

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 4,28 mg Propranololhydrochlorid, entsprechend 3,75 mg Propranolol (Base).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält

Propylenglycol.....2,60 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung zum Einnehmen mit einem fruchtigen Geruch.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HEMANGIOL ist zur Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome, die eine systemische Therapie erfordern, angezeigt:

- Lebensbedrohendes oder funktionsbeeinträchtigendes Hämangiom
- Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht
- Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht

Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit HEMANGIOL sollte von Ärzten, die über Erfahrung in Diagnose, Behandlung und Management des infantilen Hämangioms verfügen, in einem kontrollierten klinischen Umfeld mit angemessenen Einrichtungen zur Handhabung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Notfallmaßnahmen erfordern, initiiert werden.

Dosierung

Die Dosierung ist als Propranolol (Base) angegeben.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg/kg/Tag, die in zwei separate Dosen zu 0,5 mg/kg aufgeteilt wird. Es wird empfohlen, die Dosiserhöhung bis zur therapeutischen Dosis unter ärztlicher Aufsicht wie folgt vorzunehmen: 1 Woche lang 1 mg/kg/Tag, anschließend 1 Woche lang 2 mg/kg/Tag und dann 3 mg/kg/Tag als Erhaltungsdosis.

Die therapeutische Dosis beträgt 3 mg/kg/Tag, die in 2 separaten Dosen zu 1,5 mg/kg einmal morgens und einmal am späten Nachmittag zu verabreichen ist. Zwischen den beiden Einnahmen muss ein zeitlicher Abstand von mindestens 9 Stunden liegen. HEMANGIOL ist während oder kurz nach einer Nahrungsaufnahme einzunehmen, um das Risiko einer Hypoglykämie zu vermeiden. Wenn das Kind nicht ausreichend isst oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen. Sollte das Kind eine Dosis ausspucken oder das Arzneimittel nicht vollständig aufnehmen, ist vor der nächsten vorgesehenen Dosis keine weitere Dosis anzuwenden.

Während der Aufdosierung muss jede Dosiserhöhung unter den gleichen Bedingungen wie die Gabe der Anfangsdosis von einem Arzt angeleitet und überwacht werden. Nach der Aufdosierung wird der Arzt die Dosis entsprechend den Gewichtsveränderungen beim Kind neu anpassen.

Die klinische Überwachung des Gesundheitszustands des Kindes sowie eine Neuanpassung der Dosis muss mindestens einmal pro Monat durchgeführt werden.

Dauer der Behandlung:

HEMANGIOL ist über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.

Beim Absetzen der Behandlung ist es nicht nötig, die Dosis schrittweise zu reduzieren.

Bei der Minderheit der Patienten, die nach Absetzen der Behandlung ein Rezidiv der Symptome zeigen, kann die Behandlung unter denselben Bedingungen erneut begonnen und ein zufriedenstellendes Ansprechen erzielt werden.

Pädiatrische Patientengruppen

HEMANGIOL darf nicht bei Säuglingen unter 5 Wochen angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe keine Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. Es liegen aus klinischen Studien mit HEMANGIOL keine Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit vor, daher ist eine Erstbehandlung von Säuglingen und Kindern über 5 Monaten nicht zu empfehlen.

Säuglinge mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Da keine Daten vorliegen, ist die Gabe des Arzneimittels an Säuglinge mit eingeschränkter Leber- und- Nierenfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um dem Risiko einer Hypoglykämie vorzubeugen, ist HEMANGIOL während oder unmittelbar nach einer Nahrungsaufnahme anzuwenden. Das Arzneimittel soll mittels einer graduierten Oralspritze direkt in den Mund des Kindes gegeben werden. Die Spritze liegt der Flasche mit der Lösung zum Einnehmen bei und ist für Milligramm Propranolol (Base) kalibriert (siehe Gebrauchsanleitung in Abschnitt 3 der Packungsbeilage).

Die Flasche sollte vor der Anwendung nicht geschüttelt werden.

Falls nötig, kann das Arzneimittel in einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und/oder Orangensaft verdünnt werden. Das Arzneimittel sollte nicht in die volle Flasche gegeben werden.

Das Arzneimittel kann für Kinder mit einem Gewicht von bis zu 5 kg mit einem Teelöffel (ungefähr 5 ml) Milch gemischt werden, für Kinder mit einem Gewicht von mehr als 5 kg mit einem Eszlöffel (ungefähr 15 ml) Milch oder Fruchtsaft. Die Mischung kann in einer Babyflasche verabreicht werden. Die Mischung sollte innerhalb von 2 Stunden angewendet werden.

Um das Risiko einer Hypoglykämie auszuschalten, müssen HEMANGIOL und die Nahrung von derselben Person gegeben werden. Wenn verschiedene Personen einbezogen sind, ist eine gute Kommunikation unabdingbar, um die Sicherheit des Kindes zu gewährleisten.

4.3 Gegenanzeigen

- Frühgeborene, bei denen das korrigierte Alter von 5 Wochen noch nicht erreicht ist (das korrigierte Alter wird errechnet, indem man die Anzahl der Wochen, die das Kind zu früh geboren wurde, vom tatsächlichen Alter abzieht)
- Gestillte Kinder, deren Mutter mit Arzneimitteln behandelt wird, die nicht zusammen mit Propranolol angewendet werden dürfen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asthma oder anamnestisch bekannter Bronchospasmus
- Atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades
- Erkrankung des Sinusknotens (einschließlich sinuatrialer Block)
- Bradykardie unterhalb folgender Grenzwerte:

Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate
Herzfrequenz (Herzschläge/Minute)	100	90	80

- Niedriger Blutdruck unterhalb folgender Grenzwerte:

Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate
Blutdruck (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogener Schock
- Nicht behandelte Herzinsuffizienz
- Prinzmetal-Angina
- Schwere periphere arterielle Kreislaufstörungen (Raynaud-Phänomen)
- Kleinkinder mit Hypoglykämieeigung
- Phäochromozytom

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Therapiebeginn

Vor Beginn der Therapie mit Propranolol müssen die mit der Anwendung dieses Wirkstoffs verbundenen Risiken abgeklärt werden. Die Anamnese muss ausgewertet werden und es muss eine vollständige klinische Untersuchung erfolgen, einschließlich Messung der Herzfrequenz sowie Abhören von Herz und Lunge.

Falls eine Herzanomalie vermutet wird, muss vor Beginn der Behandlung der Rat eines Spezialisten eingeholt werden, um alle zugrundeliegenden Kontraindikationen zu bestimmen.

Im Falle einer akuten broncho-pulmonalen Anomalie ist der Behandlungsbeginn aufzuschieben.

- Hypoglykämie

Propranolol verhindert die Reaktion auf endogene Katecholamine, die normalerweise einer Hypoglykämie entgegenwirken. Das Arzneimittel maskiert die adrenergen Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie, Zittrigkeit, Angst und Hunger. Besonders während Zeiten mit eingeschränkter Nahrungsaufnahme (z. B. schlechte orale Nahrungsaufnahme, Infektion, Erbrechen), bei erhöhtem Glukosebedarf (Erkältung, Stress, Infektionen) oder im Falle einer Überdosierung kann Propranolol eine Hypoglykämie bei Kindern verschlimmern.

Hypoglykämische Episoden im Zusammenhang mit der Einnahme von Propranolol können sich in Ausnahmefällen in Form von Krampfanfällen und/oder Koma manifestieren.

Bei Auftreten der klinischen Anzeichen einer Hypoglykämie muss dem Kind eine zuckerhaltige Lösung zu trinken gegeben und die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Bis zum Verschwinden der Symptome muss das Kind entsprechend überwacht werden.

Die verschreibenden Ärzte sollten die Pflegepersonen / Eltern über das Risiko einer schwerwiegenden Hypoglykämie informieren, die während des gesamten Behandlungszeitraums gleichermaßen auftreten kann und darauf hinweisen, dass die Dosierungsempfehlungen eingehalten werden müssen (siehe Abschnitt 4.2).

Pflegepersonen sollten Anleitungen erhalten, wie sie die klinischen Anzeichen einer Hypoglykämie erkennen können,

- um den hypoglykämischen Zustand sofort zu behandeln und so lebensbedrohlichen Situationen vorzubeugen
- einen Arzt aufzusuchen oder direkt ins Krankenhaus zu gehen.
- um die Behandlung sofort abzubrechen

Bei Kindern mit Diabetes muss der Blutzucker häufiger geprüft und durch einen Endokrinologen überwacht werden.

