BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

HEMANGIOL 3,75 mg / ml, oral lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 4,28 propranolol hydroklorid motsvarande 3,75 mg propranololbas.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.
Klar, färglös till svagt gul oral lösning, med en fruktig doft.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

HEMANGIOL är avsett för behandling av prolifererande infantilt hemangiom som kräver systemisk terapi:

- Livs- eller funktionshotande hemangiom,
- Ulcererat hemangiom med smärta och/eller bristande respons på enklare sårbehandlingar,
- Hemangiom med risk för bestående ärr eller missbildningar.

Ska initieras hos spädbarn i åldern 5 veckor till 5 månader (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med HEMANGIOL ska initieras av läkare som har kompetens inom diagnostik, behandling och handläggning av infantila hemangiom, i en kontrollerad klinisk miljö där lämplig utrustning för hantering av biverkningar, inklusive sådana som kräver akuta åtgärder, finns tillgänglig.

Dosering
Doseringen uttrycks i propranololbas.
Den rekommenderade startdosen är 1 mg/kg/dag uppdelat i två separata doser på 0,5 mg/kg. Det rekommenderas att dosen ökas upp till den terapeutiska dosen under medicinsk övervakning på följande sätt: 1 mg/kg/dag i en vecka, sedan 2 mg/kg/dag i en vecka och sedan 3 mg/kg/dag som underhållsdos.
Den terapeutiska dosen är 3 mg/kg/dag, vilken skall administreras i två separata doser på 1,5 mg/kg, en på morgonen och en på eftermiddagen, med ett tidsintervall på minst 9 timmar mellan två intag.
Läkemedlet ska tas under eller direkt efter matning.
Om barnet inte äter eller om det kräks bör man hoppa över dosen.
Om barnet spottar ut en dos eller inte tar inte hela dosen, skall man inte ge en extra dos innan nästa planerade dos.

Under titreringsfasen måste varje dosökning ordineras och övervakas av en läkare under samma förhållanden som administreringen av den initiala dosen. Efter titreringsfasen kommer dosen att justeras av läkaren i enlighet med förändringarna av barnets vikt.

Klinisk bedömning av barnets tillstånd samt dosjustering måste göras minst en gång i månaden.

Behandlingslängd
HEMANGIOL ska administreras under en 6-månadersperiod.
Vid utsättning av behandlingen krävs inte någon nedtrappning av dosen.
Hos det fåtal patienter som får tillbaka symtomen efter avslutad behandling kan behandlingen återinsättas under samma förhållanden med tillfredsställandebehandlingssvar.

Särskilda populationer
I avsaknad av kliniska effekt– och säkerhetsdata bör HEMANGIOL inte användas hos spädbarn yngre än 5 veckor.

Det finns inga kliniska effektdata och säkerhetsdata i de kliniska studier som genomförts med Hemangiol för att kunna rekommendera dess initiering i barn över 5 månader.

Spädbarn med nedsatt lever- eller njurfunktion
I avsaknad av data rekommenderas inte administrering av produkten till spädbarn med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt
För oral användning.
HEMANGIOL ska ges under eller direkt efter matning för att undvika risken för hypoglykemi. Det ska ges direkt i barnets mun med hjälp av den orala doseringssprutan, som är graderad i mg propranolol-bas, och som medföljer flaskan med den orala lösningen (se bruksanvisning i avsnitt 3 i bipacksedeln).
Flaskan ska inte skakas före användning.
Vid behov kan läkemedlet spädas med lite modersmjölksersättning eller åldersanpassad äpplejuice och/eller apelsinjuice. Tillsätt inte medicinen i en full flaska.
Blandningen kan göras med en tesked (ca 5 ml) mjölk för barn som väger upp till 5 kg, eller med en matsked (ca 15 ml) mjölk eller juice för barn som väger mer än 5 kg, och kan ges till barnet med en nappflaska. Blandningen ska användas inom 2 timmar.
HEMANGIOL och mat måste ges av samma person för att undvika risken för hypoglykemi. Om olika personer är inblandade är det mycket viktigt med god kommunikation för att garantera barnets säkerhet.

4.3 Kontraindikationer

- Prematura barn, som ännu inte uppnått fem veckors korrigerad ålder (den korrigerade åldern beräknas genom att antalet veckor prematuritet dras av från barnets faktiska ålder)
- Barn som ammas, om modern behandlas med läkemedel som är kontraindicerade tillsammans med propranolol
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Astma eller bronkospasm i anamnesen
- Atrioventrikulära block av andra eller tredje graden
- Sjuka sinus-syndrom (inklusive sinoatriellt block)
- Bradykardi understigande följande gränsvärden:

Ålder	0-3 månader	3-6 månader	6-12 månader
Hjärtfrekvens (slag/min)	100	90	80

- Lågt blodtryck understigande följande gränsvärden:

Ålder	0-3 månader	3-6 månader	6-12 månader
Blodtryck (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogen chock
- Hjärtsvikt som inte kontrolleras av medicinering

- Prinzmetals angina
- Svåra perifera arteriella cirkulationsstörningar (Raynauds fenomen)
- Spädbarn med anlag för hypoglykemi
- Feokromocytom

4.4 Varningar och försiktighet

Initiering av behandling
Före initiering av behandling med propranolol måste screening för riskerna med användning av propranolol utföras. En analys av sjukdomshistoria och en fullständig klinisk undersökning skall utföras inklusive hjärtfrekvens, hjärt- och lungauskultation.
Vid misstanke om hjärtavvikelse ska specialist konsulteras innan behandlingen påbörjas för att fastställa eventuella underliggande kontraindikationer.
Vid akuta bronkopulmonella tillståndbör initiering av behandlingen skjutas upp.

Kardiovaskulära sjukdomar
Propranolol kan, på grund av sin farmakologiska effekt, orsaka eller förvärra bradykardi eller onormalt blodtryck. Diagnosen bradykardi bör ställas om pulsen minskar med mer än 30 slag per minut från baslinjen. Bradykardi definieras under följande gränsvärden:

Ålder	0-3 månader	3-6 månader	6-12 månader
Hjärtfrekvens (slag per minut)	100	90	80

Efter det första intaget och efter varje dosökning måste en klinisk övervakning, som inkluderar blodtryck och hjärtfrekvens, ske minst varje timme under minst 2 timmar. Vid symtomatisk bradykardi eller bradykardi under 80 slag per minut måste specialist konsulteras omedelbart.
Vid kraftig och/eller symtomatisk bradykardi eller hypotoni som inträffar under behandlingen, oavsett när, måste behandlingen avbrytas och specialist konsulteras.

