, en een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (torsade de pointes) samen met hartfalen.

Deze combinatie mag enkel toegediend worden onder nauwlettende klinische en ECG-monitoring, in het bijzonder bij het begin van de behandeling.

Interacties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Cardiovasculaire geneesmiddelen

Antiaritmica

- Propafenon heeft negatief-inotrope en bètablokkerende eigenschappen die toegevoegd kunnen worden aan deze van propranolol.
- Het metabolisme van propranolol is gedaald bij gelijktijdige toediening van kinidine, wat leidt tot een twee- of drievoudige stijging van de bloedconcentratie en een grotere mate van klinische bètablokkering.
- Amiodaron is een antiaritmicum met negatief-chronotrope eigenschappen die kunnen worden toegevoegd aan deze gezien met β -blokkers zoals propranolol. Er worden stoornissen in het automatisch functioneren en de geleiding verwacht vanwege de onderdrukking van compenserende sympathische mechanismen.

- Het metabolisme van intraveneus toegediende lidocaïne wordt geremd door gelijktijdige toediening van propranolol, wat leidt tot een concentratieverhoging van 25% van lidocaïne. Er werd toxiciteit door lidocaïne (neurologische en cardiale bijwerkingen) gemeld na gelijktijdige toediening van propranolol.

Digitalisglycosiden

Zowel digitalisglycosiden als bètablokkers vertragen de atrioventriculaire geleiding en verlagen de hartslag. Gelijktijdig gebruik kan het risico op bradycardie verhogen. Het advies van een cardioloog moet ingewonnen worden.

Dihydropyridines

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een bètablokker en dihydropyridine toegediend krijgen. Beide middelen kunnen hypotensie en/of hartfalen induceren bij patiënten bij wie de hartfunctie gedeeltelijk gecontroleerd wordt door additieve inotrope effecten. Gelijktijdig gebruik kan de sympathische respons van reflex verminderen die betrokken is bij extreme distale vasodilatatie.

Antihypertensiva (ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, diuretica, alfablokkers ongeacht de indicatie, centraal werkende antihypertensiva, reserpine, enz.)

Geneesmiddelen die de arteriële druk verlagen, kunnen in combinatie met bètablokkers hypotensie veroorzaken of verergeren, in het bijzonder orthostatische hypotensie. Met betrekking tot *centraal werkende antihypertensiva* kunnen bètablokkers rebound-hypertensie verergeren na abrupte onttrekking van clonidine. Er moet enkele dagen vóór de stopzetting van clonidine gestopt worden met propranolol.

Niet-cardiovasculaire geneesmiddelen

Corticosteroïden

Patiënten met infantiel hemangioom kunnen een groter risico hebben als ze gelijktijdig een behandeling met corticosteroïden krijgen of deze behandeling hebben gekregen omdat bijniersuppressie kan leiden tot verlies van tegenregelende cortisolrespons en het risico op hypoglykemie kan verhogen. Dit is bij een hoge dosering of langere duur van de behandeling ook van toepassing op kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die behandeld worden met corticosteroïden (zie rubriek 4.4 betreffende hypoglykemie).

Geneesmiddelen die orthostatische hypotensie induceren

Geneesmiddelen die posturale hypotensie induceren (nitraatderivaten, type 5-fosfodiësteraseremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, dopaminerge agonisten, levodopa, amifostine, baclofen, enz.), kunnen hun effecten toevoegen aan deze van de bètablokkers. Het advies van een cardioloog moet ingewonnen worden.

Enzyminducerende geneesmiddelen

De bloedspiegel van propranolol kan afnemen bij gelijktijdige toediening van enzyminducerende geneesmiddelen zoals rifampicine of fenobarbital.

Hypoglykemische middelen

Alle bètablokkers kunnen bepaalde symptomen van hypoglykemie maskeren: hartkloppingen en tachycardie.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van propranolol met een hypoglykemische behandeling bij diabetespatiënten omdat het de hypoglykemische respons op insuline kan verlengen. Breng in dit geval de zorgverlener op de hoogte en verhoog de controle van het bloedglucosegehalte, in het bijzonder bij het begin van de behandeling.

Hypolipemiërende geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van colestyramine of colestipol met propranolol resulteerde in een daling tot 50% van de concentraties van propranolol.

Gehalogeneerde anesthetica

Ze kunnen de contractiliteit van het myocard en de vasculaire compenserende respons onderdrukken als ze samen met propranolol worden toegediend. Bèta-stimulerende middelen kunnen gebruikt worden om de bètablokkering tegen te gaan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet relevant

Borstvoeding

Moeders die borstvoeding geven: zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5.

Vruchtbaarheid

Hoewel in de literatuur enkele reversibele effecten zijn gemeld op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij volwassen ratten die hoge doses propranolol kregen, toonde de studie die uitgevoerd werd op jonge dieren geen enkel effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies voor prolifererend infantiel hemangioom waren de meest gemelde bijwerkingen bij kinderen jonger dan 1 jaar behandeld met HEMANGIOL slaapstoornissen (16,7%), verergerde luchtweginfecties zoals bronchitis en bronchiolitis in combinatie met hoesten en koorts, diarree (16,5%) en braken (11,5%).

Globaal hadden de bijwerkingen gemeld bij het gebruiksprogramma in schrijnende gevallen en in de literatuur betrekking op hypoglykemie (en gerelateerd voorval zoals hypoglykemisch insult) en verergerde luchtweginfecties met ademnood.

Tabel van bijwerkingen

De volgende tabel geeft de bijwerkingen, ongeacht de dosis en de duur van de behandeling, die gemeld werden in drie klinische studies waaraan 435 patiënten deelnamen die behandeld werden met HEMANGIOL 1 mg/kg/dag of 3 mg/kg/dag gedurende een maximale behandelperiode van 6 maanden.

De frequentie wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Omwille van de omvang van de database van de klinische studie worden de categorieën zelden en zeer zelden niet gegeven.

Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet gekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Bronchiolitis		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust		

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet gekend
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen	Agitatie Nachtmerries Prikkelbaarheid		
Zenuwstelselaandoeningen		Somnolentie		Hypoglykemisch insult
Hartaandoeningen			AV-blok	Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Perifere koude		Hypotensie Vasoconstrictie Fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Braken	Obstipatie Abdominale pijn		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem Luierdermatitis	Urticaria Alopecia	Psoriasiforme dermatitis
Onderzoeken		Bloeddruk verlaagd	Bloedglucose verlaagd Hartfrequentie verlaagd Neutropenie	Agranulocytose Hyperkaliëmie

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen.

Wat betreft de onderste luchtweginfecties, zoals bronchitis of bronchiolitis, werd er een verergering van de symptomen (met inbegrip van bronchospasme) gezien bij patiënten die behandeld werden met HEMANGIOL vanwege het bronchoconstrictieve effect van propranolol. Deze effecten leidden zelden tot definitieve stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Slaapstoornissen komen overeen met insomnia, een slaap van slechte kwaliteit en hypersomnie. Andere aandoeningen van het centraal zenuwstelsel werden hoofdzakelijk waargenomen in de vroege perioden van de behandeling.

Diarree werd frequent gemeld en was niet altijd geassocieerd met een gastro-intestinale infectieziekte. Het optreden van diarree lijkt dosisafhankelijk te zijn tussen 1 en 3 mg/kg/dag. Bij geen van de gevallen was de intensiteit ernstig of leidde tot stopzetting van de behandeling.

Cardiovasculaire gebeurtenissen die tijdens klinische studies werden gemeld waren asymptomatisch. In de context van de cardiovasculaire monitoring gedurende 4 uur tijdens de titratiedagen werd na de toediening van het geneesmiddel een daling van de hartslag (ongeveer 7 bpm) en van de systolische bloeddruk (minder dan 3 mmHg) gezien. Eén geval van tweedegraads atrioventriculair blok bij een patiënt met een onderliggende geleidingsstoornis leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling. In de literatuur werden geïsoleerde gevallen van symptomatische bradycardie en hypotensie gemeld.

De dalingen van het bloedglucosegehalte die tijdens klinische studies werden waargenomen, waren asymptomatisch. Niettemin werden tijdens het gebruiksprogramma in schrijnende gevallen en in de literatuur verschillende gevallen van hypoglykemie met een gerelateerd hypoglykemisch insult gemeld, vooral tijdens een vastenperiode bij een intercurrente ziekte (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met systemische corticosteroïden kan het risico op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5).

In de literatuur werd bij enkele patiënten met groot geïlcereerd hemangioom hyperkaliëmie gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De toxiciteit van bètablokkers is een uitbreiding van hun therapeutische effecten:

- Cardiale symptomen van lichte tot matig ernstige vergiftiging zijn een verlaagde hartslag en hypotensie. Atrioventriculaire blok, vertraging van de intraventriculaire geleiding en congestief hartfalen kunnen bij een meer ernstige vergiftiging optreden.
- Bronchospasme kan optreden, in het bijzonder bij patiënten met astma.
- Hypoglykemie kan optreden en symptomen van hypoglykemie (tremor, tachycardie) kunnen door andere klinische effecten van de toxiciteit van de bètablokker gemaskeerd worden.

Propranolol is goed oplosbaar in lipiden en kan door de bloed-hersenbarrière gaan en convulsies veroorzaken.

Ondersteuning en behandeling:

De patiënt moet aan een hartmonitor geplaatst worden en de vitale functies, de mentale toestand en de bloedglucoseconcentratie moeten worden gecontroleerd. Bij hypertensie moeten intraveneuze vloeistoffen gegeven worden en bij bradycardie atropine. Glucagon en vervolgens catecholaminen moeten overwogen worden als de patiënt niet goed reageert op de intraveneuze vloeistof. Isoproterenol en aminofylline kunnen gebruikt worden voor bronchospasme.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-selectieve bètablokker, ATC-code: C07AA05

Werkingsmechanisme

In de literatuur beschreven mogelijke werkingsmechanismen van propranolol bij prolifererend infantiel hemangioom zouden uit verschillende mechanismen kunnen bestaan die allemaal nauw met elkaar verband houden:

- een lokaal hemodynamisch effect (vasoconstrictie die een klassiek gevolg is van de bèta-adrenerge blokkering en een daling van de perfusie van het infantiel hemangioom);
- een antiangiogeen effect (daling van de proliferatie van de vasculaire endotheelcellen, afname van de neovascularisatie en vorming van vasculaire tubuli, afname van de secretie van matrixmetalloprotease 9);
- een apoptose-uitlokkend effect op capillaire endotheelcellen: een afname van zowel de VEGF- als bFGF-signalerende routes en daaropvolgend angiogenese/proliferatie.

Farmacodynamische effecten

Propranolol is een bètablokker die gekenmerkt wordt door drie farmacologische eigenschappen:

- de afwezigheid van cardioselectieve bèta-1-bètablokkerende activiteit,
- een antiaritmische werking,
- gebrek aan partiële agonistische activiteit (of intrinsieke sympathicomimetische activiteit).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij pediatrie patiënten

De werkzaamheid van propranolol bij kinderen (in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden bij de start van de behandeling) met een prolifererend infantiel hemangioom die een systemische behandeling vereiste, werd aangetoond in een gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische, adaptieve fase II/III-hoofdstudie met multidoses die bedoeld was om vier schema's van propranolol (1 of 3 mg/kg/dag gedurende 3 of 6 maanden) te vergelijken met placebo (dubbelblind).

De behandeling werd toegediend aan 456 patiënten (401 propranolol in een dosis van 1 of 3 mg/kg/dag gedurende 3 of 6 maanden; 55 placebo), inclusief een titratiefase gedurende 3 weken. De patiënten (71,3% meisjes; 37% in de leeftijd van 35 tot 90 dagen en 63% in de leeftijd van 91 tot 150 dagen) vertoonden een te behandelen hemangioom op het hoofd (bij 70% van de patiënten) en de meeste infantiele hemangiomen waren gelokaliseerd (89%).

Het succes van de behandeling werd gedefinieerd als een volledige of bijna volledige verdwijning van het te behandelen hemangioom, die geëvalueerd werd door blinde, gecentraliseerde onafhankelijke beoordeling, uitgevoerd op foto's in week 24, waarbij de behandeling niet vroegtijdig werd stopgezet.

