

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1 LÆGEMIDLETS NAVN

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, oral opløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml af opløsningen indeholder 4,28 mg propranololhydrochlorid svarende til 3,75 mg propranololbase.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml opløsning indeholder

Propylenglycol.....2,60 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs til let gullig oral opløsning, med en frugtagtig lugt.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

HEMANGIOL er indiceret til behandling af prolifererende infantil hæmangiom, som kræver systemisk behandling:

- Livs- eller funktionstruende hæmangiom,
- Ulcereret hæmangiom med smerter og/eller manglende reaktion på enkle sårplejetiltag,
- Hæmangiom med risiko for permanente ar eller vansiring.

Behandlingen skal initieres hos spædbørn i alderen 5 uger til 5 måneder (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandling med HEMANGIOL bør initieres af læger, som har ekspertise i diagnosticering, behandling og håndtering af infantil hæmangiom i et kontrolleret klinisk miljø, hvor der findes passende faciliteter til håndtering af bivirkninger/uønskede hændelser, inklusive dem der kræver uopsættelige foranstaltninger.

Dosering

Doseringen angives i mg propranolol base.

Den anbefalede startdosis er 1 mg/kg/dag, som deles i to separate doser på 0,5 mg/kg. Det anbefales at øge dosis til den terapeutiske dosis under medicinsk overvågning som følger: 1 mg/kg/dag i 1 uge, derefter 2 mg/kg/dag i 1 uge og derefter 3 mg/kg/dag som vedligeholdelsesdosis.

Den terapeutiske dosis er 3 mg/kg/dag, som skal administreres i 2 separate doser på 1,5 mg/kg, én om morgenen og én sent på eftermiddagen, med et tidsinterval på mindst 9 timer mellem de to indtag.

HEMANGIOL skal gives under eller umiddelbart efter et måltid for at undgå risikoen for hypoglykæmi.

Hvis barnet ikke spiser nok eller kaster op, anbefales det at springe dosisen over.

Hvis barnet spytter en dosis ud eller ikke tager al medicinen, skal der ikke gives en ny dosis, før den næste planlagte dosis.

Hver forøgelse af dosen under titreringsfasen skal administreres og overvåges under lægeligt tilsyn under samme forhold som administrationen af den første dosis. Efter titreringsfasen justeres dosen af lægen i overensstemmelse med ændringer i barnets vægt.

Der skal udføres klinisk overvågning af barnets tilstand og justering af dosis mindst hver måned.

Behandlingsvarighed:

HEMANGIOL bør administreres i en 6-måneders periode.

Afbrydelse af behandling kræver ikke en gradvis nedtrapning af dosis.

Hos det fåtal af patienter, der viser tilbagefaldssymptomer efter behandlingens ophør, kan behandlingen genoptages på samme vilkår med en tilfredsstillende respons.

Pædiatriske populationer

HEMANGIOL er ikke undersøgt hos børn under 5 uger og bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation.

I de kliniske studier, der er udført med HEMANGIOL, findes der ingen klinisk effektivitet eller sikkerhedsdata, som kan begrunde en anbefaling af initiering hos spædbørn og børn over 5 måneder.

Børn med lever- eller nyresvækkelse

Lægemidlet er ikke undersøgt hos børn med lever- eller nyresygdom og bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse.

HEMANGIOL skal administreres direkte i barnets mund ved hjælp af den medfølgende orale sprøjte med måleangivelse, kalibreret i mg propranololbase (se anvisninger vedrørende brug under pkt. 3 i indlægssedlen).

Flasken bør ikke omrystes før brug.

Medicinen kan om nødvendigt fortyndes med en lille mængde baby-mælk eller en passende æble- eller appelsin juice i forhold til barnets alder. Medicinen bør ikke hældes i den fuldt opfyldte sutteflaske.

Blandingen kan foretages med en teskefuld (ca. 5 ml) mælk til børn, der vejer op til 5 kg, eller med en spiseskefuld (ca. 15 ml) mælk eller frugtjuice til børn, der vejer mere end 5 kg, i en sutteflaske.

Blandingen bør anvendes inden for 2 timer.

HEMANGIOL og måltider skal gives af samme person for at undgå risiko for hypoglykæmi. Hvis flere personer involveres, er god kommunikation afgørende for at sørge for barnets sikkerhed.

4.3 Kontraindikationer

- For tidligt fødte børn, for hvem den korrigerede alder på 5 uger ikke er nået (den korrigerede alder udregnes ved at fratrække antallet af for tidligt fødte uger fra den faktiske alder)
- Børn som ammes, hvis moderen behandles med lægemidler kontraindiceret med propranolol
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Astma eller sygehistorie med bronkospasme
- Anden- eller tredjegrads-atrioventrikulær blok
- Sygdom i sinusknuden (inklusive sinusblok)
- Bradykardi under følgende grænser:

Alder	0-3 måneder	3-6 måneder	6-12 måneder
Hjertefrekvens (slag/min)	100	90	80

- Lavt blodtryk under følgende grænser:

Alder	0-3 måneder	3-6 måneder	6-12 måneder
Blodtryk (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogent shock
- Hjertefejl som ikke er kontrolleret med behandling
- Prinzmetals angina
- Alvorlige perifere kredsløbsforstyrrelser (Raynauds syndrom)
- Børn med tilbøjelighed til hypoglykæmi
- Fækromocytom

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Påbegyndelse af behandlingen

Før igangsættelse af propranololbehandling, skal der gennemføres en screening for risici forbundet med brug af propranolol. Der skal udføres en analyse af sygehistorien og en komplet klinisk undersøgelse, inklusiv hjerterefrekvens og auskultation af hjerte og lunger.

Hvis der er mistanke om hjerteanomali, skal en specialist rådspørges for iværksættelse af behandling, for at bestemme en mulig underliggende kontraindikation.

I tilfælde af akut bronkopulmonal anomali, skal igangsættelsen af behandlingen udsættes.

Hypoglykæmi

Propranolol forhindrer respons fra endogene katekolaminer og dermed deres evne til at kompensere for hypoglykæmi. Det maskerer de adrenerge advarselssignaler på hypoglykæmi, specielt takykardi, rystelser, angst og sult. Det kan forværre hypoglykæmi hos børn, især i fasteperioder (f.eks. lavt oralt fødeindtag, infektion, opkastning), ved øget glukosebehov (forkølelse, stress, infektioner) eller i tilfælde af overdosering. Hypoglykæmiske episoder kombineret med indtagelse af propranolol kan undtagelsesvist vise sig i form af krampeanfald og/eller koma. Hvis der opstår kliniske tegn på hypoglykæmi, er det nødvendigt at få barnet til at drikke en sukkerholdig opløsning og afbryde behandlingen midlertidigt. En passende overvågning af barnet er påkrævet, indtil symptomerne forsvinder.

Ordinerende læger bør informere omsorgspersoner/forældre om risikoen for alvorlig hypoglykæmi, som er til stede i hele behandlingsperioden, og understrege nødvendigheden af at overholde anbefalingerne vedrørende dosering (se pkt. 4.2).

Omsorgspersoner bør vejledes i, hvordan de genkender de kliniske tegn på hypoglykæmi med henblik på at:

- behandle den hypoglykæmiske tilstand med det samme for at forebygge livstruende situationer,
- kontakte lægen eller tage direkte på hospitalet,
- stoppe behandlingen.

Hos børn med diabetes skal blodsukkeret monitoreres hyppigere og følges af endokrinologen.