- Erkrankungen der Atemwege

Im Falle einer Infektion der unteren Atemwege, die mit Atemnot und pfeifender oder keuchender Atmung einhergeht, ist die Behandlung vorübergehend abzusetzen. Es können Beta-2-Agonisten und inhalierbare Kortikosteroide angewendet werden. Eine erneute Verabreichung von Propranolol kann erwogen werden, wenn das Kind vollständig genesen ist; bei einem erneuten Auftreten der Atemwegserkrankung ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

Im Falle eines isolierten Bronchospasmus muss die Behandlung ebenfalls dauerhaft abgesetzt werden.

- Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung kann Propranolol eine Bradykardie oder Blutdruckstörungen auslösen oder verschlimmern. Eine Bradykardie ist zu diagnostizieren, wenn die Herzfrequenz um mehr als 30 Schläge pro Minute gegenüber dem Ausgangswert sinkt. Bradykardie ist definiert als eine Herzfrequenz unter den folgenden Grenzwerten:

Alter	0-3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	100	90	80

Nach der ersten Einnahme und jeder Dosiserhöhung ist mindestens 2 Stunden lang stündlich eine klinische Überwachung der Herzfrequenz und des Blutdrucks vorzunehmen. Falls eine symptomatische Bradykardie oder Bradykardie unter 80 Schläge pro Minute auftritt, ist sofort der Rat eines Spezialisten einzuholen.

Falls zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere und/oder symptomatische Bradykardie oder Hypotonie auftritt, ist die Behandlung abzusetzen und der Rat eines Spezialisten einzuholen.

- Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz stellt die sympathische Stimulation möglicherweise eine entscheidende Komponente zur Unterstützung der Kreislauffunktion dar. Folglich könnte sich eine Hemmung dieser Stimulation durch Betablockade in einer stärkeren Insuffizienz niederschlagen. Bei Kindern mit Herzinsuffizienz sollte die Behandlung durch einen Kardiologen erfolgen.

- PHACE-Syndrom

Es liegen nur sehr wenige Sicherheitsdaten zu Propranolol bei Patienten mit PHACE-Syndrom vor.

Durch den Blutdruckabfall und die Verminderung des Blutflusses durch verstopfte, enge oder von Stenose betroffene Gefäße könnte Propranolol bei Patienten mit PHACE-Syndrom und schweren zerebrovaskulären Anomalien das Schlaganfallrisiko erhöhen.

Vor der Entscheidung über eine Therapie mit Propranolol sind Säuglinge mit einem großen infantilen Hämangiom im Gesichtsbereich gründlich auf eine mögliche Arteriopathie im Zusammenhang mit dem PHACE-Syndrom zu untersuchen. Dabei müssen eine Magnetresonanztomographie von Kopf und Hals sowie ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung des Herzens unter Einbeziehung des Aortenbogens durchgeführt werden.

Der Rat eines Spezialisten ist einzuholen.

- Stillzeit

Propranolol geht in die Muttermilch über. Frauen, die mit Propranolol behandelt werden und ihr Kind stillen, müssen ihren Arzt informieren.

- Leber- oder Nierenversagen

Propranolol wird in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Da zu Kindern keine Daten vorliegen, wird Propranolol bei Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

- Überempfindlichkeit

Bei Patienten, bei denen wahrscheinlich eine schwere anaphylaktische Reaktion, unabhängig von der Ursache und insbesondere mit jodhaltigen Kontrastmitteln, auftritt, kann eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern zu einer Verstärkung der Reaktion und einer Resistenz gegenüber der Behandlung mit Adrenalin in normaler Dosierung führen. Bei Kindern, bei denen das Risiko einer Anaphylaxie besteht, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels bewertet werden.

- Vollnarkose

Betarezeptorenblocker führen zu einer Abschwächung der Reflextachykardie und einem erhöhten Hypotonierisiko. Der Anästhesist muss über die Behandlung des Patienten mit Betarezeptorenblockern informiert werden.

Wenn ein Patient für einen chirurgischen Eingriff vorgesehen ist, ist die Behandlung mit Betarezeptorenblockern mindestens 48 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen.

- Hyperkaliämie

Bei Patienten mit großen ulzerierten Hämangiomen traten Fälle von Hyperkaliämie auf. Bei diesen Patienten ist eine Überwachung der Elektrolyte angezeigt.

- Psoriasis

Bei Patienten, die unter Psoriasis leiden, wurde unter Betarezeptorenblockern über eine Verschlechterung der Krankheit berichtet. Die Notwendigkeit der Behandlung ist daher sorgfältig abzuwägen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das bedeutet, es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,08 mg Propylenglycol / kg / Tag. Vorsicht ist geboten bei Babys unter 4 Wochen, insbesondere wenn dem Baby andere Arzneimittel gegeben werden, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase wie Ethanol kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da keine spezifischen Studien an Kindern durchgeführt wurden, handelt es sich hierbei um die bei Erwachsenen bekannten Arzneimittelwechselwirkungen mit Propranolol. In folgenden beiden Situationen (die sich gegenseitig nicht ausschließen) sind Kombinationen zu berücksichtigen:

- Säuglinge, die mit einem der im Folgenden aufgeführten oder anderen Arzneimitteln behandelt werden.
- Gestillte Säuglinge, deren Mutter eines der folgenden oder andere Arzneimittel einnimmt bzw. anwendet. Im letzteren Fall ist abzuwägen, ob das Stillen unterbrochen werden muss.

Eine engmaschige klinische Überwachung jeglicher eingeschränkten Toleranz gegenüber Propranolol ist angezeigt.

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung

Bradykardie-induzierende Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil, Bepridil)

Die gleichzeitige Gabe von Propranolol kann zu einem veränderten Automatismus (übermäßige Bradykardie, Sinusarrest), sinoatrialen und atrioventrikulären Überleitungsstörungen sowie einem erhöhten Risiko für mit Herzinsuffizienz einhergehende ventrikuläre Arrhythmien (Torsades-de-Pointes) führen.

Diese Kombination darf nur unter engmaschiger klinischer Beobachtung und EKG-Überwachung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, verabreicht werden.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Antiarrhythmika

- Propafenon weist negativ inotrope und betablockierende Eigenschaften auf, die additiv zu den Eigenschaften von Propranolol wirken können. Vorsicht ist trotz der beruhigenden Resultate einer Studie an gesunden Probanden geboten.
- Der Metabolismus von Propranolol ist bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin vermindert, was zu einer zwei- bis dreifach erhöhten Blutkonzentration und einem größeren Ausmaß der klinischen Betablockade führt.
- Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum mit negativ chronotropen Eigenschaften, die additiv zu den bei Betarezeptorenblockern wie Propranolol nachgewiesenen Eigenschaften wirken können. Durch Unterdrückung der sympathischen Kompensationsmechanismen kann es zu Störungen der kardialen Kontraktilität und Erregungsleitung kommen.
- Die Metabolisierung von Lidocain wird durch gleichzeitige Gabe von Propranolol gehemmt, was zu 25% höheren Lidocain-Konzentrationen führt. Nach gleichzeitiger Anwendung von Propranolol wurde über eine Lidocain-Toxizität (unerwünschte neurologische und Herzwirkungen) berichtet.

Digitalisglykoside

Digitalisglykoside und Betarezeptorenblocker verlängern beide die atrioventrikuläre Überleitungszeit und senken die Herzfrequenz. Die gleichzeitige Gabe kann das Bradykardierisiko erhöhen. Der Rat eines Kardiologen sollte eingeholt werden.

Dihydropyridine

Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten, die einen Betarezeptorenblocker erhalten, ein Dihydropyridin angewendet wird. Beide Wirkstoffe können Hypotonie und/oder Herzinsuffizienz bei Patienten hervorrufen, deren Herzfunktion partiell durch additive inotrope Effekte kontrolliert wird. Die gleichzeitige Gabe kann die reflektorische Sympathikus-Reaktion, die bei überschießender distaler Gefäßerweiterung aktiviert ist, vermindern.

Blutdrucksenkende Mittel (ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Alpha-Blocker, gleich welcher Indikation, zentral wirksame blutdrucksenkende Mittel, Reserpin usw.)
In Kombination mit Betarezeptorenblockern können Blutdruck senkende Arzneimittel Hypotonie, insbesondere orthostatische Hypotonie hervorrufen oder verstärken. Hinsichtlich *zentral wirksamer blutdrucksenkender Mittel* können Betarezeptorenblocker, die nach einem abrupten Absetzen von Clonidin möglicherweise auftretende Rebound-Hypertonie verstärken. Propranolol muss mehrere Tage vor Beendigung der Behandlung mit Clonidin abgesetzt werden.