Hypoglykemi
Propranolol förhindrar responsen från endogena katekolaminer som korrigerar hypoglykemi. Det döljer adrenerga varningssignaler för hypoglykemi, speciellt takykardi, skakningar, ångest och hunger. Det kan förvärra hypoglykemi hos barn, speciellt i samband med fasta, kräkningar eller överdosering. Dessa hypoglykemiska episoder i samband med administrering av propranolol kan i undantagsfall manifesteras i form av kramper och/eller koma.
Om kliniska tecken på hypoglykemi uppstår måste man få barnet att dricka en sockerhaltig lösning samt tillfälligt avbryta behandlingen. Lämplig övervakning av barnet krävs tills symtomen försvinner. Hos barn med diabetes bör man öka blodsockerkontrollen.

Andningsvägar
I händelse av nedre luftvägsinfektion med dyspné och väsande andning, bör behandlingen tillfälligt avbrytas. Administrering av beta2-agonister och inhalerade kortikosteroider är möjlig. Förnyad administrering av propranolol kan övervägas när barnet har återhämtat sig helt. I händelse av återfall bör behandlingen avbrytas permanent.
Vid isolerad bronkospasm måste behandlingen avbrytas permanent.

Hjärtsvikt:
Sympatisk stimulering kan vara en viktig komponent för att stödja den cirkulatoriska funktionen hos patienter med hjärtsvikt, och dess hämning genom beta-blockad kan utlösa en allvarligare hjärtsvikt.

PHACE syndrom
Mycket begränsade säkerhetsdata om propranolol hos patienter med PHACE syndrom finns tillgängliga.
Propranolol kan öka risken för stroke hos patienter med PHACE syndrom med allvarliga cerebrovaskulära anomalier genom att sänka blodtrycket och dämpa flödet genom tilltäppta, smala, eller stenotiska blodkärl.

Spädbarn med stora infantila hemangiom i ansiktet ska utredas grundligt för potentiell arteriopati i samband med PHACE syndrom, med magnetisk resonans angiografi av huvud-, hals- och hjärt-avbildning för att inkludera aortabågen, innan man överväger behandling med propranolol. Specialist bör konsulteras.

Amning:
Propranolol passerar över till bröstmjölken. Mödrar som behandlas med propranolol och ammar sina barn bör informera hälsovårdspersonalen.

Lever- eller njursvikt
Propranolol metaboliseras i levern och utsöndras av njurarna. I avsaknad av data hos barn rekommenderas propranolol inte vid renal eller hepatisk funktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Överkänslighet
Hos patienter som sannolikt kommer att få en svår anafylaktisk reaktion, oavsett orsak, särskilt med joderat kontrastmedel, kan beta-blockerare leda till en förvärrad reaktion och resistens mot adrenalinbehandling med normala doser.

Generell anestesi
Betablockerare kommer att resultera i en dämpning av reflextakykardi och en ökad risk för hypotoni. Narkosläkaren måste underrättas om att patienten behandlas med betablockerare.
När kirurgiskt ingrepp planeras för en patient ska behandlingen med betablockerare avbrytas minst 48 timmar före ingreppet.

Hyperkalemi
Hyperkalemi fall har rapporterats hos patienter med stora ulcererade hemangiom. Elektrolyter ska kontrolleras hos dessa patienter.

Psoriasis
Försämring av sjukdomen har rapporterats då betablockerare används av patienter som lider av psoriasis. Därför bör behovet av behandling övervägas noga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I avsaknad av specifika studier på barn är läkemedelsinteraktionerna med propranolol desamma som för vuxna. Vid kombination av läkemedel ska följande två situationer beaktas (som inte utesluter varandra):

- spädbarn som får andra läkemedel, särskilt de som nämns nedan
- spädbarn som ammas av mödrar som tar andra läkemedel, särskilt de som nämns nedan. I detta fall bör man diskutera att avbryta amningen.

En noggrann övervakning av eventuell försämrad tolerans för propranolol krävs.

Samtidig användning rekommenderas inte

Bradykardi-framkallande kalciumantagonister (diltiazem, verapamil, bepridil)
Samtidig administrering med propranolol kan orsaka förändrad automatik (uttalad bradykardi, sinusarrest), sinoatriella och atrioventrikulära retledningsrubbningar, och ökad risk för ventrikulära arytmier (torsades de pointes) tillsammans med hjärtsvikt.
Denna kombination får endast administreras under noggrann klinisk och EKG-övervakning särskilt i början av behandlingen.

Interaktioner som kräver försiktighet

Kardiovaskulära läkemedel

Antiarytmika

- Propafenon har negativa inotropa och betablockerande egenskaper som kan vara additiva till propranolols, detta trots en studie på friska frivilliga som inger tillförsikt.
- Metabolismen av propranolol reduceras genom samtidig administrering av kinidin, vilket leder till en två till tre gånger högre blodkoncentration och högre grad av klinisk betablockad.
- Amiodaron är ett antiarytmikum med negativa kronotropa egenskaper som kan vara additiva till de egenskaper som ses med beta-blockerare, såsom propranolol. Automatismrubbning och överledningsrubbning förväntas på grund av hämning av sympatiska kompensatoriskamekanismer.
- Metabolismen av intravenöst lidokain hämmas av samtidig administrering av propranolol, vilket resulterar i en 25 % ökning av lidokain-koncentrationen. Lidokain toxicitet (neurologiska och kardiella biverkningar) har rapporterats efter samtidig administrering med propranolol.

Digitalisglykosider
Såväl digitalisglykosider som betablockerare bromsar den atrioventrikulära retledningen och minskar hjärtfrekvensen. Samtidig användning kan öka risken för bradykardi.

Dihydropyridiner
Försiktighet bör iakttas när patienter som får betablockerare även ges en dihydropyridin. Båda medlen kan inducera hypotoni och/eller hjärtsvikt hos patienter vars hjärtfunktion delvis kontrolleras på grund av additiva inotropa effekter. Samtidig användning kan minska den reflektoriska sympatiska responsen vid onormal distal vasodilatation.

Antihypertensiva läkemedel (ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, diuretika, alfablockerare oavsett indikation, centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel, reserpin, etc)
I kombination med betablockerare kan läkemedel som minskar artärtrycket orsaka eller öka hypotoni, särskilt ortostatiskt. När det gäller *centralt verkande blodtryckssänkande läkemedel,* kan betablockerare förvärra rebound hypertoni efter abrupt utsättning av klonidin och propranolol ska därför sättas ut flera dagar innan klonidin sätts ut.

<u>Icke-kardiovaskulära läkemedel</u>

Kortikosteroider
Patienter med infantilt hemangiom kan löpa ökad risk om de har fått eller får samtidig behandling med kortikosteroider eftersom binjurebarksuppression kan resultera i bortfall av den motverkande kortisolresponsen och ökar risken för hypoglykemi. Detta gäller även när barn ammas av mödrar som behandlas med kortikosteroider i fall det handlar om höga doser eller långvarig behandling.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) har rapporterats hämma den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Läkemedel som inducerar ortostatisk hypotoni
Läkemedel som inducerar postural hypotoni (nitra derivat, typ 5-fosfodiesterashämmare, tricykliska antidepressiva, antipsykotika, dopaminerga agonister, levodopa, amifostin, baklofen ...) kan ha en additiv effekt till betablockerare.