Åndedrætsslidelser

I tilfælde af infektion i de nedre luftveje forbundet med åndenød og hiven efter vejret, bør behandlingen afbrydes midlertidigt. Det er muligt at administrere beta2 agonister og indhaledede kortikosteroider. En genoptagelse af administration af propranolol kan overvejes, når barnet er helt rask; i tilfælde af tilbagefald, skal behandlingen afbrydes permanent.

I tilfælde af isolerede bronkospasmer, skal behandlingen afbrydes permanent.

Hjerte/karsygdomme

På grund af dets farmakologiske virkning kan propranolol forårsage eller forværre bradykardi eller abnormt blodtryk. Bradykardi bør diagnosticeres, hvis hjerterefrekvensen falder mere end 30 slag/min fra udgangsværdien. Bradykardi defineres som en hjerterefrekvens under følgende grænser:

Alder	0-3 måneder	3-6 måneder	6-12 måneder
Hjertefrekvens (slag/min)	100	90	80

Efter første indtagelse og ved hver forøgelse af dosis skal der foretages en klinisk monitorering, inklusive blodtryk og hjertefrekvens mindst en gang i timen i mindst 2 timer. I tilfælde af symptomatisk bradykardi eller bradykardi under 80 slag/min skal der øjeblikkeligt søges råd hos en specialist.

Hvis der opstår alvorlig og/eller symptomatisk bradykardi eller hypotension på et vilkårligt tidspunkt under behandlingen, skal behandlingen afbrydes, og en specialist skal rådspørges.

Hjerteinsufficiens:

Sympatisk stimulation kan være en livsvigtig komponent for at understøtte kredsløbsfunktionen hos patienter med hjerteinsufficiens, og præparatets hæmning af betablokade kan fremtvinge et mere alvorligt svigt. Hos børn med hjerteinsufficiens bør behandlingen forestås af kardiologen.

PHACE-syndrom

Meget begrænsede data er tilgængelige om propranolol hos patienter med PHACE-syndrom. Propranolol kan øge risikoen for slagtilfælde hos patienter med PHACE-syndrom med alvorlige cerebrovaskulære anomalier, ved at sænke blodtrykket og svække gennemstrømningen gennem okkluderede, snævre eller stenotiske kar.

Børn med stort infantil hæmangiom i ansigtet bør undersøges grundigt for potentiel arteriopati forbundet med PHACE-syndrom, med MR-angiografi af hoved og hals og hjerte-imagografi for at inkludere aortabuen, forud for overvejelser om propranololbehandling.

Der bør indhentes råd fra en specialist.

Amning:

Propranolol bliver udskilt i modermælken. Mødre, der behandles med propranolol og ammer deres barn, bør informere deres læge.

Lever- eller nyresvigt

Propranolol metaboliseres i leveren og udskilles af nyrerne. På grund af mangelfulde data hos børn, anbefales propranolol ikke i tilfælde af svækket lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hypersensitivitet

Hos patienter med tilbøjelighed til at opleve alvorlige anafylaktiske reaktioner, uanset oprindelse og især med jodholdige kontrastvæsker, kan behandling med betablokkere føre til forværring af reaktionen og resistens over for behandlingen af den med adrenalin i normale doser. Hos børn med risiko for anafylaksi bør lægemidlets benefit/risk-forhold evalueres.

Fuld narkose

Betablokkere resulterer i en svækkelse af refleks-takykardi og en øget risiko for hypotension. Det er nødvendigt at advare narkoselægen om, at patienten behandles med betablokkere.

Når en patient skal gennemgå en planlagt operation, skal behandlingen med betablokkere afbrydes i mindst 48 timer forud for operationen.

Hyperkaliæmi

Der er rapporteret om tilfælde af hyperkaliæmi hos patienter med stort ulcereret hæmangiom. Der bør gennemføres en monitorering af elektrolytter hos disse patienter.

Psoriasis

Hos patienter der lider af psoriasis, er der rapporteret om forværring af sygdommen med betablokkere. Derfor bør behovet for behandling nøje overvejes.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Dette lægemiddel indeholder 2,08 mg propylenglycol/kg/dag. Der skal udvises forsigtighed hos spædbørn under 4 uger, især hvis spædbarnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da der ikke foreligger specifikke studier hos børn, er lægemiddelinteraktioner med propranolol dem, som kendes fra voksne. De 2 følgende situationer bør tages op til overvejelse i tilfælde af kombination (udelukker ikke hinanden indbyrdes):

- børn der får anden samtidig medicin, især dem nævnt nedenfor.
 - børn der ammes af mødre, som indtager andre lægemidler, især dem nævnt nedenfor.
- Nødvendigheden af at afbryde amningen bør drøftes i sådanne tilfælde.

En tæt klinisk overvågning af enhver svækket tolerance over for propranolol er påkrævet.

Samtidig brug anbefales ikke

Bradykardi-fremkaldende calciumantagonister (diltiazem, verapamil, bepridil)

Samtidig administration af propranolol kan medføre ændret automatik (overdreven bradykardi, sinus stop) sino-atrial og atrioventrikulære ledningsforstyrrelser og øget risiko for ventrikulære arytmier (torsades de pointes) samt hjertesvigt.

Denne kombination må kun administreres under tæt klinisk overvågning og EKG monitorering, især i starten af behandlingen.

Interaktioner, der kræver forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kardiovaskulære lægemidler

Antiarytmika

- Propafenon har negative inotropiske og betablokerende egenskaber, som kan have en forstærkende virkning på propranolols egenskaber.
- Metaboliseringen af propranolol reduceres af samtidig administration af quinidin, hvilket fører til en fordobling eller en tredobling af blodkoncentrationen og en større grad af klinisk betablokade.
- Amiodaron er et antiarytmika med negative kronotropiske egenskaber, som kan have en forstærkende virkning på egenskaberne set hos betablokkere, såsom propranolol. Rytmeforstyrrelser og ledningsforstyrrelser kan forventes på grund af undertrykkelsen af de sympatiske kompenserende mekanismer.
- Metaboliseringen af lidocain hæmmes ved samtidig administration af propranolol, hvilket resulterer i en stigning på 25 % af lidocainkoncentrationer. Der er blevet rapporteret om lidocain-toksicitet (neurologiske og kardiologiske bivirkninger) efter samtidig administration af propranolol.

Digitalis Glycosid

Både digitalis glycosid og betablokkere forlænger AV-overledningstiden og nedsætter hjertefrekvensen. Samtidig brug kan øge risikoen for bradykardi. Der bør konsulteres med en kardiolog.

Dihydropyridiner

Der bør udvises forsigtighed, når patienter, der modtager betablokkere, samtidig får et calciumkanalblokerende lægemiddel. Begge stoffer kan fremkalde hypotension og/eller hjerteinsufficiens hos patienter med en hjertefunktion, der er delvist er kontrolleret på grund af en

forstærkende inotrop virkning. Samtidig brug kan reducere den refleksive sympatiske respons i tilfælde af overdreven distal vasodilatation.

Antihypertensiva (ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister diuretika, alfa-blokkere uanset indikation, centralt virkende antihypertensiva, reserpin og lignende)

Når lægemidler, der sænker det arterielle blodtryk, kombineres med beta-blokkere, kan det forårsage yderligere hypotension, især ortostatisk. Hvad angår *centralt virkende antihypertensiva*, kan beta-blokkere forværre hypertension efter brat tilbagetrækning af clonidin, og propranolol bør standses flere dage før afbrydelsen af clonidin.