Het schema van 3 mg/kg/dag gedurende 6 maanden (geselecteerd op het einde van het fase II-deel van de studie) vertoonde 60,4% succes *versus* 3,6% in de placebogroep (p-waarde < 0,0001). In subgroepen van leeftijd (35-90 dagen / 91-150 dagen), geslacht en locatie van het hemangioom (hoofd / lichaam) werden geen verschillen in respons op propranolol geïdentificeerd. Na 5 weken behandeling met propranolol werd bij 88% van de patiënten een verbetering van het hemangioom waargenomen. 11,4% van de patiënten moest opnieuw behandeld worden na het stopzetten van de behandeling. Omwille van ethische redenen in verband met het gebruik van placebo werd de werkzaamheid bij patiënten met een risicovol hemangioom niet vastgesteld. In de literatuur en in een specifiek gebruiksprogramma in schrijnende gevallen met HEMANGIOL is bewijs van de werkzaamheid van propranolol bij patiënten met een risicovol hemangioom beschikbaar.

Op basis van een retrospectieve studie moest bij een minderheid van de patiënten (12%) de systemische behandeling opnieuw worden opgestart. Wanneer de behandeling opnieuw werd opgestart, werd in de meerderheid van de patiënten een bevredigende respons gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen

Absorptie en distributie:

Propranolol wordt na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd. Niettemin ondergaat het een hoog first-pass-metabolisme door de lever en gemiddeld bereikt slechts ongeveer 25% propranolol de systemische circulatie. Piekplasmaconcentraties worden 1 tot 4 uur na een orale dosis bereikt. Toediening van eiwitrijk voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van propranolol met ongeveer 50% zonder dat de tijd tot de piekplasmaconcentratie verandert.

Propranolol is een substraat voor het intestinale effluxtransporteiwit, P-glycoproteïne (P-gp). Niettemin suggereren studies dat P-gp niet dosisbeperkend is voor absorptie van propranolol uit de darm bij het gebruikelijke therapeutische dosisbereik.

Ongeveer 90% van het circulerende propranolol wordt aan plasma-eiwitten gebonden (albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne). Het distributievolume van propranolol is ongeveer 4 l/kg. Propranolol gaat door de bloed-hersenbarrière en de placenta, en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie:

Propranolol wordt via drie primaire routes gemetaboliseerd: aromatische hydroxylering (hoofdzakelijk 4-hydroxylering), N-dealkylering gevolgd door verdere zijketenoxidatie en rechtstreekse glucuronidering. Het bijdragepercentage van deze routes tot het volledige metabolisme is respectievelijk 42%, 41% en 17%, maar met een aanzienlijke persoonlijke variabiliteit. De vier belangrijkste eindmetabolieten zijn propranololglucuronide, naftylloxymelkzuur, glucuronzuur en

sulfaatconjugaten van 4-hydroxypropranolol. *In vitro*-studies duiden aan dat CYP2D6 (aromatische hydroxylering), CYP1A2 (ketenoxidatie) en in mindere mate CYP2C19 betrokken waren bij het metabolisme van propranolol.

Bij gezonde personen werd geen verschil gezien tussen sterke metaboliseerders en zwakke metaboliseerders van CYP2D6 met betrekking tot de orale klaring of de eliminatiehalfwaardetijd. De plasmahalfwaardetijd van propranolol varieert van 3 tot 6 uur. Minder dan 1% van een dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van herhaalde toedieningen van HEMANGIOL van 3 mg/kg/dag, in 2 gelijke delen gegeven, werd bij 19 kinderen in de leeftijd van 35 tot 150 dagen in het begin van de behandeling onderzocht. De farmacokinetische evaluatie werd na 1 of 3 maanden behandeling bij *steady-state* uitgevoerd.

Propranolol werd snel geabsorbeerd, de maximale plasmaconcentratie trad gewoonlijk 2 uur na toediening op met een overeenstemmende gemiddelde waarde rond 79 ng/ml, ongeacht de leeftijd van het kind.

De gemiddelde schijnbare orale klaring was 2,71 l/u/kg bij kinderen in de leeftijd van 65 tot 120 dagen en 3,27 l/u/kg bij kinderen in de leeftijd van 181 tot 240 dagen. Eenmaal gecorrigeerd door het lichaamsgewicht waren de vastgestelde primaire farmacokinetische parameters voor propranolol (zoals plasmaklaring) bij kinderen jonger dan 1 jaar gelijkaardig aan deze die in de literatuur gemeld werden voor volwassenen.

De metaboliet 4-hydroxypropranolol werd gekwantificeerd; zijn plasmablootstelling telde voor minder dan 7% van de blootstelling van het oorspronkelijke geneesmiddel.

Tijdens deze farmacokinetische studie waaraan kinderen jonger dan 1 jaar deelnamen met functiebedreigend hemangioom, hemangioom op bepaalde anatomische plaatsen die vaak blijvende littekens of misvorming nalaten, groot hemangioom in het gezicht, kleiner hemangioom op blootliggende zones, ernstig geïlcereerd hemangioom of gesteeld hemangioom, werd ook de werkzaamheid als een secundair evaluatiecriterium bestudeerd. De behandeling met propranolol resulteerde in een snelle verbetering (binnen 7-14 dagen) bij alle patiënten en na 3 maanden werd bij 36,4% van de patiënten verdwijning van het te behandelen hemangioom gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieren werd propranolol na dosering ineens als een matig-toxisch geneesmiddel beschouwd met een orale LD50 van ongeveer 600 mg/kg. De belangrijkste effecten die na herhaalde toediening van propranolol bij volwassen en jonge ratten werden gemeld waren een voorbijgaande daling van het lichaamsgewicht en een verminderde toename van het lichaamsgewicht, geassocieerd met een voorbijgaande afname van het gewicht van de organen. Deze effecten waren volledig reversibel wanneer de behandeling werd stopgezet.

In studies in verband met toediening tijdens de voeding waarbij muizen en ratten tot 18 maanden behandeld werden met propranololhydrochloride in doses tot 150 mg/kg/dag was er geen bewijs van geneesmiddelgerelateerde tumorgenese.