Enzyminducerare
Blodnivåerna av propranolol kan minskas genom samtidig administrering av enzyminducerare såsom rifampicin eller fenobarbital.

Hypoglykemiska medel
Samtliga betablockerare kan maskera vissa symtom på hypoglykemi: hjärtklappning och takykardi. Användning av propranolol tillsammans med blodsockersänkande behandling hos diabetespatienter bör användas med försiktighet eftersom det kan förlänga den hypoglykemiska responsen på insulin. I det här fallet ska vårdgivaren informeras och öka övervakningen av blodsockernivåerna ökas, särskilt i början av behandlingen.

Lipidsänkande läkemedel
Samtidig administrering av kolestyramin eller kolestipol med propranolol resulterade i en minskning av upp till 50% av propranolol-koncentrationer.

Halogenerade anestetika
Dessa kan sänka hjärtkontraktilitet och vaskulära kompensationsreaktioner när de administreras tillsammans med propranolol. Beta-stimulerande medel kan användas för att motverka beta-blockaden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Ej relevant.

Amning
Ammande mödrar: se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5.

Fertilitet
Även om vissa reversibla effekter på manlig och kvinnlig fertilitet hos vuxna råttor som fick höga doser av propranolol rapporterades i litteraturen, visade studien som utförts på juvenila djur ingen effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
I kliniska prövningar av prolifererande infantilt hemangiom var de mest frekvent rapporterade biverkningarna hos spädbarn som behandlats med HEMANGIOL sömnstörningar, förvärrade luftvägsinfektioner såsom bronkit och bronkiolit med hosta och feber, diarré och kräkningar.
De biverkningar som rapporterats i programmet för läkemedel för användning av humanitära skäl och i litteraturen var totalt sett hypoglykemi (och relaterade händelser som hypoglykemiska kramper) samt förvärrade luftvägsinfektioner med respiratorisk distress.

Tabell över biverkningar
Följande tabell visar biverkningar, som rapporterats oavsett dos och behandlingstid, i tre kliniska studier som omfattade 435 patienter som behandlade med HEMANGIOL med 1 mg/kg/dag eller 3 mg/kg/dag under en maximal behandlingstid på 6 månader.
Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). På grund av storleken på den kliniska prövningsdatabasen finns inte kategorierna "sällsynta" och "mycket sällsynta".
Inom varje organklass anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

	Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Ingen känd frekvens**
Infektioner och infestationer	Bronkit	Bronkiolit		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Sömnstörningar	Oro Mardrömmar Irritabilitet		
Centrala och perifera nervsystemet		Somnolens		Hypoglykemiska kramper
Hjärtat			AV-block	Bradykardi
Blodkärl		Perifer kyla		Hypotoni Vasokonstriktion Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Bronkospasm		
Magtarm-kanalen	Diarré Kräkningar	Förstoppning, Buksmärta		
Hud och subkutan vävnad		Erytem	Urtikaria Alopeci	
Undersökningar		Sänkt blodtryck	Sänkt blodglukos Minskad hjärtfrekvens Neutropeni	Agranulocytos Hyperkalemi

Beskrivning av utvalda biverkningar

När det gäller de nedre luftvägsinfektionerna som t.ex. bronkit eller bronkiolit, har en försämring av symtomen (inklusive bronkospasm) observerats hos patienter som behandlats med HEMANGIOL på grund av den bronksammandragande effekten av propranolol. Dessa effekter ledde sällan till ett definitivt avbrott av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Sömnstörningarna var sömnlöshet, dålig sömnkvalitet och hypersomni. Andra sjukdomar av det centrala nervsystemet observerades främst tidigt under behandlingen.

Diarré rapporterades frekvent och förekom inte alltid i samband med en smittsam mag-tarmsjukdom. Förekomsten av diarré verkar vara dosberoende mellan 1 och 3 mg/kg/dag. Inget av fallen var allvarliga och inget ledde till behandlingsavbrott.

Kardiovaskulära händelser som rapporterades under kliniska studier var asymtomatiska. I samband med den 4-timmars kardiovaskulära övervakningen under titreringsdagarna, observerades en minskning av hjärtfrekvensen (ca 7 slag per minut) och av det systoliska blodtrycket (mindre än 3 mmHg) efter administrering av läkemedlet. Ett fall av atrioventrikulärt hjärtblock av andra graden hos en patient med underliggande retledningsrubbning ledde till definitivt avbrott i behandlingen. Enstaka fall av symtomatisk bradykardi och hypotoni har rapporterats i litteraturen.

Blodsockersänkningar som observerats under kliniska studier var asymtomatiska. Dock har flera rapporter om hypoglykemi med tillhörande hypoglykemiska kramper rapporterats enligt programmet för läkemedel för användning av humanitära skäl (Compassionate Use Program, CUP) och i litteraturen, speciellt under en fasteperiod under samtidigt tillstötande sjukdom (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med systemiska kortikosteroider kan öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi har rapporterats i litteraturen hos några patienter med stora ulcererade hemangiom (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet enligt förteckningen i Bilaga V.

4.9 Överdosering

Betablockerarnas toxiska verkan är en följd av deras terapeutiska effekter:

- Hjärtsymtom vid mild till måttlig toxicitet är minskad hjärtfrekvens och hypotoni. Atrioventrikulärt block, intraventrikulära retledningsrubbningar, och hjärtsvikt kan uppträda vid mer allvarlig toxicitet.
- Bronkospasm kan utvecklas särskilt hos patienter med astma.
- Hypoglykemi kan utvecklas, och manifestationer av hypoglykemi (tremor, takykardi) kan maskeras av andra kliniska effekter av betablockerarnas toxiska verkan.

Propranolol är höggradigt fettlösligt och kan korsa blod-hjärnbarriären och orsaka kramper.

Stöd och behandling:
Patienten ska sättas på hjärtmonitor, övervaka vitala tecken, psykiskt status och blodglukos. Intravenös vätsketillförsel mot hypotoni och atropin mot bradykardi ska ges. Glukagon och sedan katekolaminer bör övervägas om patienten inte svarar tillräckligt på intravenös vätsketillförsel. Isoproterenol och aminofyllin kan användas mod bronkospasm.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, icke-selektiva, ATC-kod: C07AA05

Verkningsmekanism
De potentiella verkningsmekanismerna hos propranolol vid prolifererande infantilt hemangiom som beskrivs i litteraturen kan omfatta olika mekanismer som alla har ett nära samband:

- en lokal hemodynamisk effekt (vasokonstriktion som är en klassisk konsekvens av beta-adrenerg blockad samt minskad perfusion i det infantila hemangiomet)
- en antiangiogen effekt (minskad vaskulär endotelcellsproliferation, minskad neovaskularisering och bildning av vaskulära tubuli, minskad utsöndring av matrixmetalloproteinas 9)
- en apoptos-utlösande effekt på kapillära endotelceller;
- en minskning av både VEGF och bFGF-signalvägar och efterföljande angiogenes/proliferation.