Non-kardiovaskulære lægemidler

Kortikosteroider

Patienter med infantil hæmangiom kan være yderligere udsatte, hvis de har modtaget eller modtager samtidig behandling med kortikosteroider, da adrenal suppression kan forårsage tab af den modregulerende kortisolrespons og øge risikoen for hypoglykæmi. Dette gælder også, når børn ammes af mødre, der behandles med kortikosteroider i tilfælde af høj dosis eller forlænget behandling (se pkt. 4.4 vedrørende hypoglykæmi).

Lægemidler, der inducerer ortostatisk hypotension

Lægemidler, der inducerer postural hypotension (nitratderivater, type 5-fosfodiesterasehæmmere, tricykliske antidepressiver, antipsykotika, dopaminerge agonister, levodopa, amifostin, baclofen ...) kan forstærke beta-blokkerenes virkning. Der bør konsulteres med en kardiolog.

Enzyminduktorer

Blodets indhold af propranolol kan nedsættes ved samtidig administration af enzyminduktorer, såsom rifampicin eller phenobarbital.

Hypoglykæmiske stoffer

Alle betablokerende stoffer kan maskere visse symptomer på hypoglykæmi: Hjerterbanken og takykardi.

Man bør udvise forsigtighed ved brug af propranolol samtidig med en hypoglykæmisk behandling hos patienter med diabetes, da det kan forlænge den hypoglykæmiske respons over for insulin. I sådanne tilfælde skal plejepersonalet informeres og monitoreringen af blodsukkerniveauet øges, især i starten af behandlingen.

Lipidsænkende præparater

Administration af cholestyramin eller colestipol sammen med propranolol har resulteret i et fald på op til 50 % af propranolol-koncentrationen.

Halogenerede anæstetika

De kan svække myokardiekontraktilitet, når de administreres sammen med propranolol. Beta-stimulerende midler kan anvendes til at modvirke betablokaden.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Ikke relevant.

Amning:

Ammende mødre: se pkt. 4.4 og pkt. 4.5.

Fertilitet:

Selv om der er blevet rapporteret nogle reversible effekter på hanner og hunners fertilitet hos voksne rotter, som havde modtaget høje doser af propranolol, har et studie udført med unge dyr ikke vist effekter på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier af prolifererende infantil hæmangiom er de oftest rapporterede bivirkninger hos spædbørn behandlet med HEMANGIOL søvnforstyrrelser (16,7 %), forværret infektion i åndedrætsorganerne, så som bronkitis og bronchiolitis forbundet med hoste og feber, diarré (16,5 %) og opkast (11,5 %).

Overordnet set omhandlede de indrapporterede bivirkninger fra programmet for anvendelse med særlig udleveringstilladelse, og i litteraturen, hypoglykæmi (og relateret hændelse som hypoglykæmisk krampe) og forværede infektioner i åndedrætsorganerne med åndenød.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående skema viser de bivirkninger, der er indrapporteret uanset dosis og behandlingstid i tre kliniske studier, som inkluderede 435 patienter behandlet med HEMANGIOL 1 mg/kg/dag eller 3 mg/kg/dag i den maksimale behandlingsperiode på 6 måneder.

Frekvensen er defineret ved hjælp af følgende konventioner: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ualmindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ukendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). På grund af størrelsen af databasen i det kliniske studie er kategorierne sjælden og meget sjælden ikke repræsenteret.

Indenfor hvert organklassesystem præsenteres bivirkninger i faldende orden i forhold til graden af alvor.

	Meget almindelig	Almindelig	Ualmindelig	Ikke kendt
Infektion og infestation	Bronkitis	Bronchiolitis		
Metabolisme og ernæringslidelser		Nedsat appetit		
Psykiatriske lidelser	Søvnforstyrrelser	Ophidselse Mareridt Pirrelighed		
Nervesystem lidelser		Somnolens		Hypoglukæmiske anfald
Hjerterelaterede lidelser			AV-blok	Bradykardi
Vaskulære lidelser		Perifer kulde		Hypotension Vasokonstriktion Raynauds syndrom
Åndedræts-, torakale og mediastinale lidelser		Bronkospasme		
Gastrointestinale lidelser	Diarré Opkast	Forstoppelse Mavesmerter		
Hud- og subkutan vævs-lidelser		Erytem Bleddermatitis	Urticaria Alopeci	Psoriasislignende

Undersøgelser

Nedsat blodtryk

Nedsat blodsukker

Agranulocytose

Nedsat hjerterefrekvens

Hyperkaliæmi

Neutropeni

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Angående infektion i de nedre luftveje, så som bronkitis eller bronchiolitis, blev der observeret en forværring af symptomerne (inklusive bronkospasme) hos patienter behandlet med HEMANGIOL på grund af propranolols bronchokonstriktive effekter. Disse effekter førte sjældent til endelig afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Søvnforstyrrelser svarede til søvnløshed, dårlig søvnkvalitet og hypersomni. Andre lidelser i det centrale nervesystem blev hovedsageligt observeret i løbet af de første perioder af behandlingen.

Der blev jævnligt rapporteret om diarré, som ikke altid kunne forbindes med en smitsom gastrointestinal sygdom. Forekomsten af diarré synes at være dosisafhængig mellem 1 og 3 mg/kg/dag. Ingen af tilfældene var af alvorlig karakter eller førte til afbrydelse af behandlingen.

Rapporterede kardiovaskulære hændelser under kliniske studier var asymptomatiske. I forbindelse med de 4 timers kardiovaskulær monitorering i løbet af titreringsdagene, blev der observeret et fald i hjerterefrekvens (omkring 7 slag/min) og af systolisk blodtryk (mindre end 3 mmHg) efter administration af præparatet. Et tilfælde af andengrads atrioventrikulær hjertebløkk hos en patient med underliggende ledningslidelse har ført til en definitiv afbrydelse af behandlingen. I litteraturen er der blevet rapporteret om isolerede tilfælde med symptomatisk bradykardi og hypotension.

Blodsukkerfald observeret under kliniske studier var asymptomatiske. Der foreligger dog adskillige rapporter om hypoglykæmi med relateret hypoglykæmisk krampe under programmet for anvendelse med særlig udleveringstilladelse og i litteraturen, især i tilfælde af fasteperiode under samtidig sygdom (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med systemiske kortikosteroider kan forhøje risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.5).

Der er rapporteret om hyperkaliæmi i litteraturen hos få patienter med stort ulcereret hæmangiom (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Toksiciteten i betablokkere er en forlængelse af deres terapeutiske effekter:

- Hjerterelaterede symptomer på mild til moderat forgiftning er nedsat hjerterefrekvens og hypotension. Atrioventrikulær bløkk, intraventrikulær ledningsforsinkelse og hjereteinsufficiens kan forekomme ved mere alvorlige forgiftninger.
- Bronkospasme kan udvikles hos patienter med astma.
- Hypoglykæmi kan udvikles og hypoglykæmimanifestationer (rysten, takykardi) kan maskeres af andre kliniske effekter af toksiciteten i betablokkere.

Propranolol er særdeles lipid-opløseligt og kan krydse hjernens blodbarriere og forårsage kramper.