Nicht-kardiovaskuläre Arzneimittel

Kortikosteroide

Bei Patienten mit infantilem Hämangiom könnte ein erhöhtes Risiko bestehen, wenn sie eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten haben oder derzeit begleitend erhalten, da die adrenale Suppression zu einem Verlust der gegenregulierenden Kortisolantwort führen und das Hypoglykämierisiko erhöhen kann. Dies gilt auch für gestillte Kinder, deren Mütter hochdosiert und langanhaltend mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Hypoglykämie).

Orthostatische Hypotonie-induzierende Arzneimittel

Die Wirkungen von Arzneimitteln, die eine posturale Hypotonie induzieren (Nitratderivate, Phosphodiesterase-5-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Dopaminagonisten, Levopoda, Amifostin, Baclofen...) können bei gleichzeitiger Gabe von Betarezeptorenblockern verstärkt sein. Der Rat eines Kardiologen sollte eingeholt werden.

Enzyminduktoren

Bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Phenobarbital können die Blutspiegel von Propranolol erniedrigt sein.

Hypoglykämische Wirkstoffe

Alle Betarezeptorenblocker können bestimmte Symptome einer Hypoglykämie maskieren: Herzklopfen und Tachykardie.

Bei der Anwendung von Propranolol neben einer hypoglykämischen Therapie bei Diabetespatienten ist Vorsicht geboten, da die hypoglykämische Reaktion auf Insulin verlängert sein könnte. In diesem Fall muss die betreuende Person informiert und der Blutzuckerspiegel häufiger gemessen werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Lipidsenkende Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cholestyramin oder Colestipol und Propranolol waren die Propranolol-Konzentrationen um bis zu 50% erniedrigt.

Inhalationsnarkotika

Inhalationsnarkotika können sowohl die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels als auch die kompensatorische Gefäßkontraktion herabsetzen, wenn sie zusammen mit Propranolol verabreicht werden. Betastimulierende Wirkstoffe können verwendet werden, um die betablockierenden Wirkung aufzuheben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nicht relevant.

Stillzeit

Stillende Mütter: siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5.

Fertilität

In der Literatur wurde von einigen, reversiblen, Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität in erwachsenen Ratten berichtet. Eine Studie in juvenilen Tieren zeigte jedoch keinen Effekt auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zum proliferativen infantilen Hämangiom wurden bei Säuglingen, die mit HEMANGIOL behandelt wurden, folgende Nebenwirkungen am häufigsten berichtet: Schlafstörungen (16,7%), Verschlechterung von Atemwegsinfektionen wie Bronchitis und Bronchiolitis in Verbindung mit Husten und Fieber sowie Durchfall (16,5%) und Erbrechen (11,5%). Im Allgemeinen waren die Nebenwirkungen, über die im Rahmen eines Härtefall-Programms und in der Literatur berichtet wurde, Hypoglykämie (und damit im Zusammenhang stehende Ereignisse wie hypoglykämische Krampfanfälle) sowie Verschlechterung von Atemwegsinfektionen mit Atemnot.

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, bei denen ein Zusammenhang zum Arzneimittel vermutet wurde und die, unabhängig von der Dosis und Behandlungsdauer, im Rahmen von drei klinischen Studien mit 435 Patienten berichtet wurden. Die Patienten wurden mit HEMANGIOL in Dosen von 1 oder 3 mg/kg/Tag maximal 6 Monate lang behandelt.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nach folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Aufgrund der Größe der klinischen Datenbank sind die Kategorien „selten“ und „sehr selten“ nicht vertreten.

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Bronchiolitis		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Agitation Alpträume Reizbarkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Somnolenz		Hypoglykämischer Krampfanfall
Herzerkrankungen			AV-Block	Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Periphere Kälte		Hypotonie Vasokonstriktion Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall Erbrechen	Verstopfung Bauchschmerzen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem Windeldermatitis	Urtikaria Haarausfall	Psoriasiforme Dermatitis
Untersuchungen		Verminderter Blutdruck	Verminderter Blutzucker Verminderte Herzfrequenz Neutropenie	Agranulozytose Hyperkaliämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bezüglich der Infektionen der unteren Atemwege wie Bronchitis oder Bronchiolitis wurde bei Patienten, die mit HEMANGIOL behandelt wurden, aufgrund der bronchokonstriktiven Wirkung von Propranolol eine Verschlechterung der Symptome (einschließlich Bronchospasmus) beobachtet. Diese Wirkungen führten in seltenen Fällen zu einem endgültigen Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Bei den Schlafstörungen handelte es sich um Schlaflosigkeit, schlechte Schlafqualität und Hypersomnie. Sonstige ZNS-Störungen wurden hauptsächlich in den frühen Phasen der Behandlung beobachtet.

Häufig wurde über Durchfall berichtet, der nicht immer mit einer infektiösen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts einherging. Das Auftreten von Durchfall scheint zwischen 1 und 3 mg/kg/Tag dosisabhängig zu sein. Keiner der Fälle war schwerwiegend und führte zum Behandlungsabbruch.

Die während klinischer Studien berichteten kardiovaskulären Ereignisse verliefen asymptomatisch. Im Rahmen der 4-stündigen Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion während der Titrationstage wurde nach Verabreichung des Arzneimittels ein Rückgang von Herzfrequenz (etwa 7 bpm) und systolischem Blutdruck (weniger als 3 mmHg) beobachtet. In einem Fall führte ein atrioventrikulärer Herzblock 2. Grades bei einem Patienten mit zugrundeliegender Überleitungsstörung zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung. In der Literatur wird über Einzelfälle von symptomatischer Bradykardie und Hypotonie berichtet.

Die während klinischer Studien beobachteten Blutzuckersenkungen waren asymptomatisch. Im Rahmen des Härtefall-Programms und in der Literatur wurde jedoch mehrfach über Hypoglykämie mit einem damit im Zusammenhang stehenden hypoglykämischen Krampfanfall berichtet, insbesondere bei Nahrungskarenz während einer interkurrenten Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden kann das Hypoglykämierisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

In der Literatur wurde von einigen wenigen Fällen von Hyperkaliämie bei Patienten mit großen ulzerierten Hämangiomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist wichtig, um weitere Informationen zur kontinuierlichen Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zusammenzutragen. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung ist über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Toxizität von Betarezeptorenblockern handelt es sich um eine Ausdehnung ihrer therapeutischen Wirkungen:

- Herzsymptome einer leichten bis mittelschweren Intoxikation sind verminderte Herzfrequenz und Hypotonie. Bei stärkerer Intoxikation können atrioventrikulärer Block, intraventrikuläre Überleitungsverzögerungen und kongestive Herzinsuffizienz auftreten.
- Insbesondere bei Asthma-Patienten kann ein Bronchospasmus auftreten.
- Es kann zu einer Hypoglykämie kommen, deren Manifestationen (Tremor, Tachykardie) durch die anderen klinischen Wirkungen der Beta-Blocker-Toxizität maskiert werden.

Propranolol ist stark fettlöslich und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und Krampfanfälle hervorrufen.