Farmakodynamiska effekter
Propranolol är en betablockerare som kännetecknas av tre farmakologiska egenskaper:

- avsaknad av kardioselektiv beta-1 betablockerande aktivitet,
- en anti-arytmisk effekt,
- avsaknad av partiell agonistaktivitet (eller intrinsisk sympatomimetisk aktivitet).

Klinisk effekt i den pediatriska populationen
Effekten av propranolol hos spädbarn (i åldern 5 veckor till 5 månader vid behandlingsstarten) med prolifererande infantilt hemangiom som kräver systemisk terapi har visats i en pivotal, randomiserad, kontrollerad, multicenter, multidos, adaptiv fas II/III-studie som syftade till att jämföra fyra regimer av propranolol (1 eller 3 mg/kg/dag i 3 eller 6 månader) med placebo (dubbelblind).

Behandlingen administrerades till 456 patienter (401 fick propranolol med en dos på 1 eller 3 mg/kg/dag i 3 eller 6 månader, 55 fick placebo), inklusive en titreringsfas på 3 veckor. Patienterna

(71,3 % kvinnliga, 37 % i åldern 35-90 dagar och 63 % i åldern 91-150 dagar) hade ett målhemangiom på huvudet i 70 % av fallen och majoriteten av de infantila hemangiomen var lokaliserade (89 %).

Ett lyckat behandlingsresult definierades som fullständig eller nästan fullständig tillbakagång av målhemangiomet, vilket utvärderades genom blindade centraliserade och oberoende bedömningar av fotografier vid vecka 24, vid icke-förtida utsättning av behandlingen.

Regimen 3 mg/kg/dag under 6 månader (vald i slutet av fas II-delen av studien) visade 60,4 % lyckad behandling kontra 3,6 % i placebogruppen (p-värde <0,0001). Ålder (35-90 dagar/91-150 dagar), kön och undergrupper för hemangiomets placering (huvud/kropp) medförde inte några identifierbara skillnader i svaret på propranololbehandlingen. Förbättring av hemangiomet observerades efter 5 veckors propranololbehandling hos 88 % av patienterna. 11,4 % av patienterna behövde behandlas på nytt efter avbruten behandling.
Av etiska skäl i samband med användning av placebo fastställdes inte effekten hos patienter med högriskhemangiom. Belägg för effekten av propranolol hos patienter med högriskhemangiom finns både i litteraturen och i ett särskilt CUP-program som utförts med Hemangiol.

En minoritet av patienterna (12 %) behövde ett återinsättande av en systemisk behandling, enligt en retrospektiv studie. När behandlingen återupptagits kunde en tillfredsställande respons observeras hos en stor majoritet av patienterna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxna
Absorption och distribution:
Propranolol absorberas nästan helt efter oral administrering. Emellertid genomgår läkemedlet en omfattande första-passage-metabolism i levern och i genomsnitt når endast cirka 25 % av propranolol den systemiska cirkulationen. Maximala plasmakoncentrationer uppnås ca 1 till 4 timmar efter en oral dos. Tillförsel av proteinrika livsmedel ökar biotillgängligheten hos propranolol med ca 50 % men förändrar inte tiden till maximal koncentration.

Propranolol är ett substrat för den intestinala effluxtransportören, P-glykoprotein (P-gp). Studier tyder dock på att P-gp inte är dosbegränsande för intestinal absorption av propranolol inom det vanliga terapeutiska dosintervallet.

Cirka 90 % av cirkulerande propranolol är bundet till plasmaproteiner (albumin och surt alfa1-glykoprotein). Distributionsvolymen av propranolol är ca 4 l/kg. Propranolol passerar blod-hjärnbarriären och placenta, och distribueras i bröstmjölk.

Metabolism och eliminering:
Propranolol metaboliseras genom tre primära vägar: aromatisk hydroxylering (främst 4-hydroxylering), N-dealkylering följt av ytterligare sidokedjeoxidering och direkt glukuronidering. Dessa metaboliseringsvägars procentandel av den totala metabolismen är 42 %, 41 % respektive 17 % men med stor variation mellan individer. De fyra viktigaste slutmetaboliterna är propranololglukuronid, naftyloxi-mjölksyra och glukuronsyra samt sulfat-konjugat av 4-hydroxypropranolol. *In vitro* studier indikerade att CYP2D6 (aromatisk hydroxylering), CYP1A2 (kedjeoxidering) och i mindre utsträckning CYP2C19 var inblandade i metabolismen av propranolol.

Hos friska försökspersoner observerades ingen skillnad mellan snabba CYP2D6 metaboliserare och långsamma metaboliserare med avseende på oral clearance eller halveringstid.
Plasmahalveringstiden för propranolol varierar från 3 till 6 timmar. Mindre än 1 % av en dos utsöndras som oförändrat läkemedel i urinen.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för upprepad administrering av HEMANGIOL vid 3 mg/kg/dag uppdelat på två intag har undersökts hos 19 spädbarn i åldern 35 till 150 dagar i början av behandlingen. Den farmakokinetiska utvärderingen utfördes vid steady-state, efter 1 eller 3 månaders behandling.

Propranolol absorberades snabbt, den maximala plasmakoncentrationen uppnåddes vanligen 2 timmar efter administrering med ett motsvarande medelvärde omkring 79 ng/ml oavsett barnets ålder. Genomsnittlig oral clearance var 2,71 l/h/kg hos spädbarn i åldern 65 till 120 dagar och 3,27 l/h/kg hos spädbarn i åldern 181-240 dagar. Efter korrigering grundat på kroppsvikt, var de primära farmakokinetiska parametrarna för propranolol (såsom plasma clearance) som fastställdes hos spädbarn jämförbara med dem som rapporterats i litteraturen för vuxna.
4-hydroxy-propranolol metaboliten kvantifierades och dess plasmaexponering i plasma stod för mindre än 7 % av exponeringen av modersubstansen.

Under denna farmakokinetiska studie, som inkluderade spädbarn med funktionshotande hemangiom, hemangiom på vissa anatomiska ställen som ofta lämnar permanenta ärr eller deformiteter, stora ansiktshemangiom, mindre hemangiom på utsatta områden, kraftigt ulcererade hemangiom och stjälkade hemangiom, studerades även effekten som ett sekundärt utvärderingskriterium. Behandling med propranolol resulterade i en snabb förbättring (inom 7-14 dagar) hos alla patienter och upplösning av målhemangiomet observerades hos 36,4 % av patienterna efter 3 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos djur, efter en akut dosering, betraktas propranolol som ett måttligt toxiskt läkemedel med en oral LD50 på ca 600 mg/kg. De viktigaste effekterna som rapporterats efter upprepad tillförsel av propranolol hos vuxna och juvenila råttor var en tillfällig minskning av kroppsvikten och kroppsviktsökningen kopplat till en tillfällig minskning av organvikten. Dessa effekter var helt reversibla när behandlingen avbröts.