Støtte og behandling:

Patienten bør kobles til en hjertemonitor, vitale tegn, mental status og blodsukker bør monitoreres. Der bør gives intravenøs væske for hypotension og atropin for bradykardi. Glukagon og derefter

katekolaminer bør overvejes, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt på den intravenøse væske. Isoproterenol og aminofyllin kan anvendes ved bronkospasme.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Betablokerende stof, non-selektiv, ATC-kode: C07AA05

Virkningsmekanisme

Potentielle virkningsmekanismer for propranolol i prolifererende infantil hæmangiom beskrevet i litteraturen kunne omfatte forskellige mekanismer, som alle er tæt forbundet med hinanden:

- en lokal hæmodynamisk virkning (vasokonstriktion, som er en klassisk konsekvens af beta-adrenergisk blokade og en reduktion af perfusionen af læsioner forbundet med infantil hæmangiom);
- en antiangiogenisk virkning (nedgang i vaskulær endotelial celleproliferation, reduktion af neovaskularisation og dannelse af vaskulære tubulus, reduktion af udskillelse af Matrix Metalloproteinase 9);
- en apoptose-udløsende virkning på kapillære endotelceller;
- et fald i både VEGF og bFGF signaleringsveje og efterfølgende angiogenese / proliferation.

Farmakodynamisk virkning

Propranolol er en betablokker der karakteriseres af tre farmakologiske egenskaber:

- fraværet af cardioselektive beta-1 betablokerende aktivitet,
- en antiarytmisk virkning,
- mangel på delvis agonist-aktivitet (eller intrinsisk sympatomimetisk aktivitet).

Klinisk virkning og sikkerhed i den pædiatriske population

Effektiviteten af propranolol hos spædbørn (i alderen 5 uger til 5 måneder ved behandlingens start) med prolifererende infantil hæmangiom, som påkræver systemisk behandling, er demonstreret i et randomiseret, kontrolleret, multicenter, multidosis, adaptiv fase II/III studie i den hensigt at sammenligne fire kure med propranolol (1 eller 3 mg/kg/dag i 3 eller 6 måneder) mod placebo (dobbelt blind).

Behandlingen blev administreret til 456 personer (401 propranolol ved en dosis på 1 eller 3 mg/kg/dag i 3 eller 6 måneder; 55 placebo), som omfattede en titreringsfase på 3 uger. Patienterne (71,3 % piger; 37 % i alderen 35-90 dage gamle og 63 % i alderen 91-150 dage gamle) havde et mål-hæmangiom i hovedet i 70 % af tilfældene og størstedelen af de infantile hæmangiomer var lokaliserede (89 %).

Behandlingssuccesen blev defineret som en komplet, eller næsten komplet remission af mål-hæmangiom, som blev evalueret af en blændet centraliseret uafhængig vurdering foretaget på fotografier ved uge 24, hvis der ikke var indtruffet en for tidlig afbrydelse af behandlingen.

Behandlingsregimet med 3 mg/kg/dag over 6 måneder (udvalgt i slutningen af studiets fase II) svarede til 60,4 % succes mod 3,6 % i placeboarmen (p værdi < 0,0001). Der blev ikke identificeret forskelle i responsen over for propranolol i undergrupper for alder (35-90 dage / 91-150 dage), køn og hæmangioplacering (hoved / krop). Der blev observeret en forbedring af hæmangiom efter 5 ugers behandling med propranolol hos 88 % af patienterne. 11,4 % af patienterne havde behov for gentaget behandling efter afbrydelse af behandlingen.

Af etiske årsager relateret til brugen af placebo, blev demonstrationen af effektiviteten ikke fastslået hos patienter med højrisiko hæmangiom. Beviset på virkningen af propranolol hos patienter med højrisiko hæmangiom er tilgængeligt både i litteraturen og i specifikke programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse med Hemangiol.

Det fremgår af et retrospektivt studie, at et lille antal patienterne (12 %) havde behov for en ny initiering af en systemisk behandling. Efter genoptagelse af behandlingen, blev der observeret en tilfredsstillende respons hos størstedelen af patienterne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voksne

Absorption og distribution:

Propranolol absorberes næsten fuldstændigt efter oral administration. Det undergår dog en omfattende førstepassage-metabolisme via leveren og gennemsnitligt når kun omkring 25 % propranolol den systemiske cirkulation. Peak-plasmakoncentrationer forekommer omkring 1 til 4 timer efter en oral dosis. Administration af proteinrige fødevarer øger biotilgængeligheden for propranolol med omkring 50 % uden ændringer i tiden for peak-koncentration.

Propranolol er et substrat for den intestinale effluxtransportør, P-glycoprotein (P-gp). Studier lader dog formode, at P-gp ikke er dosisbegrænsende for intestinal absorption af propranolol i det sædvanlige terapeutiske dosisinterval.

Omkring 90 % af cirkulerende propranolol er bundet til plasmaproteiner (albumin og alfa1-syreglykoprotein). Distributionsvolumenet af propranolol er ca. 4 L/kg. Propranolol krydser hjernes blodbarriere og moderkagen, og distribueres ud i brystmælk.

Biotransformation og elimination:

Propranolol metaboliseres gennem tre primære ruter: aromatisk hydroxylation (hovedsagelig 4-hydroxylation), N-dealkylation efterfulgt af yderligere sidekæde-oxidation og direkte glukuronidation. De procentvise bidrag fra disse metaboliseringsveje til total metabolisme er henholdsvis 42 %, 41 % og 17 %, men med betydelig forskel mellem enkeltindivider. De fire største endelige metabolitter er propranolol glukuronid, naphthyloxylaktisk syre og glukuronsyre samt sulfatkonjugater af 4-hydroxy propranolol. *In vitro* studier indikerer, at CYP2D6 (aromatisk hydroxylation), CYP1A2 (kæde-oxidation) og i mindre grad CYP2C19 var involveret i propranolol metabolisme.

Hos sunde personer blev der ikke observeret forskelle mellem hurtige og langsomme CYP2D6-omsættere, hvad angår oral clearance eller halveringstid ved eliminering.

Plasmaens halveringstid for propranolol spænder fra 3 til 6 timer. Mindre end 1 % af en dosis udskilles som uændret stof i urinen.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken ved gentagne administrationer af HEMANGIOL med 3 mg/kg/dag givet i 2 indtag er blevet undersøgt hos 19 børn i alderen 35 til 150 dage i behandlingens start. Den farmakokinetiske evaluering blev udført ved steady-state efter 1 eller 3 måneders behandling.

Propranolol blev hurtigt absorberet, idet den maksimale plasmakoncentration som regel opstod 2 timer efter administration, med en tilsvarende middelværdi omkring 79 ng/ml uanset spædbarnets alder. Middel oral clearance var 2,71 l/t/kg hos børn i alderen 65- 120 dage og 3,27 l/t/kg hos spædbørn i alderen 181- 240 dage. Efter korrektion for kropsvægt var de primære farmakokinetiske parametre for propranolol (såsom plasma-clearance) bestemt for spædbørn lignende dem, der er rapporteret om i litteraturen for voksne.

4-hydroxy-propranolol metabolitten blev kvantificeret, dens plasmaeksposering udgjorde mindre end 7 % af moderstoffets eksposering.

Under dette farmakokinetiske studie, som omfattede børn med funktionstruende hæmangiomer, hæmangiomer på bestemte anatomiske placeringer, som ofte efterlader permanente ar eller deformiteter, stort ansigtshæmangiomer, mindre hæmangiomer på udsatte områder, alvorlig ulcereret hæmangiomer, pedunkuleret hæmangiomer, blev effektiviteten også undersøgt som et sekundært evalueringskriterium.

Behandling med propranolol resulterede i en hurtig forbedring (i løbet af 7-14 dage) hos alle patienter, og en remission af målhæmangiom blev observeret hos 36,4 % af patienterne efter 3 måneder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos dyr, efter en akut dosis, betragtes propranolol som et moderat toksisk præparat med en oral LD50 på omkring 600 mg/kg. Hovedeffekterne rapporteret efter gentagen administration af propranolol hos voksne og unge rotter, var en kortvarig nedsættelse af kropsvægten og vægtforøgelse forbundet med en kortvarig nedsættelse af organvægt. Disse effekter var fuldstændig reversible efter afbrydelse af behandlingen.