Hoewel sommige gegevens tweeledig waren, kan op basis van de globaal beschikbare *in vitro*- en *in vivo*-gegevens geconcludeerd worden dat propranolol geen genotoxisch potentieel heeft.

Bij volwassen vrouwtjesratten is propranolol, in de uterus of intravaginaal toegediend, een krachtig anti-innestelingsmiddel in een dosis van ≥ 4 mg per dier, waarbij de effecten reversibel waren. Bij volwassen mannelijke ratten induceerde herhaalde toediening van propranolol in hoge doses ($\geq 7,5$ mg/kg) histopathologische laesies van de testes, epididymis en zaadblaasjes, een daling van de beweeglijkheid van sperma, van de concentratie aan spermacellen, van de plasmaspiegel van testosteron en een significante toename in anomalieën van de spermakoppen en -staarten. Na het stoppen van de behandeling keerden de effecten gewoonlijk volledig om. Gelijkaardige resultaten

werden verkregen na intratesticulaire toediening van propranolol en met behulp van *in vitro*-modellen. Niettemin werd in de studie, uitgevoerd op jonge dieren die behandeld werden gedurende de volledige ontwikkelingsperiode die overeenstemt met de babyjaren, de kinderjaren en de adolescentie, geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 4.6).

De mogelijke effecten van propranolol op de ontwikkeling van jonge ratten werden geëvalueerd na dagelijkse orale toediening, vanaf postnatale dag 4 (PND 4) tot PND 21 in doses van 0, 10, 20 of 40 mg/kg/dag.

Mortaliteit met een onbekend, maar onwaarschijnlijk verband met de behandeling werd waargenomen bij 40 mg/kg/dag, wat resulteerde in een NOAEL van 20 mg/kg/dag voor juveniele toxiciteit.

Ten aanzien van reproductieve ontwikkeling, groei en neurologische ontwikkeling waren er geen propranololgerelateerde of toxicologisch significante bevindingen bij 40 mg/kg/dag, in overeenstemming met de veiligheidsmarges van 1,2 bij vrouwen en 2,9 bij mannen, gebaseerd op de gemiddelde propranololblootstellingen op PND 21.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Hydroxyethylcellulose
- Natriumsacharine
- Aardbeienaroma (bevat propyleenglycol)
- Vanillearoma (bevat propyleenglycol)
- Citroenzuurmonohydraat
- Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Vóór opening: 3 jaar.

Na eerste opening: 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

De fles en de doseerspuit voor orale toediening tussen elk gebruik in de omdoos bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

120 ml oplossing, in een type III amberkleurige glazen fles met een inzetstuk in polyethyleen van lage dichtheid en een kindveilige schroefdop van polypropyleen, voorzien van een doseerspuit voor orale toediening van polypropyleen, gegradueerd in mg propranololbase.

Verpakkingsgrootte: karton met 1 fles en 1 doseerspuit voor orale toediening.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/919/001

9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2014
Datum van laatste verlenging: 15 januari 2019

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het

beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal een gids voor zorgverleners voor de voorgestelde indicatie verstrekken, uit te delen door de voorschrijvers, bestemd voor alle zorgverleners die HEMANGIOL klaarmaken en aan kinderen zullen toedienen. Deze gids voor zorgverleners is bedoeld om de kennis over de aanzienlijke risico's op hypoglykemie en bronchospasme na de inname van HEMANGIOL te vergroten en geeft advies over hoe deze risico's gemonitord en onder controle gebracht kunnen worden.

Het is ook bedoeld om de zorgverleners instructies te geven over het op de juiste wijze voeden van kinderen tijdens de behandeling om het risico op ernstige hypoglykemie te vermijden.

De vergunninghouder moet vóór de uitgifte van de gids voor zorgverleners de inhoud en het formaat van de gids voor zorgverleners samen met een communicatieplan laten goedkeuren door de bevoegde nationale autoriteit. De gids voor zorgverleners moet vóór de lancering van de nieuwe indicatie (behandeling van prolifererend infantiel hemangioom) beschikbaar zijn in de lidstaat.

De gids voor zorgverleners voor de zorgverleners die kinderen met HEMANGIOL behandelen moeten de volgende veiligheidselementen bevatten:

- Informatie over het risico van ernstige hypoglykemie dat gedurende de volledige behandelingsperiode even prominent blijft.
- Informatie over de aandoeningen waarvoor HEMANGIOL niet mag worden gegeven
- Informatie over de correcte procedure voor de bereiding en de toediening van het product, met inbegrip van:
 - Advies over hoe de kinderen tijdens de behandeling gevoed moeten worden
 - Informatie over hoe verschijnselen van hypoglykemie tijdens de behandeling met HEMANGIOL opgespoord en behandeld moeten worden (vroeg symptomen zoals bleekheid, vermoeidheid, zweten, beven, hartkloppingen, angst, honger, moeite met wakker worden; ernstige symptomen zoals extreem veel slapen, moeite met reageren, weinig eten, daling van de lichaamstemperatuur, convulsies, korte pauzes in het ademen, bewustzijnsverlies).
 - Informatie over hoe enig teken van bronchospasme gedurende de behandeling met HEMANGIOL te detecteren en te controleren: hoest geassocieerd met snelle ademhaling of moeite met ademen, en/of piepende ademhaling met of zonder blauwachtig gekleurde huid.
 - Instructies over wanneer met de toediening van HEMANGIOL gestopt moet worden, en om een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te contacteren:
 - Als tekenen en symptomen van hypoglykemie voorkomen tijdens de behandeling (een suikerhoudende drank dient toegediend te worden als het kind bij bewustzijn is),
 - Als tekenen en symptomen van bronchospasme voorkomen,
 - In geval van identificatie van episodes van infecties of andere situaties die de

behoefte aan glucose verhogen (koude, stress) of die de patiënt vatbaar maken voor een vastende toestand (bv. slechte orale voedselinname, infectie, braken).

- Instructies over hoe de HEMANGIOL oplossing klaar te maken

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

KARTONNEN DOOS / FLESSEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HEMANGIOL 3,75 mg/ml drank
propranolol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing bevat 4,28 mg propranololhydrochloride equivalent aan 3,75 mg propranolol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof met bekend effect: propyleenglycol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank.