I studier med tillförsel via kosten, där möss och råttor behandlades med propranololhydroklorid i upp till 18 månader i doser upp till 150 mg/kg/dag, sågs inga tecken på läkemedelsrelaterad tumörutveckling.
Även om vissa uppgifter var tvetydiga, kan man, baserat på tillgängliga totala *in vitro*- och *in vivo*-data, dra slutsatsen att propranolol saknar gentoxisk potential.

Propranolol som tillförs i uterus eller genom intravaginal administrering hos vuxna honråttor är ett kraftfullt anti-implantationsmedel vid doser ≥ 4 mg per djur, med reversibla effekter. Upprepad tillförsel av propranolol i höga doser (≥7,5 mg/kg) till vuxna hanråttor inducerade histopatologiska lesioner i testiklar, bitestiklar och sädesblåsor, en minskning av spermiernas rörlighet, spermiekoncentrationen samt plasmanivåerna av testosteron och en betydande ökning av abnormiteteter i spermiehuvuden och spermiesvansar. Effekterna gick i allmänhet tillbaka helt efter avslutad behandling. Liknande resultat erhölls efter intratestikulär tillförsel av propranolol och användning i *in vitro*-modeller. I studien som utförts på juvenila djur som behandlades under hela utvecklingsperioden, som motsvarar spädbarnsåldern, barndomen och tonåren, sågs dock inga effekter på fertiliteten hos han- och hondjur (se avsnitt 4.6).

De potentiella effekterna av propranolol på utvecklingen av unga råttor utvärderades efter en daglig peroral administrering från postnatal dag 4 (PND 4) till PND 21 vid dosnivåerna 0, 10, 20 eller 40 mg/kg/dag.
Mortalitet med ett okänt, dock osannolikt samband med behandlingen observerades vid 40 mg/kg/dag, vilket leder till en NOAEL på 20 mg/kg/dag för juvenil toxicitet.
När det gäller reproduktiv utveckling, tillväxt och neurologisk utveckling fanns inga effekter relaterade till propranolol eller toxikologiskt signifikanta fynd vid 40 mg/kg/dag, som korrelerar till säkerhetsmarginaler på 1,2 hos kvinnor och 2,9 hos män, baserat på genomsnittliga exponeringar för propranolol på PND 21.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Hydroxietylcellulosa
- Natriumsackarin
- Jordgubbssmak (innehåller propylenglykol)
- Vaniljsmak (innehåller propylenglykol)
- Citronsyramonohydrat
- Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Före öppnandet: 3 år.
Efter det första öppnandet: 2 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.
Förvara flaskan och sprutan tillsammans i kartongen mellan varje användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

120 ml lösning, i en bärnstensfärgad glasflaska försedd med en insats av lågdensitetspolyeten och barnskyddande skruvlock av polypropen. Oral doseringsspruta av polypropen graderad i mg propranololbas medföljer.
Förpackningsstorlek: 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/919/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och address till tillverkaren (tillverkarna) som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Farmea
10, rue Bouché Thomas
ZAC d'Orgemont
F-49000 Angers
Frankrike

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION – CHATEAURENARD
Site SIMAPHAC, Zone Industrielle de Chateaurenard
45220 CHATEAURENARD
Frankrike

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

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet måste ange namn och address till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den aktuella tillverkningssatsen.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se Bilaga I: Prokuktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in sin första periodiska säkerhetsrapport för detta läkemedel inom 8 månader efter godkännandet. Därefter ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.(7) i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vidta de erforderliga åtgärder och interventioner för farmakovigilans som beskrivs i den godkända RMP som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt i eventuella efterföljande godkända uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och en uppdaterad RMP sammanfaller, kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla utbildningsmaterial för den föreslagna indikationen riktat till alla vårdgivare som ska förbereda och administrera HEMANGIOL till barn. Detta utbildningsmaterial syftar till att öka medvetenheten om den potentiella risken för hypotoni, bradykardi och bronkospasm efter intag av HEMANGIOL och ge råd om övervakning /hantering av denna risk.

Det syftar också till att instruera vårdgivare om hur de ska mata barnen under behandlingen för att undvika risken för hypoglykemi.

Innan utbildningsmaterialet distribueras måste innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med den nationella behöriga myndigheten komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och utformning samt en kommunikationsplan. Utbildningsmaterialet måste finnas tillgängligt för distribution innan den nya indikationen lanseras (behandling av växande infantil hemangiom) i medlemsstaten.

Utbildingsmaterialet för vårdgivare som behandlar barn med HEMANGIOL ska innehålla följande viktiga säkerhetsdata:

- Information om de sjukdomar som inte ska behandlas med HEMANGIOL
- Information om rätt procedur för förberedelse och administrering av läkemedlet inkluderande:
  - Instruktioner om hur lösningen med HEMANGIOL ska förberedas
  - Råd om hur barn ska matas under behandlingen
  - Information om hur man upptäcker och hanterar tecken på hypoglykemi under behandlingen med HEMANGIOL
  - Instruktioner om när administreringen av HEMANGIO ska avbrytas
- Behov av övervakning och kontakt med sjukvårdspersonal om följande tecken och symtom uppstår efter behandlingen:
  - För bradykardi och hypotoni: trötthet, kyla, blekhet, blåfärgad hud och svimning,
  - För hypoglykemi: smärre symtom som t. ex. blekhet, trötthet, svettning, skakningar, hjärtklappning, ångest, hunger, uppvakningssvårigheter; allvarligare symtom som t. ex. onormalt mycket sömn, svårt att få respons, dålig amning, temperatursänkning, kramper (anfall), korta andningsuppehåll, medvetslöshet.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG/FLASKOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HEMANGIOL 3,75 mg / ml, oral lösning
Propranolol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 4,28 propranolol hydroklorid motsvarande 3,75 mg propranolol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral lösning.
120 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Används tillsammans med oral doseringsspruta graderad i mg propranolol som medföljer i förpackningen. Använd inte något annat mått vid dosering.
Skaka inte flaskan före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Efter det första öppnandet ska läkemedlet användas inom 2 månader.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvara flaskan och sprutan tillsammans i ytterkartongen mellan varje användning.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/919

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

HEMANGIOL

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

HEMANGIOL 3,75 mg / ml, oral lösning
propranolol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad HEMANGIOL är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn får HEMANGIOL
3. Hur HEMANGIOL ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur HEMANGIOL ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1 Vad HEMANGIOL är och vad det används för

Vad HEMANGIOL är
Namnet på läkemedlet är HEMANGIOL. Den aktiva substansen är propranolol.
Propranolol tillhör en grupp läkemedel som kallas betablockerare.

Vad det används för
Detta läkemedel används för att behandla en sjukdom som kallas hemangiom. Ett hemangiom är en samling av extra blodkärl som har bildat en klump i eller under huden. Hemangiom kan vara ytliga eller djupa. De kallas ibland för "smultronmärken" eftersom ytan på ett hemangiom påminner om ett smultron.