I studier med administration via kosten, hvor mus og rotter blev behandlet med propranolol hydroklorid i op til 18 måneder med doser på op til 150 mg/kg/dag, var der intet bevis på stofrelateret tumorigenese.

Selvom visse data var tvetydige, kan det på baggrund af de overordnede tilgængelige *in vitro* og *in vivo* data konkluderes, at propranolol er blottet for genotoksisk potentiale.

Hos voksne hunrotter er propranolol givet i uterus eller ved intravaginal administration et kraftigt anti-implantationsstof ved dosen ≥ 4 mg per dyr, med reversibel effekt. Hos voksne hanrotter forårsagede gentagen administration af propranolol ved høje dosisniveauer ($\geq 7,5$ mg/kg) histopatologiske læsioner af testiklerne, bitemstiklerne og sædblærerne, nedgang i sædmotilitet, sædcellekonzentration, plasma testosteronniveauer og signifikant forøgelse af abnormiteter i sædcellens hoved og hale. Effekterne var generelt fuldstændig reversible efter behandlingsophør. Lignende resultater blev opnået efter intratestikulær administration af propranolol og ved brug af *in vitro* modeller. I studiet, som blev kørt med unge dyr behandlet over hele udviklingsperioden svarende til spædbarnsalder, barndom og pubertet, blev der dog ikke observeret effekter på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner (pkt. 4.6).

Den potentielle effekt af propranolol på unge rotters udvikling er blevet evalueret efter en daglig oral administration fra postnatal Dag 4 (PND 4) til PND 21 ved et dosisniveau på 0, 10, 20 eller 40 mg/kg/dag.

En dødelighed med ukendt skønt usandsynlig forbindelse til behandlingen blev observeret ved 40 mg/kg/dag, hvilket fører til en NOAEL på 20 mg/kg/dag for juvenil toksicitet.

Hvad angår reproduktiv udvikling, vækst og neurologisk udvikling var der ingen propranolol-relaterede effekter eller toksikologisk signifikante fund ved 40 mg/kg/dag, hvilket svarer til sikkerhedsmargener på 1,2 for hunrotter og 2,9 for hanrotter på basis af en gennemsnitlig propranolol eksponering på PND 21.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

- Hydroxyethylcellulose
- Natriumsaccharinat
- Jordbærsmag (indeholder propylenglycol)
- Vanillesmag (indeholder propylenglycol)
- Citronsyremonohydrat
- Destilleret vand

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger sammenlignende studier, må dette medicinalprodukt ikke blandes med andre medicinalprodukter.

6.3 Opbevaringstid

Før åbning: 3 år.

Efter første åbning: 2 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar flasken i den ydre emballage for at beskytte den mod lys.

Må ikke fryses.

Opbevar flasken og den orale sprøjte i æsken mellem hver brug.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

120 ml opløsning i brune glasflasker (type III) udstyret med en LD-polyethylenindsats og et børnesikret skruelåg i polypropylen, leveret med en oral sprøjte i polypropylen med måleangivelse i mg propranololbase.

Pakningsstørrelse: æske indeholdende 1 flaske og 1 oral sprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/919/001

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 23. april 2014.

Dato for seneste fornyelse: 15. januar 2019.

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljeret information om dette medicinalprodukt er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udlevere en vejledning til omsorgspersoner, som uddelles af ordinerende læger til de omsorgspersoner, som forventes at forberede og administrere HEMANGIOL til børn. Denne vejledning har til hensigt at øge bevidstheden om de betydelige risici for hypoglykæmi og bronkospasme efter indtagelse af HEMANGIOL og give vejledning om, hvordan disse risici skal monitoreres/håndteres. Den har ligeledes til hensigt at instruere omsorgspersoner om, hvordan de skal give barnet mad under behandlingen for at undgå risikoen for alvorlig hypoglykæmi.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vedtager vejledningens indhold og format samt en kommunikationsplan sammen med de kompetente nationale myndigheder, før distribution af vejledningen til omsorgspersoner. Vejledningen til omsorgspersoner skal være tilgængelig før lanceringen af den nye indikation (behandling af proliferende infantil hæmangiom) i medlemsstaterne.

Vejledningen til omsorgspersoner, som behandler børn med HEMANGIOL, bør omfatte følgende væsentlige sikkerhedselementer:

- Information om risikoen for hypoglykæmi, som er til stede i hele behandlingsperioden,.
- Information om de omstændigheder, hvor HEMANGIOL ikke bør gives
- Information om korrekt fremgangsmåde for forberedelse og administration inklusiv:
 - Råd om, hvordan barnet skal gives mad i løbet af behandlingen
 - Information om, hvordan man opdager og behandler tegn på hypoglykæmi i løbet af behandlingen med HEMANGIOL (*tidlige symptomer* såsom bleghed, træthed, svedtendens, rystelser, hjertebanken, angst, sult, besvær med at vågne op; *vigtige symptomer* såsom overdreven søvn, vanskeligheder med at få barnet til at reagere, lavt fødeindtag, temperaturfald, krampeanfald, korte pauser i vejrtrækningen, bevidsthedstab).
 - Information om, hvordan man opdager og behandler tegn på bronkospasmer i løbet af behandlingen med HEMANGIOL: hoste ledsaget af hurtig eller besværet vejrtrækning og/eller hvæsende vejrtrækning med eller uden blålig hudfarve.
 - Anvisninger om, hvornår og hvordan administrationen af HEMANGIOL skal afbrydes og lægen kontaktes:
 - Hvis der opstår tegn og symptomer på hypoglykæmi under behandlingen (der bør straks administreres en sukkerholdig drik, hvis barnet er ved bevidsthed).
 - Hvis der opstår tegn og symptomer på bronkospasmer.
 - I tilfælde af infektionsepisoder eller andre situationer, der øger glukosebehovet (forkølelse, stress) eller disponerer patienten for en fastetilstand (f.eks. lavt fødeindtag, infektion, opkastning).
 - Vejledning i klargøring af opløsningen med HEMANGIOL.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERNG

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE / FLASKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, oral opløsning
propranolol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml af opløsningen indeholder 4,28 mg propranololhydrochlorid ækvivalent med 3,75 mg propranolol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: propylenglycol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.
1 flaske à 120 ml og 1 oral sprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Anvendes med den medfølgende orale sprøjte med måleangivelse i mg propranolol. Brug ikke andre måleredskaber.
Omryst ikke flasken før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTLIGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter første åbning bør lægemidlet anvendes inden for 2 måneder.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den ydre emballage for at beskytte den mod lys.
Opbevar flasken og sprøjten i æsken mellem hver anvendelse.
Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/919/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {Nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

HEMANGIOL

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, oral opløsning propranolol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som dit barn.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage HEMANGIOL
3. Sådan skal du give HEMANGIOL til dit barn
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1 VIRKNING OG ANVENDELSE

Hvad HEMANGIOL er

Lægemidlets navn er HEMANGIOL. Den aktive ingrediens er propranolol. Propranolol tilhører gruppen af lægemidler kendt som betablokkere.