Unterstützende Maßnahmen und Behandlung:

Der Patient sollte an einen Herzmonitor angeschlossen und Vitalparameter, geistiger Zustand und Blutzucker überwacht werden. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr bei Hypotonie und Gabe von Atropin bei Bradykardie sollte erfolgen. Spricht der Patient nicht ausreichend auf die intravenöse Flüssigkeitszufuhr an, sind Glukagon und anschließend Katecholamine zu erwägen. Bei einem Bronchospasmus können Isoproterenol und Aminophyllin angewendet werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker, nicht selektiv, ATC-Code: C07AA05

Wirkmechanismus

In der Literatur beschriebene mögliche Wirkmechanismen von Propranolol beim proliferativen infantilen Hämangiom könnten mehrere, in engem Zusammenhang stehende Mechanismen umfassen:

- Eine lokale hämodynamische Wirkung (Vasokonstriktion als klassische Folge der beta-adrenergen Blockade und dadurch eine verminderte Durchblutung des infantilen Hämangioms);

- Eine antiangiogenetische Wirkung von Propranolol, gekennzeichnet durch eine Abnahme der Proliferation von vaskulären Endothelzellen, eine Reduktion der Neovaskularisation und der Bildung von Gefäßröhren sowie eine verminderte Sekretion von Matrix-Metalloproteinase 9;
- Eine apoptoseauslösende Wirkung auf die Kapillarendothelzellen,
- Reduktion der VEGF und bFGF Signalwege und daraus resultierende Angiogenese / Proliferation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Propranolol handelt es sich um einen Betarezeptorenblocker, der durch drei pharmakologische Eigenschaften gekennzeichnet ist:

- Fehlen einer kardioselektiven Beta-1-betablockierenden Wirkung,
- Antiarrhythmische Wirkung,
- Mangelnde partielle agonistische Aktivität (oder intrinsische sympathomimetische Aktivität).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit von Propranolol bei Säuglingen (Alter bei Behandlungsbeginn 5 Wochen bis 5 Monate) mit proliferativem infantilem Hämangiom, das einer systemischen Therapie bedarf, wurde im Rahmen einer zulassungsrelevanten randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, adaptiven Mehrfachdosisstudie der Phase II/III untersucht, deren Ziel es war, vier Behandlungsschemata von Propranolol (1 oder 3 mg/kg/Tag über 3 oder 6 Monate) mit Placebo zu vergleichen (doppelblind).

Die Behandlung wurde 456 Patienten verabreicht (401 erhielten Propranolol in einer Dosis von 1 oder 3 mg/kg/Tag über 3 oder 6 Monate, 55 erhielten Placebo) einschließlich einer Aufdosierung von 3 Wochen. Die Patienten (71,3 % weiblich; 37 % im Alter von 35-90 Tagen und 63 % im Alter von 91-150 Tagen) wiesen zu 70 % ein Zielhämangiom am Kopf auf und die Mehrzahl der infantilen Hämangiome war örtlich begrenzt (89 %).

Der Behandlungserfolg war als vollständiges oder nahezu vollständiges Abklingen des Zielhämangioms definiert, was durch verblindete zentralisierte unabhängige Bewertungen anhand von Fotografien aus Woche 24 ermittelt wurde, sofern die Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen wurde.

Das Schema mit 3 mg/kg/Tag über 6 Monate, das am Ende des Phase-II-Teils der Studie ausgewählt wurde, führte bei 60,4% der Patienten zu einem Behandlungserfolg im Vergleich zu 3,6% im Placeboarm (p-Wert < 0,0001). In den nach Alter (35-90 Tage/91-150 Tage), Geschlecht und Ort des Hämangioms (Kopf/Körper) eingeteilten Untergruppen wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf Propranolol festgestellt. Bei 88 % der Patienten wurde nach 5-wöchiger Behandlung mit Propranolol eine Verbesserung des Hämangioms beobachtet. Bei 11,4% der Patienten war nach Behandlungsende eine erneute Behandlung notwendig.

Aus ethischen Gründen in Bezug auf die Verwendung von Placebo wurde die Wirksamkeit in Patienten mit Hochrisiko-Hämangiomen nicht untersucht. Belege für die Wirksamkeit von Propranolol in Patienten mit Hochrisiko-Hämangiomen sind der Literatur zu entnehmen sowie einem speziellen Härtefall-Programm, das mit HEMANGIOL durchgeführt wurde.

Ausgehend von einer retrospektiven Analyse benötigte eine Minderheit der Patienten (12%) eine erneute systemische Behandlung. Nach erneutem Beginn der Behandlung wurde bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten ein zufriedenstellendes Ansprechen festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Resorption und Verteilung:

Nach oraler Applikation wird Propranolol nahezu vollständig resorbiert. Es unterliegt jedoch einem ausgedehnten First-Pass-Metabolismus durch die Leber und im Durchschnitt gelangen nur etwa 25% des Propranolols in den systemischen Kreislauf. Spitzenplasmakonzentrationen treten ungefähr 1 bis 4 Stunden nach einer oralen Dosis auf. Die Gabe von proteinreichen Nahrungsmitteln erhöht die Bioverfügbarkeit von Propranolol um etwa 50%, ohne dass sich die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration ändert.

Propranolol ist ein Substrat für den intestinalen Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Studien legen jedoch nahe, dass P-gp für die intestinale Resorption von Propranolol im üblichen therapeutischen Dosisbereich nicht dosislimitierend ist.

Ungefähr 90% des im Blut befindlichen Propranolols sind an Plasmaproteine (Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein) gebunden. Das Verteilungsvolumen von Propranolol beträgt ca. 4 l/kg. Propranolol überwindet die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation und Elimination:

Propranolol wird auf drei Hauptwegen metabolisiert: aromatische Hydroxylierung (hauptsächlich 4-Hydroxylierung), N-Dealkylierung gefolgt von weiterer Seitenkettenoxidation und direkte Glucuronidierung. Die prozentualen Beiträge dieser Wege zum Gesamtmetabolismus sind 42%, 41 % bzw. 17 %, allerdings gibt es eine beträchtliche Variabilität zwischen einzelnen Personen. Die vier wichtigsten Endmetaboliten sind Propranolol-Glucuronid, Naphthyloxy-Milchsäure und -Glucuronsäure sowie konjugierte Sulfate von 4-Hydroxy-Propranolol. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass CYP2D6 (aromatische Hydroxylierung), CYP1A2 (Kettenoxidation) und in einem geringeren Ausmaß auch CYP2C19 an der Metabolisierung von Propranolol beteiligt sind.

Hinsichtlich der oralen Clearance oder der Eliminationshalbwertszeit wurde bei gesunden Probanden kein Unterschied zwischen extensiven und schwachen CYP2D6-Metabolisierern festgestellt. Die Plasmahalbwertszeit von Propranolol liegt im Bereich von 3 bis 6 Stunden. Weniger als 1 % der Dosis wird als unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik der wiederholten Gabe von HEMANGIOL in einer Dosis von 3 mg/kg/Tag, verteilt auf 2 Einnahmen, wurde bei 19 Säuglingen im Alter von 35 bis 150 Tagen zu Beginn der Behandlung untersucht. Die pharmakokinetische Beurteilung erfolgte im Steady State nach 1 oder 3 Behandlungsmonaten.

Propranolol wurde schnell resorbiert, die maximale Plasmakonzentration trat im Allgemeinen 2 Stunden nach Applikation auf. Der entsprechende Mittelwert lag unabhängig vom Alter des Säuglings bei ungefähr 79 ng/ml.

Die scheinbare orale Clearance betrug 2,71 l/h/kg bei Säuglingen im Alter von 65-120 Tagen und 3,27 l/h/kg bei 181-240 Tage alten Säuglingen. Um das Körpergewicht korrigiert, waren die bei Säuglingen festgestellten primären pharmakokinetischen Parameter für Propranolol (wie Plasma-Clearance) ähnlich denen in der Literatur berichteten Parametern für Erwachsene.

Der Metabolit 4-Hydroxy-Propranolol wurde quantifiziert; seine Plasmaexposition macht weniger als 7% der Exposition gegenüber der Muttersubstanz aus.

Im Rahmen dieser pharmakokinetischen Studie, die Säuglinge mit funktionsbedrohenden Hämangiomen, Hämangiomen in bestimmten anatomischen Lagen, die oft dauerhafte Narben oder Missbildungen hinterlassen, großen Hämangiomen im Gesichtsbereich, kleineren Hämangiomen in exponierten Bereichen, schweren ulzerativen Hämangiomen sowie gestielten Hämangiomen einschloss, wurde Wirksamkeit als sekundärer Zielparameter untersucht. Die Behandlung mit Propranolol führte bei allen Patienten zu einer raschen Verbesserung (innerhalb von 7-14 Tagen) und bei 36,4% der Patienten wurde nach 3 Monaten ein Abklingen des Zielhämangioms beobachtet

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Tieren wird Propranolol nach einer akuten Dosis als mittelstark toxisches Arzneimittel angesehen, die orale LD50 beträgt etwa 600 mg/kg. Als Hauptwirkungen nach wiederholter Gabe von Propranolol wurden bei adulten und juvenilen Ratten über eine vorübergehende Verringerung des Körpergewichts sowie eine Gewichtszunahme im Zusammenhang mit einer vorübergehenden Verringerung des Organgewichts berichtet. Nach Absetzungen der Behandlung waren diese Wirkungen vollständig reversibel.

In Studien, in denen Mäuse und Ratten Propranololhydrochlorid bis zu 18 Monate lang in Dosen von bis zu 150 mg/kg/Tag über die Nahrung erhielten, gab es keine Hinweise auf eine arzneimittelbedingte Tumorgenese.