Behandling med Hemangiol ska påbörjas hos spädbarn i åldern 5 veckor till 5 månader när:

- platsen och/eller omfattningen av skadorna är livs- eller funktionshotande (kan skada vitala organ eller sinnen såsom syn eller hörsel);
- hemangiomet är sårigt och smärtsamt, och/eller inte blir bättre av vanlig sårvård;
- det finns risk för bestående ärr eller vanställande.

2 Vad du behöver veta innan ditt barn får HEMANGIOL

Ge inte HEMANGIOL
Om ditt barn:
- har fötts för tidigt och inte har uppnått 5 veckors korrigerad ålder (den korrigerade åldern är den ålder ett för tidigt fött barn skulle haft om han/hon hade fötts på beräknad tid).
- är allergiskt mot propranolol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). En allergisk reaktion kan yttra sig som utslag, klåda eller andnöd.
- har astma eller tidigare har haft andningssvårigheter.

- har en långsam hjärtfrekvens för sin ålder. Rådgör med läkare om du är osäker.
- har hjärtproblem (som t.ex. hjärtrytmsrubbningar och hjärtsvikt).
- har mycket lågt blodtryck.
- har cirkulationsproblem som gör att tår och fingrar domnar och blir vita.
- har lätt för att få lågt blodsocker.
- har högt blodtryck som orsakas av en tumör på binjuren. Detta kallas "feokromocytom".

Om du ammar ditt barn, och om du tar läkemedel som inte får användas tillsammans med HEMANGIOL, (se "Om du ammar ditt barn" och "Andra läkemedel och HEMANGIOL"), **ge inte** detta läkemedel till ditt barn.

Varningar och försiktighet
Innan ditt barn får HEMANGIOL, ska du tala om för läkaren:
- Om ditt barn har problem med sin lever eller sina njurar. Detta läkemedel rekommenderas inte vid nedsatt njur- eller leverfunktion.
- Om ditt barn har haft en allergisk reaktion förut. En allergisk reaktion kan yttra sig som utslag, klåda eller andnöd.
- Om ditt barn har psoriasis (en hudsjukdom som ger röda, torra fjäll av förtjockad hud), eftersom detta läkemedel kan förvärra symtomen vid denna sjukdom.
- Om ditt barn har diabetes. Vid diabetes bör ditt barns blodsockerhalt kontrolleras oftare.
- Om ditt barn har PHACE syndrom (en kombination av hemangiom och kärlmissbildningar till exempel av blodkärl i hjärnan), eftersom detta läkemedel kan öka risken för stroke.

Viktiga tecken att uppmärksamma efter administrering av HEMANGIOL

Risk för lågt blodtryck och långsam puls
HEMANGIOL kan sänka blodtrycket (hypotoni) och pulsen (bradykardi). Det är därför ditt barn kommer att stå under noggrann klinisk övervakning och hjärtfrekvensen övervakas under 2 timmar efter intag av den första dosen eller efter en ökning av dosen. Därefter kommer läkaren att med jämna mellanrum undersöka barnet under behandlingen.

Kontakta läkaren omedelbart om ditt barn uppvisar symtom som t.ex. trötthet, frusenhet, blekhet, blåaktig hud eller svimning när han/hon får HEMANGIOL.

Risk för lågt blodsocker
Detta läkemedel kan dölja varningssignaler för lågt blodsocker (hypoglykemi), speciellt om barnet inte äter, om det kräks eller i händelse av överdosering. Dessa tecken kan vara:
- Lindriga: blekhet, trötthet, svettning, skakningar, hjärtklappning, oro, hunger, svårighet att vakna.
- Allvarliga: onormalt mycket sömn, mindre kontaktbar, dålig aptit, sänkning av kroppstemperaturen, krampanfall, korta andningsuppehåll, medvetslöshet.

Mata ditt barn regelbundet under behandlingen för att undvika lågt blodsocker. Om ditt barn inte äter, utvecklar en annan sjukdom eller kräks bör dosen hoppas över. GE INTE HEMANGIOL TILL DITT BARN FÖRRÄN DET HAR ÄTER ORDENTLIGT IGEN.

Om ditt barn visar tecken på lågt blodsocker under tiden han/hon får HEMANGIOL, försök få ditt barn att dricka vätska som innehåller socker och, om symtomen kvarstår, kontakta omedelbart läkaren eller åk direkt till sjukhuset.

Risker för bronkospasm (andningssvårigheter)
Avbryt behandlingen och kontakta omedelbart läkaren, om du efter att du gett HEMANGIOL till ditt barn observerar följande symtom som tyder på bronkospasm (tillfällig sammandragning i luftrören

som leder till andningssvårigheter): hosta, snabb andhämtning eller andningssvårigheter eller väsande andning, eventuellt i kombination med blåaktig hud.

Risk för hyperkalemi
HEMANGIOL kan öka halten av kalium i blodet (hyperkalemi) om hemangiomen är stora och såriga. I så fall ska ditt barns kaliumhalt i blodet mätas.

Om ditt barn ska sövas (få narkos)
Berätta för läkaren att barnet får HEMANGIOL. Ditt barn kan få lågt blodtryck om han/hon får vissa narkosmedel samtidigt som behandling pågår med detta läkemedel (se "Andra läkemedel och HEMANGIOL"). HEMANGIOL-behandlingen måste eventuellt avbrytas minst 48 timmar före narkosen.

Om du ammar ditt barn
- Berätta det för din läkare innan du ger detta läkemedel.
- Ge inte detta läkemedel till ditt barn om du tar läkemedel som inte ska användas tillsammans med HEMANGIOL (se "Andra läkemedel och HEMANGIOL").

Andra läkemedel och HEMANGIOL
- Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du ger, nyligen har gett eller kan tänkas ge andra läkemedel till ditt barn. HEMANGIOL kan förändra effekten av andra läkemedel, och vissa läkemedel kan påverka effekten av HEMANGIOL.
- Om du ammar ditt barn, är det också viktigt att tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vilka läkemedel du själv tar, eftersom dessa kan gå över i bröstmjölken och påverka behandlingen av ditt barn. Din läkare kommer att ta ställning till om du behöver avbryta amningen eller inte.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren eller apotekspersonal om du (om du ammar) eller ditt barn tar:
- Läkemedel mot diabetes,
- Läkemedel mot hjärt- och blodkärlproblem såsom oregelbundna hjärtslag, bröstsmärta eller kärlkramp, högt blodtryck, hjärtsvikt,
- Läkemedel för behandling av ångest och depression samt mer allvarliga psykiska hälsoproblem, och epilepsi
- Läkemedel för behandling av tuberkulos
- Läkemedel för behandling av smärta och inflammation,
- Läkemedel som används för att sänka blodfetter,
- Läkemedel som används vid bedövning och narkos.

Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

3 Hur du ger HEMANGIOL

Behandlingen av ditt barn ska påbörjas av läkare som har kompetens för att ställa diagnos, behandla och sköta hemangiom hos spädbarn (infantila hemangiom).
Ge alltid detta läkemedel till ditt barn enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ändra aldrig själv dosen som du ger till ditt barn. Varje ökning av dosen och varje dosjustering anpassad till ditt barns vikt måste göras av äkaren.

Dos

- Doseringen baseras på barnets vikt.
- Startdosen är 1 mg/kg/dag, uppdelat i två doser på 0,5 mg/kg, (en dos på morgonen och en dos sent på eftermiddagen), med ett tidsintervall på minst 9 timmar mellan två intag.
- Den rekommenderade dosen är 3 mg/kg/dag uppdelat på två doser på 1,5 mg/kg, som uppnås gradvis genom veckovisa ökningar under medicinsk övervakning (1 mg/kg/dag den första veckan, därefter 2 mg/kg/dag den andra veckan och därefter 3 mg/kg/dag tills slutet av behandlingen).

Hur du ger HEMANGIOL till ditt barn

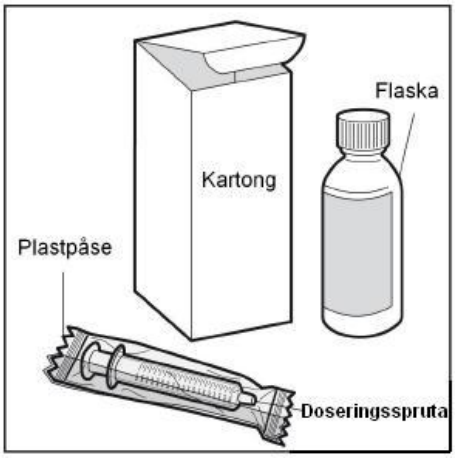
- Läkemedlet ska ges under eller genast efter amning/matning.
- Dosen ska alltid mätas med hjälp av doseringssprutan som medföljer flaskan.
- Ge HEMANGIOL direkt i ditt barns mun med hjälp av doseringssprutan som medföljer flaskan. Vid behov kan du blanda läkemedlet med lite modersmjölksersättning eller åldersanpassad äpplejuice och/eller apelsinjuice, och ge det till ditt barn i en nappflaska. Blanda inte läkemedlet med en full flaska mjölk eller juice.
  Till barn som väger upp till 5 kg kan du blanda dosen med en tesked mjölk (ca 5 ml). Till barn som väger mer än 5 kg kan dosen blandas med en matsked mjölk eller fruktjuice (ca 15 ml). Använd blandningen inom 2 timmar efter tillredningen.
- Mata ditt barn regelbundet för att undvika långvarig fasta.
- Om ditt barn inte äter eller om det kräks bör dosen hoppas över.
- Om ditt barn spottar ut en dos eller om du är osäker på om barnet fick i sig allt läkemedel, ska du inte ge ytterligare en dos utan vänta tills det är dags för nästa dos.
- HEMANGIOL och mat måste ges av samma person för att minska risken för lågt blodsocker. Om olika personer är inblandade är det mycket viktigt med god kommunikation för att garantera ditt barns säkerhet.

<u>Bruksanvisning:</u>

- **Steg 1. Ta ut artiklarna ur kartongen**

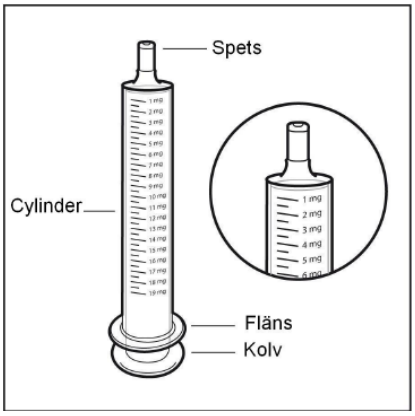
Kartongen innehåller följande artiklar som du behöver för att ge läkemedlet:
- Glasflaskan innehåller 120 ml propranolol oral lösning
- En doseringsspruta graderad i mg medföljer detta läkemedel

Ta ut flaskan och doseringssprutan ur kartongen och ta ut doseringssprutan ur plastpåsen.



- **Steg 2. Kontrollera dosen**

Kontrollera HEMANGIOL-dosen i milligram (mg) som har förskrivits av läkaren. Leta rätt på antalet mg på doseringssprutan.

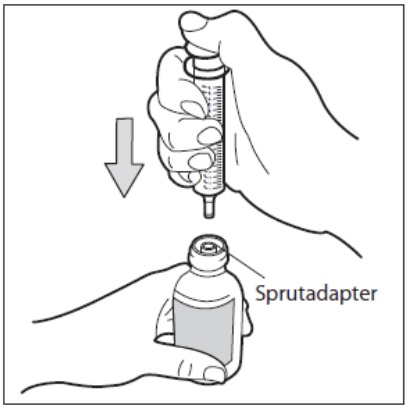


- **Steg 3. Öppna flaskan**

Flaskan har försetts med en barnskyddande kork. Så här öppnar man flaskan: Tryck ned plastkorken och vrid samtidigt korken moturs (åt vänster).
Skaka inte flaskan före användning.

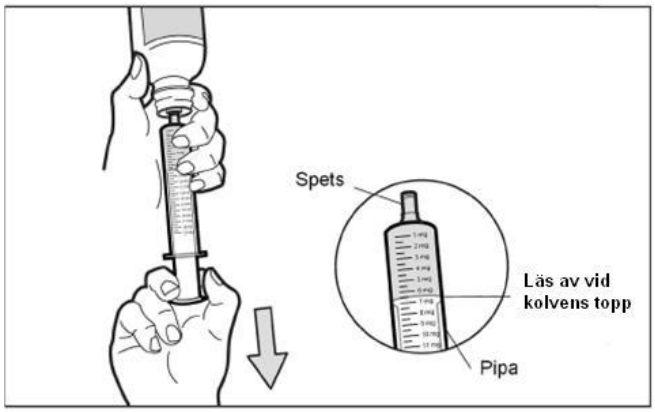
- **Steg 4. Sätt i sprutan.**

Sätt i spetsen på doseringssprutan i flaskan medan du håller flaskan upprätt och tryck in kolven hela vägen ner.
Ta inte bort sprutadaptern från flaskans hals.
Använd endast doseringssprutan som medföljer läkemedlet för att mäta upp och ge dosen. Använd inte sked eller annat doseringsmått.



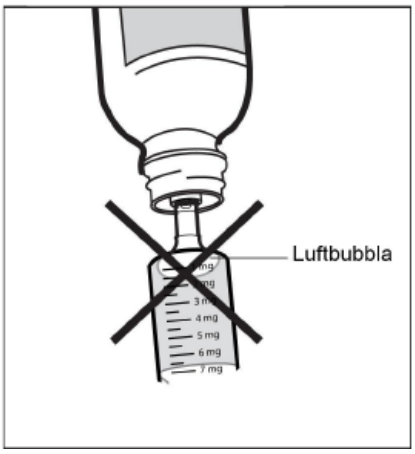
- **Steg 5: Dra upp dosen**

Med doseringssprutan på plats, vänder du flaskan upp och ned.
Drag upp kolven ur sprutan upp till det antal mg som du behöver.