Hvad det anvendes til

Dette lægemiddel anvendes til behandling af en sygdom kaldet hæmangiom. Et hæmangion er en ansamling af ekstra blodkar, som har dannet en knude i eller under huden. Hæmangiomet kan være overfladisk eller dybt. Det kaldes somme tider et ”jordbærmærke”, fordi hæmangiomets overflade minder lidt om et jordbær.

Hemangiol startes hos spædbørn i alderen 5 uger til 5 måneder, når:

- lokaliseringen og / eller læsionerne er livs- eller funktionstruende (kan svække vitale organer eller sanser, såsom syn eller hørelse);
- hæmangiomet er sårdannende (dvs. med sår i huden, som ikke heler) og smertefuldt og / eller ikke reagerer på enkel sårplejebehandling;
- når der er risiko for varige ar eller vansiring.

2 DET SKAL DU VIDE, FØR DIT BARN BEGYNDER AT TAGE HEMANGIOL

Giv ikke HEMANGIOL

Hvis dit barn:

- er født for tidligt, og han/hun ikke har nået den korregerede alder på 5 uger (den korregerede alder er den alder, som en for tidligt født baby ville have, hvis han/hun var født til terminen).
- er allergisk over for propranolol eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6). En allergisk reaktion kan omfatte udslæt, kløe eller åndenød.

- har astma eller en sygehistorie med åndedrætsbesvær.
- har en lav hjertefrekvens for sin alder. Spørg venligst din læge, hvis du ikke er sikker.
- har et hjerteproblem (såsom forstyrrelser i hjerterytme og hjertesvigt).
- har meget lavt blodtryk.
- har kredsløbsproblemer, som gør fingre og tæer følelsesløse og blege.
- er tilbøjelig til lavt blodsukkerniveau.
- har et højt blodtryk på grund af en tumor på binyren. Dette kaldes phæochromocytom.

Hvis du ammer dit barn, og hvis du tager lægemidler, der ikke må anvendes sammen med HEMANGIOL (se “Hvis du ammer dit barn” og “Brug af anden medicin sammen med HEMANGIOL”), må du ikke give dette lægemiddel til dit barn.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før dit barn får HEMANGIOL, tal med lægen:

- Hvis dit barn har problemer med lever eller nyrer. Dette lægemiddel vil ikke blive anbefalet i tilfælde af nedsat lever- eller nyrefunktion.
- Hvis dit barn nogensinde har haft en allergisk reaktion, uanset hvad årsagen var (f.eks. et lægemiddel eller en fødevare). Allergiske reaktioner kan omfatte udslæt, kløe eller åndenød.
- Hvis dit barn har psoriasis (en hudlidelse, der giver røde, tørre pletter af fortykket hud), da dette lægemiddel kan forværre symptomerne på denne tilstand.
- Hvis dit barn har diabetes: I dette tilfælde bør dit barns blodsukkerniveau måles mere ofte.
- Hvis dit barn har et PHACE syndrom (en tilstand, der kombinerer hængangiomer og vaskulære abnormiteter, som omfatter blodkar i hjernen), da denne medicin kan øge risikoen for hjerneblødning.

Vigtige tegn at holde opsyn med efter administration af HEMANGIOL

Risiko for hypoglykæmi

Dette lægemiddel kan maskere advarselssignalerne for hypoglykæmi (også kaldet lavt blodsukkerniveau). Det kan også forværre hypoglykæmi hos børn, især i fasteperioder (f.eks. lavt oralt fødeindtag, samtidig infektion, opkastning), eller hvis glukosebehovet er øget (forkølelse, stress, infektioner) eller i tilfælde af overdosering. Disse tegn kan være:

- Ubetydelige: bleghed, træthed, svedtendens, rystelser, hjertebanken, angst, sult, besvær med at vågne.
- Betydelige: overdreven søvn, svær at få til at reagere, lavt fødeindtag, fald i kropstemperatur, kramper (anfald), korte pauser i vejrtrækningen, tab af bevidsthed.

Risikoen for at udvikle hypoglykæmi er til stede i hele behandlingsperioden.

For at undgå risiko for hypoglykæmi skal du give HEMANGIOL, mens du giver barnet mad eller umiddelbart derefter og undgå at give den sidste dosis tæt på barnets sengetid om aftenen (se punkt 3). Dit barn skal mades tilstrækkeligt og jævnlige under behandlingen.

Hvis dit barn ikke spiser nok, udvikler anden sygdom eller kaster op, anbefales det at springe dosis over. GIV IKKE HEMANGIOL TIL DIT BARN, FØR HAN/HUN BLIVER KORREKT MADET IGEN.

Hvis dit barn viser tegn på hypoglykæmi, mens han/hun tager HEMANGIOL, skal du stoppe behandlingen og kontakte lægen med det samme eller tage direkte på hospitalet. Hvis barnet er ved bevidsthed, skal du give ham/hende en væske, der indeholder sukker.

Risiko for bronkospasme

Stand behandlingen og kontakt øjeblikkeligt lægen, hvis du, efter du har givet dit barn HEMANGIOL, observerer følgende symptomer, som kan være tegn på bronkospasme (kortvarig restriktion af bronkierne, der fører til åndedrætsbesvær): hoste, hurtig eller besværet vejrtrækning eller hiven efter vejret, associeret eller ikke med en blålig hud.

Stop behandlingen, og kontakt omgående lægen, hvis dit barn får forkølelseslignende symptomer ledsaget af vejrtrækningsbesvær og/eller hvæsende vejrtrækning under behandlingen med HEMANGIOL.

Risiko for lavt blodtryk og bradykardi (langsom puls)

HEMANGIOL kan forårsage fald i blodtrykket (hypotension) og langsommere puls (bradykardi). Det er grunden til, at dit barn vil blive holdt under tæt klinisk overvågning, inklusive overvågning af pulsen, i 2 timer efter den første dosis eller efter en dosisøgning. Herefter vil lægen undersøge dit barn regelmæssigt under behandlingen.

Stop behandlingen, og kontakt omgående lægen, hvis dit barn får tegn såsom træthed, lav kropstemperatur, blegthed, blålig hud eller besvimelse under behandlingen med HEMANGIOL.

Risiko for hyperkaliæmi

HEMANGIOL kan øge kaliumniveauet i blodet (hyperkaliæmi). I tilfælde af et stort ulcereret hæmangiom skal dit barns kaliumniveau i blodet måles.

Hvis dit barn skal gennemgå en generel anæstesi

Fortæl din læge, at dit barn får HEMANGIOL. Det skal du gøre, fordi dit barn kan få lavt blodtryk, hvis han/hun modtager visse narkosemidler, mens dette lægemiddel indtages (se "Brug af anden medicin sammen med HEMANGIOL"). Behandlingen med HEMANGIOL skal måske standses mindst 48 timer før anæstesien.

Hvis du ammer dit barn

- Fortæl det til din læge, før dette lægemiddel gives.
- Giv ikke dette lægemiddel til dit barn, hvis du tager andre lægemidler, der ikke må bruges sammen med HEMANGIOL (se "Brug af anden medicin sammen med HEMANGIOL").

Brug af anden medicin sammen med HEMANGIOL

- Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du giver, eller for nylig har givet eller måske vil give dit barn anden medicin. Dette er på grund af, at HEMANGIOL kan ændre måden hvorpå anden medicin virker, og noget medicin kan have indflydelse på, hvordan HEMANGIOL virker.
- Derudover er det vigtigt, hvis du ammer dit barn, at fortælle det til lægen eller på apoteket hvilken anden medicin, du selv tager, da den kan passere over i din brystmælk og forstyrre behandlingen af dit barn. Din læge kan rådgive dig om, hvorvidt du har brug for at afbryde amningen eller ej.