Trotz einiger zweideutiger Daten lassen *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten den Schluss zu, dass Propranolol kein genotoxisches Potential besitzt.

In adulten weiblichen Ratten ist in den Uterus oder durch intravaginale Gabe verabreichtes Propranolol bei einer Dosis von ≥ 4 mg pro Tier ein sehr wirkungsvoller, einnistungshemmender Wirkstoff, wobei die Wirkung reversibel ist. Bei adulten männlichen Ratten induzierte die wiederholte Verabreichung von Propranolol in hohen Dosen ($\geq 7,5$ mg/kg) histopathologische Läsionen der Hoden, der Nebenhoden und der Samenstränge, eine Abnahme der Beweglichkeit der Spermien, der Spermienzellkonzentration, des Plasmatestosteronspiegels und einen erheblichen Anstieg von Anomalien bei den Spermienköpfen und -schwänzen. Im Allgemeinen waren diese Wirkungen nach der Einstellung der Behandlung komplett reversibel. Ähnliche Ergebnisse wurden nach einer intra-testikulären Verabreichung von Propranolol und unter Hinzuziehung eines *vitro*-Modells erhalten. Die Studie, in der juvenile Tiere während der gesamten Entwicklungsphase behandelt wurden, die der Säuglingszeit, dem Kindesalter und der Jugend entspricht, gab jedoch keinen Anhaltspunkt für eine Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 4.6).

Die potenziellen Wirkungen von Propranolol auf die Entwicklung juveniler Ratten wurden nach täglicher oraler Gabe ab Tag 4 bis Tag 21 nach der Geburt in Dosisstufen von 0, 10, 20 oder 40 mg/kg/Tag beurteilt.

Mortalität mit unbekannter, wenn auch unwahrscheinlicher Beziehung zur Behandlung wurde mit 40 mg/kg/Tag festgestellt. Dies führte zu einer NOAEL von 20 mg/kg/Tag für juvenile Toxizität. Hinsichtlich reproduktiver Entwicklung, Wachstum und neurologischer Entwicklung wurden keine auf Propranolol zurückzuführenden Effekte oder toxikologisch signifikante Beobachtungen bei 40 mg/kg/Tag gemacht. Dies entspricht einem Sicherheitsabstand von 1,2 in weiblichen und 2,9 in männlichen Ratten basierend auf durchschnittlichen Expositionswerten an Tag 21.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hyetellose
- Saccharin-Natrium
- Erdbeeraroma (enthält Propylenglycol)
- Vanillearoma (enthält Propylenglycol)
- Citronensäure-Monohydrat
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: 2 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Flasche und Oralspritze nach jeder Anwendung in dem Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

120 ml Lösung in einer Typ III - Braunglasflasche mit einer Einlage aus Polyethylen niedriger Dichte und einem kindergesicherten Polypropylen-Schraubverschluss, der eine Oralspritze mit Skalierungen für Milligramm Propranolol beigelegt ist.

Packungsgröße: Packung mit 1 Flasche und 1 Oralspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/919/001

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23 April 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Januar 2019

10 STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss allen Betreuern/Pflegepersonen, die HEMANGIOL zubereiten und an Kinder verabreichen, einen Pflegeleitfaden für die beabsichtigte Indikation, der von dem verschreibenden Arzt abgegeben wird, zur Verfügung stellen. Dieser Pflegeleitfaden soll das Bewusstsein für die schwerwiegenden Risiken von Hypoglykämie und Bronchospasmus nach der Verabreichung von HEMANGIOL erhöhen und ein Leitfaden dafür sein, wie diese Risiken überwacht/gehandelt werden.

Es soll auch dazu dienen, Betreuer/Pflegepersonen im Hinblick auf das korrekte Füttern der Kinder während der Behandlung zu schulen, um eine schwerwiegende Hypoglykämie zu vermeiden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den Inhalt und das Format des Pflegeleitfadens zusammen mit einem Kommunikationsplan mit der national zuständigen Behörde abstimmen, bevor der Pflegeleitfaden verteilt wird. Der Pflegeleitfaden muss zur Verteilung vor Markteinführung der neuen Indikation (Behandlung proliferativer infantiler Hämangiome) im Mitgliedsstaat zur Verfügung stehen.

Der Pflegeleitfaden für Betreuer/Pflegepersonen, die Kinder mit HEMANGIOL behandeln, muss folgende wichtige Sicherheitshinweise enthalten:

- Informationen zum Risiko einer Hypoglykämie, das während der gesamten Behandlungsdauer gleichermaßen ausgeprägt bleibt
- Informationen über die Bedingungen, unter denen HEMANGIOL nicht verabreicht werden darf
- Informationen über das richtige Verfahren der Produktzubereitung und -verabreichung, einschließlich:
 - Informationen zum Füttern der Kinder während der Behandlung
 - Informationen darüber, wie Zeichen von Hypoglykämie während der Behandlung mit HEMANGIOL erkannt und behandelt werden (*Frühsymptome* wie Blässe, Müdigkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Angstzustände, Hunger, Schwierigkeiten beim Aufwachen; *Hauptsymptome* wie übermäßiges Schlafen, verlangsamte Reaktion, schlechte Nahrungsaufnahme, Temperaturabfall, Krämpfe, kurze Atempausen, Bewusstlosigkeit).
 - Informationen zum Erkennen und Behandeln von Anzeichen von Bronchospasmus während der Behandlung mit HEMANGIOL: Husten begleitet von schneller oder erschwerter Atmung und / oder Pfeifen/Giemen mit oder ohne bläulich gefärbter Haut.
 - Anweisungen dazu, wann die Verabreichung von HEMANGIOL abgebrochen und medizinisches Fachpersonal kontaktiert werden muss
 - Wenn während der Behandlung Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie auftreten (ist das Kind bei Bewusstsein sollte unverzüglich ein zuckerhaltiges Getränk verabreicht werden),
 - wenn Anzeichen und Symptome eines Bronchospasmus auftreten,
 - im Falle von Infektionen oder anderen Situationen, die den Glukosebedarf erhöhen (Erkältung, Stress) oder die den Patienten in einen Zustand schlechter

Energieversorgung bringen (z. B. schlechte orale Nahrungsaufnahme, Infektion, Erbrechen).

- Anweisungen dazu, wie die HEMANGIOL-Lösung zuzubereiten ist

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON / FLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, Lösung zum Einnehmen
Propranolol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 4,28 mg Propranololhydrochlorid, entsprechend 3,75 mg Propranolol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Propylenglykol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen.

1 Flasche mit 120 ml und einer Oralspritze.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Anwendung mit einer Oralspritze mit Skalierungen für Milligramm Propranolol, die der Packung beigelegt ist. Verwenden Sie keine andere Ausgabevorrichtung.

Die Flasche vor Gebrauch nicht schütteln.

Packungsbeilage beachten.

ZUM EINNEHMEN.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach dem ersten Öffnen ist das Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten zu verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach jeder Anwendung sind Flasche und Oralspritze zusammen im Umkarton aufzubewahren.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/919/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

HEMANGIOL

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: Nicht zutreffend

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, Lösung zum Einnehmen Propranolol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist HEMANGIOL und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von HEMANGIOL bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist HEMANGIOL anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HEMANGIOL aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist HEMANGIOL und wofür wird es angewendet?

Was ist HEMANGIOL

Der Name Ihres Arzneimittels lautet HEMANGIOL. Der Wirkstoff ist Propranolol. Propranolol gehört zu einer als Betablocker bekannten Gruppe von Arzneimitteln.

Wofür wird es angewendet

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung einer als Hämangiom bezeichneten Krankheit angewendet. Ein Hämangiom ist eine Ansammlung von zusätzlichen Blutgefäßen, die eine Geschwulst in oder unter der Haut gebildet haben. Ein Hämangiom kann oberflächlich oder tief sitzen. Es wird manchmal auch als „Erdbeermal“ bezeichnet, weil die Oberfläche eines Hämangioms ein wenig wie eine Erdbeere aussieht. Die Behandlung mit Hemangiol wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monate begonnen, wenn:

- die Lage und/oder das Ausmaß der Läsionen lebens- oder funktionsbedrohlich ist/sind (lebenswichtige Organe oder Sinne, wie Seh- oder Hörvermögen können beeinträchtigt sein);
- das Hämangiom entzündet (z.B. mit wunder Hautstelle, die nicht abheilt) und schmerzhaft ist und/oder auf einfache Wundpflegemaßnahmen nicht reagiert;
- das Risiko bleibender Narben oder Entstellungen besteht.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von HEMANGIOL bei Ihrem Kind beachten?