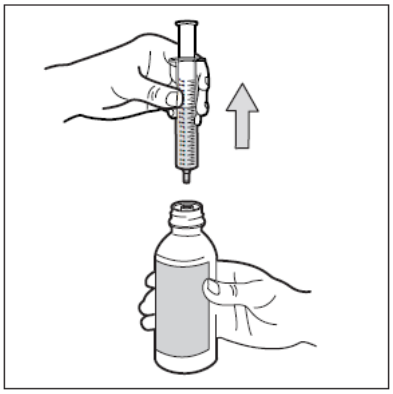
- **Steg 6: Se efter om det finns luftbubblor**

Om du ser luftbubblor i sprutan håller du sprutan rakt upp. Tryck tillbaka kolven precis så mycket att stora luftbubblor trycks ut. Sedan justeras dosen i sprutan till den som läkaren har ordinerat.



- **Steg 7. Ta bort sprutan**

Vänd flaskan rätt igen och ta bort hela doseringssprutan från flaskan. Var försiktig, tryck inte på kolven när du tar bort sprutan.

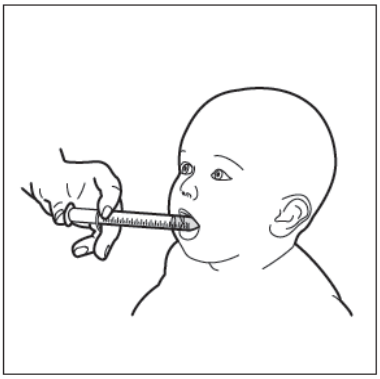


- **Steg 8. Förslut flaskan.**

Skruva på plastkorken på flaskan genom att vrida det medurs (åt höger).

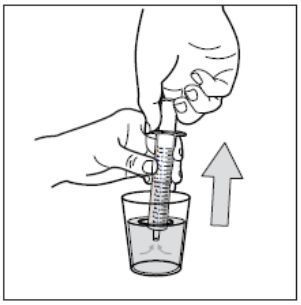
- **Steg 9. Ge HEMANGIOL till ditt barn**

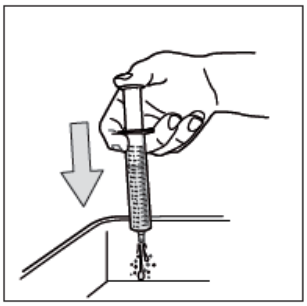
Sätt doseringsprutan i ditt barns mun och placera den mot insidan av kinden.
Nu kan du sakta spruta HEMANGIOL från doseringsprutan direkt in i barnets mun.
Lägg inte barnet ner direkt efter att det fått läkemedlet.



- **Steg 10: Rengör sprutan.**

Montera inte isär doseringssprutan. Skölj den tomma doseringssprutan efter användning i ett glas rent vatten:
1 - Ta fram ett glas rent vatten
2 - Dra ut kolven
3 - Spruta ut vattnet i din diskho
4 - **Upprepa denna rengöringsprocess tre gånger.**





Använd inte några tvålprodukter eller alkoholbaserade produkter till rengöringen. Torka utsidan torr.
Rengör inte doseringssprutan i steriliseringsapparat eller diskmaskin.
Förvara flaskan och doseringssprutan tillsammans i kartongen på en säker plats där ditt barn inte kan se eller nå den, till nästa gång den ska användas. Kasta doseringssprutan när flaskan är slut.

Om du har gett ditt barn för stor mängd av HEMANGIOL

Om du har gett ditt barn för stor mängd av HEMANGIOL ska du omedelbart kontakta läkare.

Om du har glömt att ge HEMANGIOL till ditt barn
Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Fortsätt behandlingen med den vanliga frekvensen: en dos på morgonen och en på eftermiddagen.

Om du slutar att ge HEMANGIOL till ditt barn
Du kan sluta ge HEMANGIOL direkt när behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4 Eventuella biverkningar

Var uppmärksam på viktiga varningstecken på möjliga biverkningar efter administrering av HEMANGIOL, så som lågt blodtryck, låg pulsfrekvens, låg blodsockerhalt och bronkospasm efter administrering av HEMANGIOL;
Se avsnitt 2 i den här bipacksedeln.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- Bronkit (inflammation i luftrören),
- Sömnstörningar (sömnlöshet, dålig sömnkvalitet och svårigheter att vakna).
- Diarré och kräkningar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Bronkospasm (andningssvårigheter),
- Bronkiolit (inflammation i små luftrör med andningssvårigheter och väsande i bröstet) som är förknippade med hosta och feber),
- Sänkt blodtryck.
- Minskad aptit,
- Oro, mardrömmar, irritabilitet,
- Sömnighet,
- Kalla armar och ben,
- Förstoppning, buksmärta,
- Erytem (hudrodnad),

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- Rubbningar i hjärtats retledningssystem eller hjärtrytmsrubbningar (långsamma eller oregelbundna hjärtslag),
- Nässelutslag (allergisk reaktion i huden), alopeci (håravfall),
- Sänkta blodsockernivåer,
- Minskat antal vita blodkroppar.

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)
- Krampanfall pågrund av lågt blodsocker (hypoglykemi),
- Bradykardi (onormalt långsamma hjärtslag),
- Lågt blodtryck,
- Mycket låga nivåer av vita blodkroppar, som bekämpar infektioner

- Cirkulationsproblem som gör att tår och fingrar domnar och blir vita
- Förhöjd kaliumhalt i blodet.

Rapportering av biverkningar
Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet enligt förteckningen i Bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5 Hur HEMANGIOL ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Får ej frysas. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvara den orala doseringssprutan tillsammans med flaskan i ytterkartongen mellan varje användning.
Används före utgångsdatum som anges på flaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
Efter det första öppnandet ska läkemedlet användas inom 2 månader.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6 Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är propranolol. Varje ml innehåller 4,28 mg propranololhydroklorid motsvarande 3,75 mg propranolol.
- Övriga innehållsämnen är hydroxietylcellulosa, natriumsackarin, jordgubbssmak (innehåller propylenglykol), vaniljsmak (innehåller propylenglykol), citronsyramonohydrat och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
- HEMANGIOL är en klar, färglös till svagt gul oral lösning, med en fruktig doft.
- Den levereras i en 120-ml bärnstensfärgad glasflaska, med barnskyddande skruvkork. Kartong med 1 flaska
- En doseringsspruta av polypropen, graderad i mg propranolol, medföljer varje flaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning
PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 Place Abel Gance
92100 BOULOGNE
FRANKRIKE

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

FRANKRIKE

Eller

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site SIMAPHAC, Zone Industrielle de Chateaurenard
45220 CHATEAURENARD
FRANKRIKE

Eller

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

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.