I det tilfælde, hvor du ammer, er det især vigtigt at fortælle lægen eller apotekspersonalet, at du eller dit barn tager:

- Medicin for diabetes,
- Medicin for hjerte/karproblemer, såsom ujævn hjerterefrekvens, bryst smerter eller angina, højt blodtryk, hjertesvigt,
- Medicin, der behandler angst og depression, såvel som mere alvorlige mentale problemer og epilepsi,
- Medicin, der behandler tuberkulose,
- Medicin, der behandler smerter og inflammation,
- Medicin til sænkning af lipider i blodet,
- Medicin til narkose.

Hvis du har andre spørgsmål, spørg venligst din læge eller apoteker.

HEMANGIOL indeholder natrium og propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Dette lægemiddel indeholder 2,08 mg propylenglycol/kg/dag. Hvis din baby er yngre end 4 uger, skal du tale med din læge eller apotek, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

3. SÅDAN SKAL DU GIVE HEMANGIOL TIL DIT BARN

Dit barns behandling er blevet startet af en læge, der har erfaring med at stille diagnose, behandle og varetage infantil hæmangiom.

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du må ikke selv ændre den dosis, du giver dit barn. Enhver forøgelse af dosis eller justering efter dit barns vægt skal udføres af lægen.

Dosis

- Doseringen er baseret på dit barns vægt i henhold til nedenstående skema:

Uge (daglig dosis)	Dosis pr. indgivelse	Tidspunkt for indgivelse
Første uge (1 mg/kg/dag)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Én om morgenen• Én sidst på eftermiddagen• Mindst 9 timers mellemrum mellem indgivelserne
Anden uge (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg	
Tredje uge og efterfølgende uger (3 mg/kg/dag)	1,5 mg/kg	

- Om nødvendigt kan du blande medicinen med en lille mængde modermælk/modermælkserstatning eller alderspassende æble- og/eller appelsinjuice og give barnet blandingen i en sutteflaske. Du må ikke blande medicinen i en helt fyldt sutteflaske. Hvis barnet vejer under 5 kg, kan du blande dosen med en teskefuld mælk (cirka 5 ml). Hvis barnet vejer over 5 kg, kan du blande dosen med en spiseskefuld mælk eller frugtjuice (cirka 15 ml). Brug blandingen senest 2 timer efter klargøring.

Sådan skal du give HEMANGIOL til dit barn

- Hemangiol skal gives via munden.
- Lægemidlet skal gives under eller lige efter et måltid.
- Dosen bør altid måles ved hjælp af den medfølgende orale sprøjte.
- Giv HEMANGIOL direkte i barnets mund ved hjælp af den orale sprøjte, der leveres sammen med flasken.
- Mad dit barn jævnlige for at undgå længerevarende faste.
- Hvis dit barn ikke spiser eller kaster op, anbefales det at springe dosen over.
- Hvis dit barn gylper en dosis op, eller hvis du er usikker på om han/hun har fået al medicinen, så giv ikke endnu en dosis, men vent til den næste planlagte dosis.
- HEMANGIOL og måltider skal gives af den samme person, for at undgå risiko for hypoglykæmi. Hvis forskellige personer er involveret, er god kommunikation essentiel for dit barns sikkerhed.

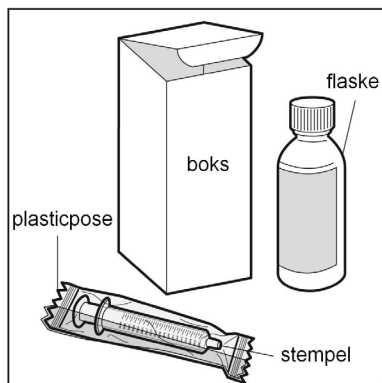
Brugsanvisning:

• Trin 1. Tag alle elementer ud af æsker

Æsken indeholder følgende dele, som du skal bruge til give medicinen:

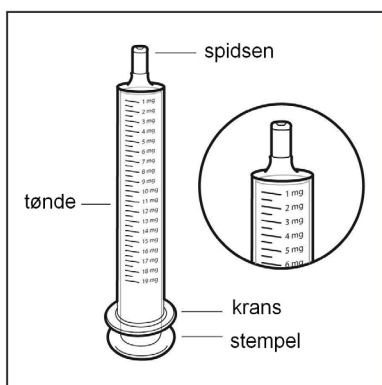
- Glasflaske med 120 ml propranolol i oral opløsning
- Oral sprøjte med måleangivelse i mg med dette lægemiddel

Tag flasken og den orale sprøjte ud af æsken, og tag sprøjten ud af plastikindpakningen.



• Trin 2. Kontrollér dosis

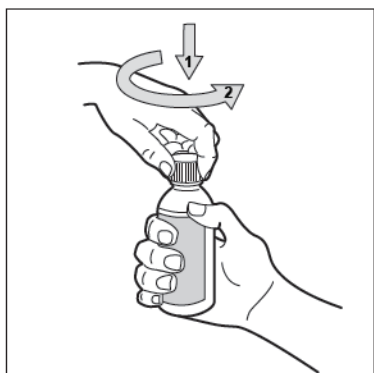
Kontrollér dosen af HEMANGIOL i milligram (mg), som ordineret af din læge. Find dette tal på den orale sprøjte.



• Trin 3. Åben flasken

Flasken leveres med et børnesikret låg. Sådan åbnes den: Tryk ned på plastiklåget, mens du drejer det mod uret (mod venstre).

Omryst ikke flasken før brug.

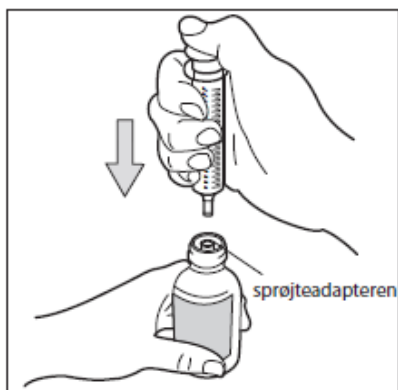


• Trin 4. Indfør sprøjten

Indfør spidsen af den orale sprøjte i den opretstående flaske, og tryk stemplet helt i bund.

Tag ikke sprøjteadapteren af flaskehalsen.

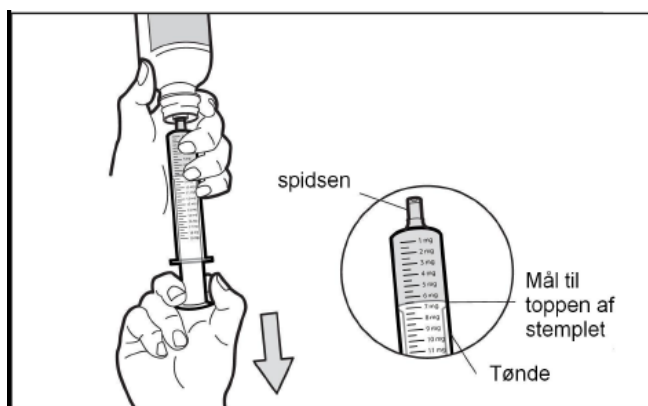
Brug kun den orale sprøjte der følger med medicinen til at afmåle og administrere dosen. Anvend ikke en ske eller andre doseringsanordninger.