1 fles van 120 ml en 1 doseerspuit voor orale toediening.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Te gebruiken met de in mg gegradueerde doseerspuit voor orale toediening voor propranolol die met de verpakking meegeleverd wordt. Gebruik geen ander meetinstrument.

De fles niet schudden vóór gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening dient het geneesmiddel binnen 2 maanden gebruikt te worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.
De fles en doseerspuit voor orale toediening tussen elk gebruik in de omdoos bewaren.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/919/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

HEMANGIOL

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

HEMANGIOL 3,75 mg/ml drank Propranolol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u uw kind dit geneesmiddel gaat geven want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is HEMANGIOL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe geeft u dit middel aan uw kind?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1 Wat is HEMANGIOL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is HEMANGIOL?

De naam van dit geneesmiddel is HEMANGIOL. De werkzame stof is propranolol. Propranolol behoort tot een groep geneesmiddelen die bètablokkers worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van een ziekte die hemangioom wordt genoemd. Een hemangioom is een verzameling van extra bloedvaten die in of onder de huid een massa vormen. Een hemangioom kan oppervlakkig of diep zijn. Het wordt soms een “aardbeinvlek” genoemd omdat het oppervlak van een hemangioom een beetje op een aardbei lijkt.

HEMANGIOL wordt gestart bij kinderen in de leeftijd van 5 weken tot 5 maanden als:

- de lokalisatie en/of de omvang van de laesies levens- of functiebedreigend is/zijn (kan/kunnen vitale organen of zintuigen, zoals het zicht of het gehoor, aantasten);
- het hemangioom geïncubeerd is (dat wil zeggen met zweer op de huid die niet geneest) en pijnlijk is en/of niet reageert op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging;
- er risico is op blijvende littekens of ontsiering.

2 Wanneer mag uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet geven?

Als uw kind:

- vroegtijdig (prematuur) geboren is en hij/zij de gecorrigeerde leeftijd van 5 weken nog niet heeft bereikt (de gecorrigeerde leeftijd is de leeftijd die een vroeggeboren baby zou hebben als hij/zij op de uiterekende datum zou zijn geboren).
- allergisch is voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Een allergische reactie kan bestaan uit huiduitslag, jeuk of kortademigheid.
- astma heeft of al eerder last heeft gehad van ademhalingsproblemen.
- een trage hartslag heeft voor zijn/haar leeftijd. Raadpleeg hiervoor uw arts als u twijfelt.

- een hartprobleem heeft (zoals hartritmestoornissen en hartfalen).
- een heel lage bloeddruk heeft.
- problemen heeft met de bloedsomloop waardoor de tenen en vingers gevoelloos en bleek zijn.
- vatbaar is voor een laag bloedsuikergehalte.
- een hoge bloeddruk heeft die veroorzaakt is door een tumor op de bijnier. Dit wordt ‘feochromocytoom’ genoemd.

Als u uw kind borstvoeding geeft en als u geneesmiddelen gebruikt die niet samen met HEMANGIOL mogen worden gebruikt (zie “Als u uw kind borstvoeding geeft” en “Gebruik u nog andere geneesmiddelen?”), mag u uw baby dit geneesmiddel **niet geven**.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat uw kind dit middel gaat gebruiken:

- Als uw kind problemen heeft met zijn/haar lever of nieren. Dit geneesmiddel is niet aanbevolen bij lever- of nierfunctiestoornissen.
- Als uw kind ooit een allergische reactie heeft gehad door welke oorzaak dan ook (bv. geneesmiddel of voedingsmiddel enz.). Een allergische reactie kan bestaan uit huiduitslag, jeuk of kortademigheid.
- Als uw kind psoriasis heeft (een huidaandoening die rode, droge plaques van verdikte huid geeft), omdat dit geneesmiddel de symptomen van deze aandoening kan verergeren.
- Als uw kind lijdt aan diabetes: in dit geval moet de bloedsuikerspiegel van uw kind vaker gecontroleerd worden.
- Als uw kind een PHACE-syndroom heeft (een aandoening die een combinatie is van een hemangioom en vaatafwijkingen, met inbegrip van de bloedvaten in de hersenen), omdat dit geneesmiddel het risico op een cerebrovasculair accident (beroerte) kan verhogen.

Belangrijke verschijnselen waar u bij uw kind op moet letten na de toediening van HEMANGIOL

Risico op hypoglykemie

Dit geneesmiddel kan de waarschuwingstekenen voor hypoglykemie (ook bekend als een laag bloedglucosegehalte of bloedsuiker) maskeren. Het kan ook hypoglykemie verergeren bij kinderen, in het bijzonder gedurende een periode van vasten (bv. slechte orale voedselinname, gelijktijdige infectie, braken), of wanneer de glucosebehoefte verhoogd is (koude, stress, infecties), of in geval van een overdosering. Deze verschijnselen kunnen de volgende zijn:

- Minder ernstig: bleekheid, vermoeidheid, zweten, beven, hartkloppingen, angst, honger, moeite met wakker worden.
- Ernstig: extreem veel slapen, moeite met reageren, weinig eten, daling van de lichaamstemperatuur, convulsies (stuipen), korte pauzes in het ademen, bewustzijnsverlies.

Het risico op het ontwikkelen van hypoglykemie blijft gedurende de volledige behandelingsperiode aanwezig.

Om het risico op hypoglykemie te vermijden, moet u HEMANGIOL tijdens of onmiddellijk na een voeding geven en vermijden om de laatste dosis dicht bij nacht bedtijd te geven (zie rubriek 3). Uw kind moet tijdens de behandeling voldoende en regelmatig gevoed worden. Als uw kind niet voldoende eet, een andere ziekte krijgt of braakt, wordt u aangeraden om de dosis over te slaan. GEEF HEMANGIOL NIET AAN UW KIND TOT HET OPNIEUW CORRECT GEVOED WORDT.

Als uw kind verschijnselen van hypoglykemie vertoont terwijl het HEMANGIOL gebruikt, stop de behandeling en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis. Als uw kind bij bewustzijn is, geef hem/haar een suikerhoudende drank of vloeistof.