HEMANGIOL darf nicht eingenommen werden,

wenn Ihr Kind

- zu früh geboren wurde und es das korrigierte Alter von 5 Wochen noch nicht erreicht hat (das korrigierte Alter ist das Alter, das das Frühgeborene haben würde, wenn es an seinem erwarteten Geburtstermin geboren wäre).
- Allergisch gegen Propranolol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist. Eine allergische Reaktion kann auch ein Hautausschlag, ein Hautjucken oder Kurzatmigkeit sein.
- Asthma hat oder bereits früher einmal Atemprobleme hatte.
- Eine für sein Alter niedrige Herzfrequenz hat. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie nicht sicher sind.
- Herzprobleme hat (wie z. B. Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz).
- Einen sehr niedrigen Blutdruck hat.
- Durchblutungsstörungen hat, bei denen die Zehen und Finger taub und blass sind.
- Zu einem niedrigen Blutzuckerspiegel neigt.
- Einen hohen Blutdruck hat, der durch einen Tumor auf der Nebenniere verursacht wird. Dies wird als „Phäochromozytom“ bezeichnet.

Geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind **NICHT**, wenn Sie Ihr Kind stillen und wenn Sie selbst Arzneimittel einnehmen, die mit HEMANGIOL nicht eingenommen werden dürfen (siehe „Wenn Sie Ihr Kind stillen“ und „Einnahme von HEMANGIOL zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihr Kind HEMANGIOL einnimmt:

- Wenn Ihr Kind an einer Erkrankung der Leber oder Nieren leidet. Dieses Arzneimittel wird bei Leber- oder Nierenerkrankungen nicht empfohlen.
- Wenn Ihr Kind bereits einmal eine allergische Reaktion hatte, unabhängig davon, was der Auslöser war (z.B. ein Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel). Eine allergische Reaktion kann Hautausschlag, Juckreiz oder Kurzatmigkeit beinhalten.
- Wenn Ihr Kind unter Psoriasis leidet (eine Hauterkrankung, bei der rote, trockene Plaques verdickter Haut auftreten), da dieses Arzneimittel die Symptome dieser Erkrankung verstärken kann.
- Wenn Ihr Kind an der Zuckerkrankheit leidet: In diesem Fall muss der Blutzuckerspiegel häufiger gemessen werden.
- Wenn Ihr Kind unter dem PHACE-Syndrom leidet (eine Erkrankung, bei der Hämangiome zusammen mit Gefäßanomalien, auch der Blutgefäße im Gehirn, auftreten), da sich dadurch das Schlaganfallrisiko erhöhen kann.

Wichtige Anzeichen, die nach der Einnahme von HEMANGIOL zu überwachen sind.

Gefahr einer Hypoglykämie

Dieses Arzneimittel kann Warnzeichen einer Hypoglykämie (auch bekannt als niedriger Blutzuckerspiegel) überdecken, insbesondere während Zeiten eingeschränkter Nahrungsaufnahme (z. B. schlechte orale Nahrungsaufnahme, zeitgleicher Infektion, Erbrechen), bei erhöhtem Glukosebedarf (Erkältung, Stress, Infektionen) oder Überdosierung. Diese Warnzeichen können sein:

- Geringfügig: Blässe, Müdigkeit, Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Angstzustände, Hunger, Schwierigkeiten aufzuwachen.
- Schwerwiegend: übermäßiges Schlafen, verminderte Ansprechbarkeit, nichterfolgte Nahrungsaufnahme, Körpertemperaturabfall, Krämpfe (Anfälle), Atemaussetzer, Bewusstseinsverlust.

Das Risiko einer Hypoglykämie bleibt während des gesamten Behandlungszeitraums hoch.

Zur Vermeidung einer Hypoglykämie sollten Sie HEMANGIOL während oder unmittelbar nach dem Füttern geben und vermeiden, die letzte Dosis kurz vor dem Schlafengehen zu geben (siehe Abschnitt 3). Ihr Kind muss während der Behandlung ausreichend und regelmäßig ernährt werden. Wenn Ihr Kind nicht ausreichend isst, eine andere Krankheit entwickelt oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen. VERABREICHEN SIE IHREM KIND DIE NÄCHSTE HEMANGIOL-GABE ERST WIEDER, NACHDEM ES AUSREICHEND NAHRUNG ZU SICH GENOMMEN HAT.

Wenn Ihr Kind während der Einnahme von HEMANGIOL Anzeichen einer Hypoglykämie hat, brechen Sie die Behandlung ab und rufen Sie sofort einen Arzt an oder gehen Sie direkt ins Krankenhaus. Wenn das Kind bei Bewusstsein ist, geben Sie ihm zuckerhaltige Flüssigkeit zu trinken.

Gefahr von Bronchospasmen (Verkrampfung der Atemwege)

Stellen Sie die Behandlung ein und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie nach einer Gabe von HEMANGIOL bei Ihrem Kind Symptome beobachten, die auf einen Bronchospasmus (eine vorübergehende Verengung der Bronchialäste, die zu Atemschwierigkeiten führt) hinweisen wie Husten, schnelles oder schweres Atmen oder Keuchen, zusammen mit oder ohne bläulich verfärbter Haut.

Brechen Sie die Behandlung sofort ab und wenden Sie sich an einen Arzt, wenn Ihr Kind während der Einnahme von HEMANGIOL Erkältungssymptome zeigt, die mit Atembeschwerden und/oder Atemnot verbunden sind.

Gefahr einer Hypotonie und Bradykardie (niedrige Herzfrequenz)

HEMANGIOL kann zu einer Blutdrucksenkung (Hypotonie) und einer Verringerung der Herzfrequenz (Bradykardie) führen. Daher wird Ihr Kind für 2 Stunden nach der ersten Gabe oder nach einer Dosiserhöhung klinisch überwacht und die Herzfrequenz kontrolliert. Während der weiteren Behandlung wird Ihr Arzt Ihr Kind regelmäßig untersuchen.

Brechen Sie die Behandlung sofort ab und wenden Sie sich an einen Arzt, wenn Ihr Kind während der Einnahme von HEMANGIOL Anzeichen von Müdigkeit, Kälte, Blässe, bläulicher Haut oder Ohnmacht zeigt.

Hyperkaliämierisiko

HEMANGIOL kann den Kaliumspiegel im Blut erhöhen (Hyperkaliämie). Im Falle eines großen ulzerierten Hämangioms sollte der Kaliumspiegel Ihres Kindes im Blut gemessen werden.

Wenn Ihr Kind eine Vollnarkose erhält

Informieren Sie Ihren Arzt und das medizinische Personal, dass Ihr Kind HEMANGIOL einnimmt. Der Blutdruck Ihres Kindes kann nämlich abfallen, wenn ihm bei der Einnahme dieses Arzneimittels bestimmte Narkosemittel gegeben werden (siehe „Einnahme von HEMANGIOL zusammen mit anderen Arzneimitteln“). HEMANGIOL müsste in diesem Fall mindestens 48 Stunden vor der Anästhesie abgesetzt werden.

Wenn Sie Ihr Kind stillen

- Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel geben.
- Geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind nicht, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die nicht zusammen mit HEMANGIOL eingenommen werden dürfen (siehe „Einnahme von HEMANGIOL zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Einnahme von HEMANGIOL zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie Ihrem Kind andere Arzneimittel geben, kürzlich andere Arzneimittel gegeben haben oder beabsichtigen, ihm andere Arzneimittel zu geben. HEMANGIOL kann nämlich die Wirkung anderer Arzneimittel verändern sowie auch andere Arzneimittel die Wirkung von HEMANGIOL beeinflussen können.
- Wenn Sie Ihr Kind stillen, ist es darüber hinaus wichtig, Ihren Arzt oder Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal zu informieren, welche Arzneimittel Sie selbst einnehmen, da diese in Ihre Muttermilch übergehen und die Behandlung Ihres Kindes beeinträchtigen können. Ihr Arzt wird Sie darüber beraten, ob es notwendig ist, das Stillen zu unterbrechen oder nicht.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie stillen oder wenn Ihr Kind Folgendes einnimmt:

- Arzneimittel gegen Diabetes,
- Arzneimittel zur Behandlung von Herz- und Blutgefäßerkrankungen, wie z. B. unregelmäßiger Herzschlag, Brustschmerzen oder Angina, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz,
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen und Depressionen sowie schwerwiegenderen psychischen Erkrankungen und Epilepsie,
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose,
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen,
- Arzneimittel zur Senkung des Blutfettspiegels,
- Arzneimittel, die zur Narkose eingesetzt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

HEMANGIOL enthält Natrium und Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das bedeutet, es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,08 mg Propylenglycol / kg / Tag. Wenn Ihr Baby weniger als 4 Wochen alt ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ihm dieses Arzneimittel geben, insbesondere wenn Ihr Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

3. Wie ist HEMANGIOL bei Ihrem Kind anzuwenden?

Die Behandlung wurde bei Ihrem Kind von einem Arzt eingeleitet, der über Erfahrung bei der Diagnose und in der Behandlung kindlicher (infantiler) Hämangiome verfügt.