- **Trin 5: Opmål dosis**

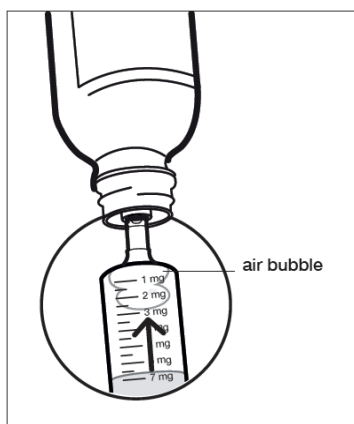
Med den orale sprøjte på plads, vendes flasken på hovedet.

Træk sprøjten stempel tilbage til det antal mg, du har brug for.



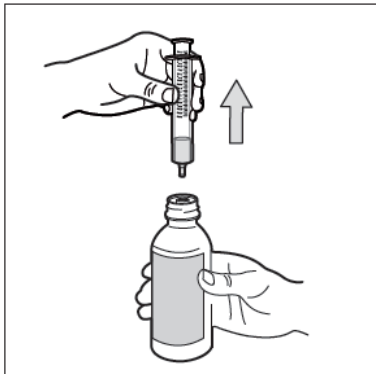
- **Trin 6: Tjek for luftbobler**

Hvis du observerer luftbobler i sprøjten, hold sprøjten oprejst, tryk stemplet så meget opad som muligt for at fjerne alle store luftbobler helt, og justér derefter dosis i forhold til det, din læge har ordineret.



- **Trin 7. Tag sprøjten af**

Vend flasken om til opretstående stilling og tag hele sprøjten af flasken. Vær forsigtig, skub ikke stemplet ned under dette trin.



- **Trin 8. Luk flasken.**

Sæt plastiklåget på flasken og luk det ved at dreje mod uret (mod højre).

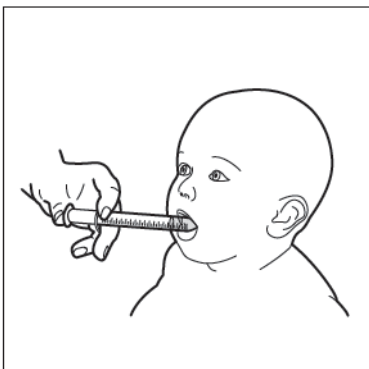


- **Trin 9. Giv HEMANGIOL til dit barn**

Før sprøjten ind i barnets mund, og placér den mod indersiden af kinden.

Nu kan du langsomt sprøjte HEMANGIOL fra sprøjten direkte i barnets mund.

Læg ikke barnet ned straks efter administration.

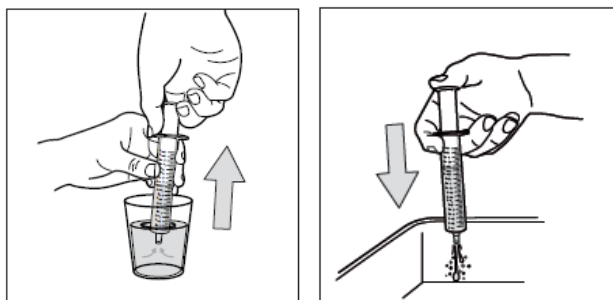


- **Trin 10: Rengør sprøjten.**

Skil ikke sprøjten ad. Skyl den tomme sprøjte efter hver brug i et glas rent vand:

- 1- Tag et glas rent vand
- 2- Træk stemplet tilbage
- 3- Hæld vandet ud i vasken

4- Gentag denne rengøringsproces 3 gange.



Brug ikke sæbe- eller alkoholbaserede produkter til rengøringen. Tør ydersiden af.
Kør ikke sprøjten gennem en steriliserings- eller opvaskemaskine.
Opbevar flasken og sprøjten sammen i papæsken indtil næste brug et sikkert sted, hvor dit barn ikke kan nå den. Kassér sprøjten, når flaskens indhold er opbrugt.

Hvis du har givet dit barn for meget HEMANGIOL

Hvis du har givet dit barn for meget HEMANGIOL, skal du øjeblikkeligt kontakte din læge.

Hvis du har glemt at give dit barn HEMANGIOL

Spring den glemte dosis over. Du må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for en glemte dosis.
Fortsæt behandlingen efter den planlagte frekvens: en dosis om morgenen og en sent på eftermiddagen.

Hvis du holder op med at give dit barn HEMANGIOL

HEMANGIOL kan ophøre umiddelbart ved behandlingens afslutning i henhold til lægens anvisning.

Spørg lægen eller på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Man skal være opmærksom på vigtige tegn på mulige bivirkninger såsom lavt blodtryk, lav hjertefrekvens, lavt blodsukkerniveau og bronkospasme (vejrtrækningsbesvær) efter at have givet HEMANGIOL. Se punkt 2 i denne indlægsseddel.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Bronkitis (inflammation i bronkierne),
- Søvnforstyrrelser (søvnløshed, dårlig søvnkvalitet og svært ved at vågne),
- Diarré og opkast.

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Bronkospasme (vejrtrækningsbesvær),
- Bronchiolitis (inflammation af små bronkier med vejrtrækningsbesvær og hiven efter vejret i brystet forbundet med hoste og feber),
- Nedsat blodtryk,
- Nedsat appetit,
- Ophidselse, mareridt, pirrelighed,
- Somnolens,
- Kolde ekstremiteter,
- Forstoppelse, mavesmerter,

- Erytem (rødme i huden),
- Bleeksem.

Ualmindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Forstyrrelse af hjerteredning eller -rytme (langsom eller ujævn hjerterefrekvens),
- Urticaria (allergisk reaktion på huden), alopeci (hårtab),
- Nedsat blodsukkerniveau,
- Reduktion af antallet af hvide blodlegemer.

Frekvensen af følgende bivirkninger er ukendt (frekvensen kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data)

- Kramper (anfald) forbundet med hypoglykæmi (unormalt lave blodsukkerniveauer),
- Bradykardi (unormalt lav hjerterefrekvens),
- Lavt blodtryk,
- Meget lavt antal hvide blodlegemer, som bekæmper infektion,
- Kredsløbsproblemer som gør fingre og tæer følelsesløse og blege,
- Højt kaliumniveau i blodet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn får bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det **nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5 OPBEVARING

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar flasken i papæsken for at beskytte den mod lys.

Opbevar flasken og den orale sprøjte i yderemballagen mellem hver brug. Må ikke nedfryses.

Efter første åbning, skal lægemidlet anvendes inden for 2 måneder.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6 PAKNINGSTØRRELSER OG YDERLIGERE INFORMATION

HEMANGIOL indeholder

- Det aktive stof er propranolol. Hver ml indeholder 4,28 mg propranololhydrochlorid ækvivalent med 3,75 ml propranolol.
- De andre indholdsstoffer er hydroxyethylcellulose, natriumsaccharinat, jordbærsmag (indeholder propylenglycol), vaniljesmag (indeholder propylenglycol), citronsyre monohydrat, destilleret vand. Se yderligere oplysninger i afsnit 2 under 'HEMANGIOL indeholder natrium og propylenglycol'.

Udseende og pakningsstørrelser

- HEMANGIOL er en klar, farveløs til lysegul oral opløsning, med en frugtagtig lugt.
- Det leveres i en 120 ml brun glasflaske, med børnesikret skruelåg. Æske med 1 flaske.
- En oral polypropylen sprøjte med måleangivelse i mg propranolol leveres sammen med hver flaske.

Indehaver af markedsføringstilladelse

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

FRANKRIG

Fremstiller

FARMEA

10 rue Bouché Thomas

ZAC Sud d'Orgemont

49000 ANGERS

FRANKRIG

Eller

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée

45500 GIEN

FRANKRIG

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.