Risico op bronchospasme

Stop de behandeling en neem onmiddellijk contact op met een arts als u, nadat u uw kind HEMANGIOL heeft gegeven, de volgende symptomen ziet die kunnen wijzen op een bronchospasme (tijdelijke samentrekking van de bronchiën, de vertakkingen van de luchtpijp, wat leidt tot ademhalingsproblemen): hoest, snelle of moeilijke ademhaling of piepende ademhaling, al dan niet gepaard gaande met een blauwachtige kleur van de huid.

Stop de behandeling en neem onmiddellijk contact op met een arts als uw kind verkoudheidsachtige verschijnselen heeft geassocieerd met ademhalingsmoeilijkheden en/of piepende ademhaling tijdens het gebruik van HEMANGIOL.

Risico op hypotensie en bradycardie (trage hartslag)

HEMANGIOL kan de bloeddruk verlagen (hypotensie) en de hartslag vertragen (bradycardie). Daarom zal uw kind gedurende 2 uur na de eerste dosis of na het verhogen van de dosis onder nauwlettende klinische controle en hartmonitoring staan. Vervolgens zal de arts uw kind tijdens de behandeling regelmatig onderzoeken.

Stop de behandeling en neem onmiddellijk contact op met een arts als uw kind verschijnselen heeft zoals vermoeidheid, koud aanvoelen, bleekheid, blauwachtige kleur van de huid of flauwvallen tijdens het gebruik van HEMANGIOL.

Risico op hyperkaliëmie

HEMANGIOL kan de kaliumspiegel in het bloed verhogen (hyperkaliëmie). Bij een uitgebreid verzwerd hemangioom moet de kaliumspiegel in het bloed van uw kind gemeten worden.

Als uw kind een algemene narcose moet krijgen

Vertel uw arts dat uw kind HEMANGIOL gebruikt. U moet dit doen omdat uw kind een lage bloeddruk kan krijgen als bepaalde verdovingsmiddelen gegeven worden terwijl het dit geneesmiddel gebruikt (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”). Het is mogelijk dat het gebruik van HEMANGIOL minstens 48 uur voor de narcose gestopt moet worden.

Als u uw kind borstvoeding geeft

- Vertel uw arts dit voordat u dit geneesmiddel geeft.
- Geef dit geneesmiddel niet aan uw kind als u andere geneesmiddelen gebruikt die niet met HEMANGIOL gebruikt mogen worden (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Geeft u uw kind nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat geven? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. U moet dit doen omdat HEMANGIOL de manier waarop andere geneesmiddelen werken, kan veranderen en sommige geneesmiddelen kunnen een effect hebben op de manier waarop HEMANGIOL werkt.
- Als u borstvoeding geeft, is het bovendien belangrijk om uw arts, apotheker of verpleegkundige te vertellen welke geneesmiddelen u zelf gebruikt omdat deze kunnen overgaan in de moedermelk en de behandeling van uw kind kunnen beïnvloeden. Uw arts zal u advies geven of u met borstvoeding moet stoppen of niet.

Vertel, indien u borstvoeding geeft, het vooral uw arts of apotheker als u of uw kind het volgende gebruikt:

- Geneesmiddelen voor diabetes,
- Geneesmiddelen voor problemen met hart en bloedvaten, zoals onregelmatige hartslagen, pijn op de borst of angina, hoge bloeddruk, hartfalen,
- Geneesmiddelen om angst, somberheid en meer ernstige psychische gezondheidsproblemen en epilepsie te behandelen,

- Geneesmiddelen om tuberculose te behandelen,
- Geneesmiddelen om pijn en ontstekingen te behandelen,
- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de vetten in het bloed te verminderen,
- Geneesmiddelen die gebruikt worden voor anesthesie.

Heeft u nog andere vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

HEMANGIOL bevat natrium en propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 2,08 mg propyleenglycol/kg/dag. Als uw baby minder dan 4 weken oud is, neem dan contact op met uw arts of apotheker alvorens dit geneesmiddel wordt toegediend, vooral als de baby andere geneesmiddelen toegediend krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

3 Hoe geeft u dit middel aan uw kind?

De behandeling van uw kind werd opgestart door een arts met ervaring in de diagnose, de behandeling en het onder controle houden van infantiel hemangioom.

Geef dit geneesmiddel altijd aan uw kind precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Verander nooit zelf de dosis die u aan uw kind geeft. Elke verhoging van de dosis of andere dosisaanpassing aan het gewicht van uw baby moet door uw arts uitgevoerd worden.

Dosis

- De dosering is gebaseerd op het gewicht van uw baby, volgens onderstaand schema:

Weken (dagelijkse dosis)	Dosis bij inname	Tijdstip van inname
Eerste week (1 mg/kg/dag)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • eenmaal 's morgens • eenmaal in de late namiddag • minstens 9 uur interval tussen twee innames
Tweede week (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg	
Derde week en volgende weken (3 mg/kg/dag)	1,5 mg/kg	

- Indien nodig, mag u het geneesmiddel mengen met een kleine hoeveelheid babymelk of appel- en/of sinaasappelsap dat aangepast is aan de leeftijd van uw kind en geef dit aan uw kind in een zuigfles. Meng het geneesmiddel niet met een volle fles melk of sap.
Voor kinderen tot 5 kg mag u de dosis mengen met één theelepel melk (ongeveer 5 ml). Voor kinderen die meer dan 5 kg wegen, mag de dosis gemengd worden met een eetlepel melk of vruchtensap (ongeveer 15 ml).
Gebruik het mengsel binnen 2 uur na bereiding.

Hoe geeft u HEMANGIOL aan uw kind?

- Hemangiol is bestemd voor oraal gebruik.
- Het geneesmiddel moet tijdens of meteen na de voeding gegeven worden.
- De dosis moet altijd gemeten worden met behulp van de orale spuit die met de fles is meegeleverd.
- Geef HEMANGIOL rechtstreeks in de mond van uw kind met behulp van de doseerspuit voor orale toediening die met de fles meegeleverd wordt.
- Geef uw kind regelmatig eten om langdurig vasten te vermijden.
- Het is aanbevolen om de dosis over te slaan als uw kind niet eet of als hij/zij braakt.