Geben Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ändern Sie niemals selbst die Dosis, die Sie Ihrem Kind geben. Jede Erhöhung der Dosis oder jede Anpassung der Dosis an das Gewicht Ihres Babys muss durch Ihren Arzt erfolgen.

Dosis

- Die Dosierung basiert auf dem Gewicht Ihres Babys nach folgendem Dosierschema:

Wochen (tägliche Dosierung)	Dosierung pro Einnahme	Zeitpunkt der Einnahme
Erste Woche (1 mg/kg/Tag)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Einmal am Morgen • Einmal am späten Nachmittag • Mindestens 9 Stunden Abstand zwischen 2 Einnahmen.
Zweite Woche (2 mg/kg/Tag)	1 mg/kg	

Dritte und folgende Wochen (3 mg/kg/Tag)	1,5 mg/kg	
---	-----------	--

- Falls erforderlich, können Sie das Arzneimittel mit einer kleinen Menge Säuglingsmilch oder altersgerechtem Apfel- und / oder Orangensaft mischen und Ihrem Kind in einer Babyflasche geben. Vermischen Sie das Arzneimittel nicht in einer vollen Flasche Milch oder Saft. Bei Kindern mit einem Gewicht von bis zu 5 kg können Sie die Dosis mit einem Teelöffel Milch (etwa 5 ml) mischen. Bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 5 kg kann die Dosis mit einem Esslöffel Milch oder Fruchtsaft (etwa 15 ml) gemischt werden. Verwenden Sie die Mischung innerhalb von 2 Stunden nach der Zubereitung.

Wie geben Sie HEMANGIOL Ihrem Kind

- HEMANGIOL ist zum Einnehmen bestimmt.
- Dieses Arzneimittel wird während oder direkt nach der Mahlzeit gegeben.
- Die Dosis muss immer mithilfe der mit der Flasche gelieferten Oralspritze abgemessen werden.
- Geben Sie HEMANGIOL direkt in den Mund des Kindes ein und verwenden Sie dabei die Oralspritze, die der Flasche beigelegt ist.
- Geben Sie Ihrem Kind regelmäßig zu essen, um längere Hungerperioden zu vermeiden.
- Wenn Ihr Kind nicht isst oder erbricht, wird empfohlen, die Dosis auszulassen.
- Wenn Ihr Kind eine Dosis wieder ausspuckt oder wenn Sie unsicher sind, ob es das Arzneimittel vollständig zu sich genommen hat, geben Sie keine weitere Dosis, warten Sie einfach bis zur nächsten vorgesehenen Dosis.
- HEMANGIOL und die Nahrung müssen von derselben Person gegeben werden, um die Gefahr einer Hypoglykämie auszuschalten. Wenn mehrere Personen einbezogen sind, ist eine gute Kommunikation notwendig, um die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleisten.

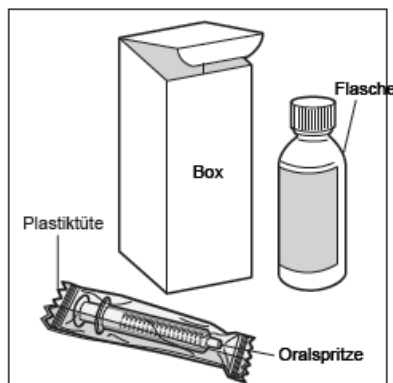
Gebrauchsanleitung:

- Schritt 1. Entfernen Sie die Artikel aus dem Umkarton**

Der Karton enthält die folgenden Artikel, die Sie zur Verabreichung des Arzneimittels benötigen werden:

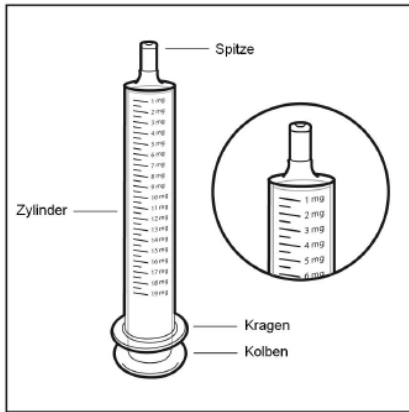
- Die Glasflasche mit 120 ml Propranolol, Lösung zum Einnehmen.
- Die Oralspritze mit Skalierung in Milligramm, die dem Arzneimittel beigelegt wird.

Nehmen Sie die Flasche und die Oralspritze aus der Box und entnehmen Sie die Spritze aus der Plastiktüte.



- Schritt 2. Überprüfen Sie die Dosis**

Überprüfen Sie die HEMANGIOL-Dosis in Milligramm (mg) wie von Ihrem Arzt verschrieben. Suchen Sie diese Zahl auf der Oralspritze.



- **Schritt 3. Öffnen Sie die Flasche**

Die Flasche wird mit einem kindergesicherten Verschluss geliefert. Er wird folgendermaßen geöffnet: Drücken Sie den Plastikverschluss nach unten, während Sie den Verschluss entgegen dem Uhrzeigersinn drehen (nach links).

Die Flasche vor der Verwendung nicht schütteln.

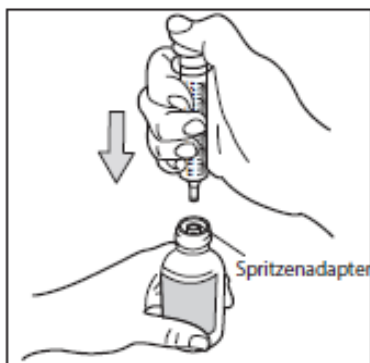


- **Schritt 4. Führen Sie die Spritze ein**

Führen Sie die Spitze der Oralspritze in die Flasche ein, die Sie dabei aufrecht halten, und drücken Sie den Kolben ganz bis nach unten.

Den Spritzenadapter nicht vom Flaschenhals entfernen.

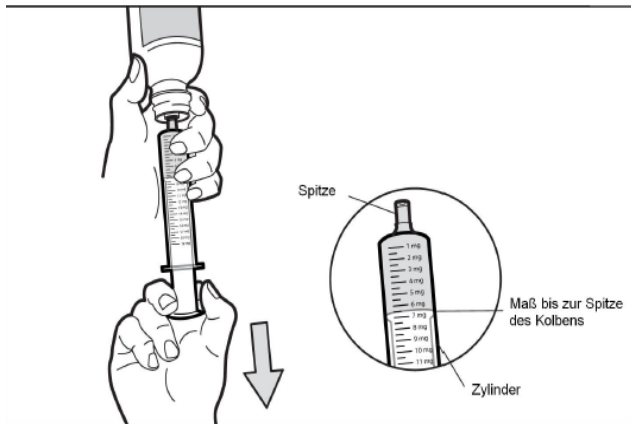
Verwenden Sie zur Messung und Gabe der Dosis nur die Oralspritze, die mit dem Arzneimittel mitgeliefert wurde. Benutzen Sie keinen Löffel oder sonstige anderweitige Ausgabevorrichtungen.



- **Schritt 5: Entnehmen Sie die Dosis**

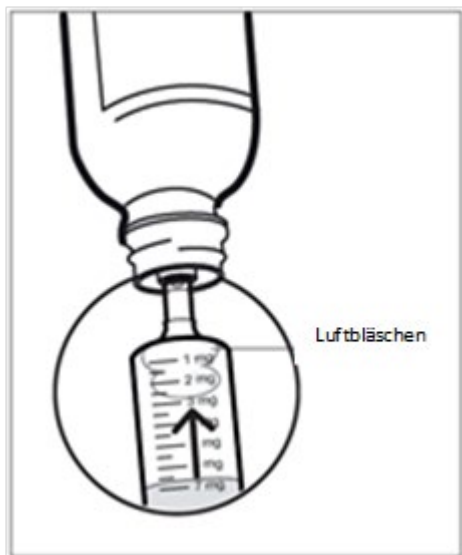
Drehen Sie die Flasche mit der darin steckenden Oralspritze mit der Öffnung nach unten.