- Als uw kind een dosis teruggeeft of als u niet zeker bent dat hij/zij al het geneesmiddel ingenomen heeft, geef dan geen andere dosis. Wacht gewoon tot de volgende geplande dosis.
- HEMANGIOL en de voeding moeten door dezelfde persoon gegeven worden om het risico op hypoglykemie te vermijden. Als verschillende personen betrokken zijn, is een goede communicatie noodzakelijk om de veiligheid van uw kind te garanderen.

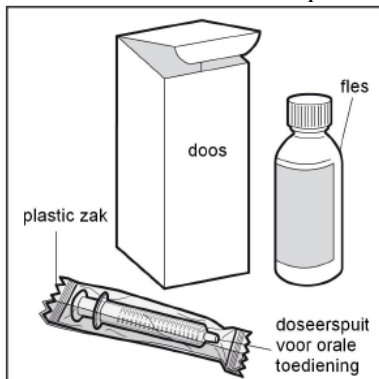
Instructies voor gebruik:

- **Stap 1. Haal de voorwerpen uit de doos**

De doos bevat de volgende voorwerpen die u nodig heeft om het geneesmiddel toe te dienen:

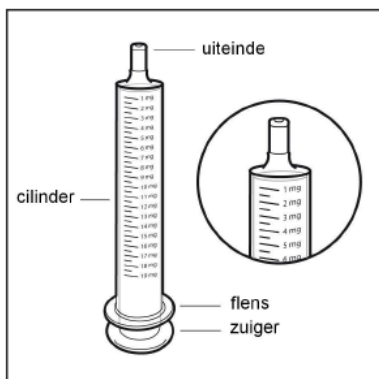
- De glazen fles bevat een drank van 120 ml propranolol
- De doseerspuit voor orale toediening (via de mond) met een schaalverdeling in milligrammen (mg) die bij dit geneesmiddel wordt geleverd.

Haal de fles en de doseerspuit voor orale toediening uit de doos en neem de spuit uit de plastic zak.



- **Stap 2. Controleer de dosis**

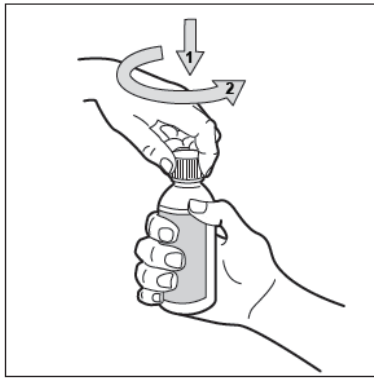
Controleer de dosis HEMANGIOL in milligram (mg) die uw arts heeft voorgeschreven. Lokaliseer dit getal op de doseerspuit voor orale toediening.



- **Stap 3. Open de fles**

De fles wordt geleverd met een kindveilige dop. Zo opent u de fles: duw op de plastic dop terwijl u de dop tegen de klok in draait (naar links).

De fles niet schudden vóór gebruik.

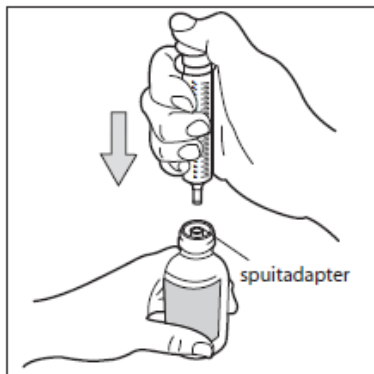


- **Stap 4. Breng de spuit in de fles**

Breng het uiteinde van de doseerspuit voor orale toediening in de rechtopstaande fles en duw de zuiger helemaal naar beneden.

Verwijder de spuitadapter niet uit de fleshals.

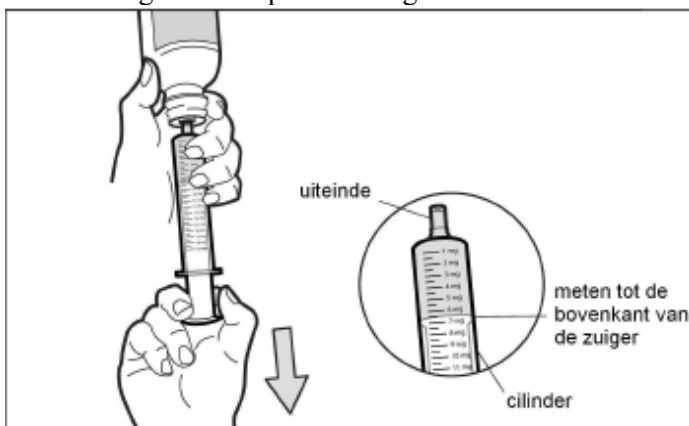
Gebruik enkel de doseerspuit voor orale toediening die met het geneesmiddel wordt geleverd om de dosis af te meten en toe te dienen. Gebruik geen lepel of een ander instrument om het geneesmiddel toe te dienen.



- **Stap 5: Zuig de dosis op**

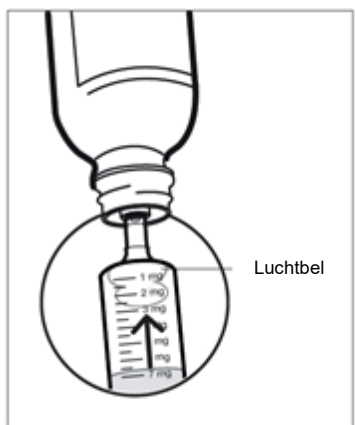
Als de doseerspuit voor orale toediening op zijn plaats is, draait u de fles ondersteboven.

Trek de zuiger uit de spuit tot het getal dat overeenkomt met het aantal mg dat u nodig heeft.



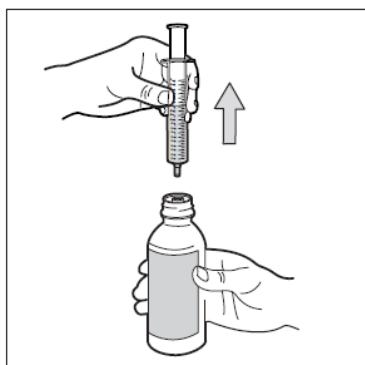
Stap 6: Controleer op luchtballen

Als u luchtballen ziet in de spuit, houdt u de spuit rechtop, duwt u de zuiger net genoeg omhoog tot grote luchtballen verwijderd zijn en trekt u hem terug om de door uw arts voorgeschreven dosis opnieuw te bepalen.