Ziehen Sie mit dem Spritzenkolben die von Ihnen benötigten mg auf.



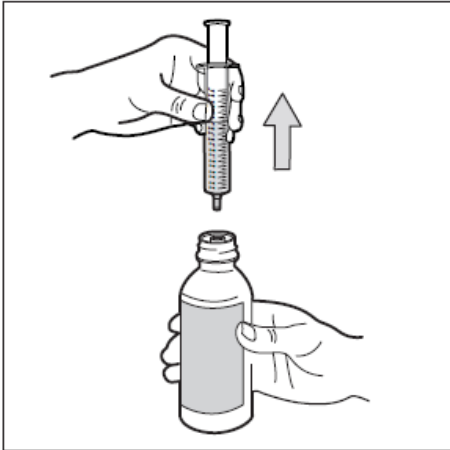
- **Schritt 6: Auf Luftbläschen überprüfen**

Wenn Sie Luftbläschen in der Spritze sehen, halten Sie die Spritze aufrecht, schieben Sie den Kolben weit genug nach oben, um alle großen Luftbläschen komplett auszustoßen und passen Sie die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis erneut an.



- **Schritt 7. Entfernen Sie die Spritze**

Stellen Sie die Flasche wieder aufrecht hin und entfernen Sie die Spritze aus der Flasche. Seien Sie vorsichtig, schieben Sie den Kolben dabei nicht in die Spritze.



- **Schritt 8. Schließen Sie die Flasche**

Setzen Sie den Plastikverschluss wieder auf die Flasche auf, indem Sie ihn im Uhrzeigersinn (nach rechts) drehen.

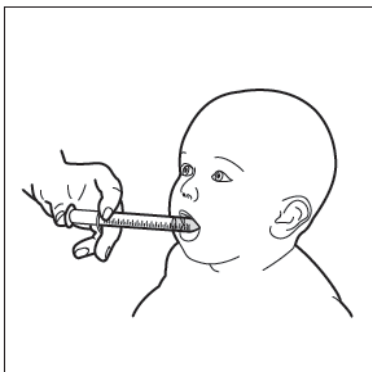


- **Schritt 9. Geben Sie Ihrem Kind das HEMANGIOL**

Führen Sie die Spritze in den Mund Ihres Babys ein und platzieren Sie sie gegen die Innenseite seiner Wange.

Jetzt können Sie das HEMANGIOL langsam aus der Spritze direkt in den Mund Ihres Babys spritzen.

Legen Sie Ihr Kind nicht direkt nach der Verabreichung hin.

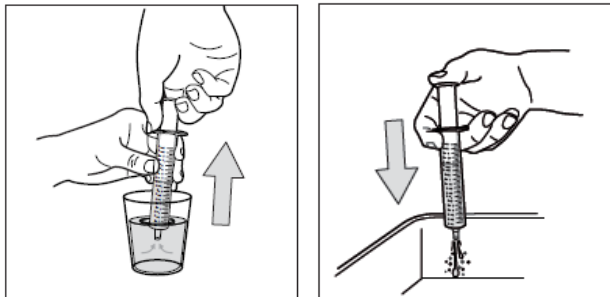


- **Schritt 10: Reinigen Sie die Spritze.**

Bauen Sie die Spritze nicht auseinander. Spülen Sie die leere Spritze nach jeder Benutzung in einem Glas mit sauberem Wasser:

1- Nehmen Sie ein Glas mit sauberem Wasser

- 2- Schieben Sie den Kolben hinein
- 3- Entsorgen Sie das Wasser in Ihrem Ausguss
- 4- **Wiederholen Sie diesen Reinigungsvorgang 3 Mal.**



Verwenden Sie zum Reinigen kein Produkt auf Seifen- oder Alkoholbasis. Wischen Sie die Außenseite trocken.

Legen Sie die Spritze nicht in eine Geschirrspülmaschine oder einen Sterilisator.

Bewahren Sie die Flasche und die Spritze bis zur nächsten Benutzung zusammen in der Kartonbox an einem sicheren Ort außerhalb der Sicht- und Reichweite Ihres Kindes auf. Entsorgen Sie die Spritze, sobald die Flasche aufgebraucht ist.

Wenn Sie Ihrem Kind eine größere Menge von HEMANGIOL gegeben haben, als Sie sollten
 Wenn Sie Ihrem Kind mehr HEMANGIOL eingegeben haben, als Sie sollten, suchen Sie bitte unverzüglich einen Arzt auf.

Wenn Sie die Gabe von HEMANGIOL für Ihr Kind vergessen haben

Lassen Sie die vergessene Gabe aus und geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Gabe vergessen haben. Setzen Sie Behandlung zur gewohnten Zeit fort: eine Dosis am Morgen und eine am späten Nachmittag.

Wenn Sie die Gabe von HEMANGIOL für Ihr Kind abbrechen

HEMANGIOL kann bei Abschluss der Behandlung auf Anweisung des Arztes unverzüglich abgesetzt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nach der Verabreichung von HEMANGIOL ist auf das Auftreten von wichtigen Warnzeichen zu achten, die auf potenzielle Nebenwirkungen hinweisen können, wie niedriger Blutdruck, niedrige Herzfrequenz, niedriger Blutzuckerspiegel und Bronchospasmus (Atemprobleme). Siehe hierzu Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Bronchitis (Entzündung der Bronchien),
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, schlechte Schlafqualität und Schwierigkeiten beim Aufwachen),
- Durchfall und Erbrechen.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Bronchospasmen (Schwierigkeiten beim Atmen),
- Bronchiolitis (Entzündung von kleinen Bronchien mit Schwierigkeiten beim Atmen und pfeifenden Atemgeräuschen in der Brust) in Verbindung mit Husten und Fieber,
- Verminderter Blutdruck,
- Verminderter Appetit,
- Unruhe, Alpträume, Reizbarkeit,
- Schläfrigkeit,
- Kalte Extremitäten,
- Verstopfung, Bauchschmerzen,
- Erythem (Rötung der Haut),
- Windeldermatitis (Ausschlag im Windelbereich)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Erregungsleitungsstörungen oder Rhythmusstörungen des Herzens (langsame oder ungleichmäßige Herzschläge),
- Nesselsucht (allergische Reaktion der Haut), Alopezie (Haarausfall),
- Verminderter Blutzuckerspiegel,
- Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Konvulsionen (Muskelkrämpfe) im Zusammenhang mit Hypoglykämie (anormal niedriger Blutzuckerspiegel),
- Bradykardie (anormal niedrige Herzfrequenz),
- Niedriger Blutdruck,
- Sehr niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen,
- Durchblutungsstörungen, so dass die Zehen und Finger taub und blass werden
- Erhöhter Kaliumspiegel im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist HEMANGIOL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Bewahren Sie die Flasche im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bewahren Sie nach jeder Verwendung Flasche und Oralspritze im Umkarton auf. Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen ist das Arzneimittel innerhalb von 2 Monaten zu verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was HEMANGIOL enthält

Der Wirkstoff ist Propranolol. Jeder ml enthält 4,28 mg Propranololhydrochlorid, entsprechend 3,75 mg Propranolol

- Die sonstigen Bestandteile sind Hyetellose, Saccharin-Natrium, Erdbeeraroma (enthält Propylenglycol), Vanillearoma (enthält Propylenglycol), Citronensäure-Monohydrat, gereinigtes Wasser. Siehe Abschnitt 2 „HEMANGIOL enthält Natrium und Propylenglycol“ für weitere Informationen.

Wie HEMANGIOL aussieht und Inhalt der Packung

- HEMANGIOL ist eine klare, farblose bis leicht gelbe Lösung zum Einnehmen mit einem fruchtigen Geruch.
- Sie wird in einer 120 ml Braunglasflasche mit einem kindergesicherten Schraubdeckel bereitgestellt. Umkarton mit einer Flasche.
- Jeder Flasche wird eine Oralspritze aus Polypropylen mit Skalierungen für Milligramm Propranolol beigelegt.

Pharmazeutischer Unternehmer
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 LAVAUUR
FRANKREICH

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

oder

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