- **Stap 7. Verwijder de spuit**

Breng de fles rechtop en verwijder de volledige spuit uit de fles. Wees voorzichtig en duw niet tegen de zuiger tijdens deze stap.



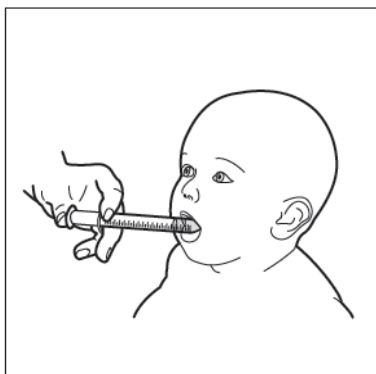
- **Stap 8. Sluit de fles.**

Plaats de plastic dop terug op de fles door hem met de klok mee te draaien (naar rechts).



- **Stap 9. Geef HEMANGIOL aan uw kind**

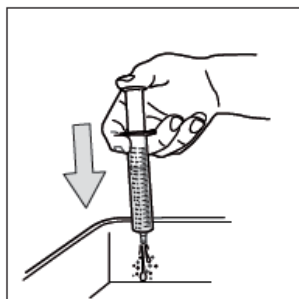
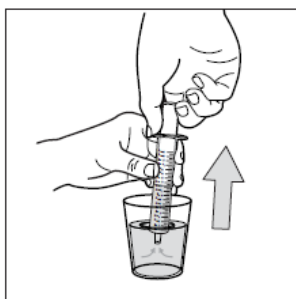
Breng de spuit in uw baby's mond en plaats hem tegen de binnenkant van de wang. Nu kunt u HEMANGIOL traag uit de spuit recht in de mond van uw baby spuiten. Leg het kind niet onmiddellijk neer na de toediening.



• **Stap 10: reinig de spuit.**

Demonteer de spuit niet. Spoel de lege spuit na gebruik in een glas helder water:

- 1- Neem een glas helder water
- 2- Trek de zuiger naar boven
- 3- Spuit het water in uw wasbak
- 4- **Herhaal dit reinigingsproces 3 maal.**



Gebruik geen zeep of een product op basis van alcohol voor het reinigen. Droog de buitenkant af.

Doe de spuit niet in een steriliseerapparaat of in de vaatwasmachine.

Bewaar de fles en de spuit tot het volgende gebruik samen in de doos op een veilige plaats buiten het zicht en het bereik van uw kind. Gooi de spuit weg als de fles leeg is.

Heeft u uw kind te veel van dit middel gegeven?

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u uw kind te veel van dit middel heeft gegeven.

Bent u vergeten uw kind dit middel te geven?

Sla de gemiste dosis over en geef geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zet de behandeling volgens de gebruikelijke frequentie voort: één dosis 's morgens en één dosis in de late namiddag.

Als u stopt met het geven van dit middel aan uw kind

HEMANGIOL mag op het einde van de behandeling in één keer worden gestopt zoals beslist door de arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4 Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Na de toediening van HEMANGIOL moet gelet worden op belangrijke waarschuwingstekenen van mogelijke bijwerkingen, zoals een lage bloeddruk, een lage hartslag, een lage bloedsuikerspiegel en een bronchospasme (ademhalingsmoeilijkheden). Zie rubriek 2 van deze bijsluiter.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 personen)

- Bronchitis (ontsteking van de bronchiën),
- Slaapstoornissen (slapeloosheid, slechte kwaliteit van de slaap en moeite met ontwaken),
- Diarree en braken.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op 10 personen)

- Bronchospasme (ademhalingsmoeilijkheden),
- Bronchiolitis (ontsteking van de kleine bronchiën met ademhalingsmoeilijkheden en piepen in de borstkas in combinatie met hoest en koorts),
- Verlaagde bloeddruk.
- Verminderde eetlust,
- Agitatie, nachtmerries, prikkelbaarheid,
- Slaperigheid,
- Koude handen en voeten,
- Obstipatie (verstopping), buikpijn,
- Erytheem (roodheid van de huid),
- Luieruitslag.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op 100 personen)

- Hartgeleidings- of hartritmestoornissen (trage of onregelmatige hartslag),
- Urticaria (allergische reactie van de huid), alopecia (haaruitval),
- Verlaagde bloedglucosespiegel (bloedsuiker),
- Daling van het aantal witte bloedcellen.

De frequentie van de volgende bijwerkingen is niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Convulsies (stuipen) die in verband staan met hypoglykemie (abnormaal laag bloedglucosegehalte),
- Bradycardie (abnormaal trage hartslag),
- Lage bloeddruk,
- Zeer laag aantal witte bloedcellen die een infectie bestrijden,
- Problemen met de bloedsomloop waardoor de tenen en vingers gevoelloos en bleek zijn,
- Verhoogd kaliumgehalte in het bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5 Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de omdoos en het etiket van de fles. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

De fles en de doseerspuit voor orale toediening tussen elk gebruik in de omdoos bewaren.

Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste opening dient het geneesmiddel binnen 2 maanden gebruikt te worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6 Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is propranolol. Elke ml bevat 4,28 mg propranololhydrochloride, wat overeenkomt met 3,75 mg propranolol.
- De andere stoffen in dit middel zijn hydroxyethylcellulose, natriumsacharine, aardbeienaroma (bevat propyleenglycol), vanillearoma (bevat propyleenglycol), citroenzuurmonohydraat, gezuiverd water. Zie rubriek 2 onder “HEMANGIOL bevat natrium en propyleenglycol” voor meer informatie.

Hoe ziet HEMANGIOL eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- HEMANGIOL is een heldere, kleurloze tot lichtgele drank met een fruitgeur.
- Het wordt geleverd in een amberkleurige, glazen fles van 120 ml met een kindveilige schroefdop. Doos met 1 fles.
- Een doseerspuit voor orale toediening van polypropyleen met een schaalverdeling in milligrammen wordt met elke fles meegeleverd.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous
81500 LAVAU
FRANKRIJK

Fabrikant

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

Of

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
FRANKRIJK

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.