

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, drank

## 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 4,28 mg propranolol hydrochloride equivalent aan 3,75 mg propranololbase. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie [rubriek 6.1](#).

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, kleurloze tot lichtgele drank met een fruitgeur.

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

De dosering wordt uitgedrukt in propranololbase.

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

De therapeutische dosis bedraagt 3 mg/kg/dag, die ook in 2 afzonderlijke doses van elk 1,5 mg/kg moet worden toegediend, één 's morgens en één in de late namiddag, met een tijdsinterval van minstens 9 uur tussen twee innamen. Het geneesmiddel moet tijdens of onmiddellijk na een voeding worden ingenomen.

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

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

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

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

#### Duur van de behandeling:

HEMANGIOL moet toegediend worden gedurende een periode van 6 maanden.

Het stoppen van de behandeling vereist geen geleidelijke dosisverlaging.

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

#### Speciale populaties

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

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

#### Kinderen jonger dan 1 jaar met een lever- of nierfunctiestoornis

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

#### Wijze van toediening

##### Voor oraal gebruik.

HEMANGIOL moet tijdens of onmiddellijk na een voeding gegeven worden om het risico op hypoglykemie te vermijden. Het moet rechtstreeks in de mond van het kind toegediend worden met behulp van een geïllustreerde doseerspuit voor orale toediening, gekalibreerd in mg propranololbase, die bij de fles met drank is meegeleverd (zie instructies voor gebruik in rubriek 3 van de bijsluiter).

De fles niet schudden vóór gebruik.

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

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

- Lage bloeddruk onder de volgende grenzen:

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

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Start van de behandeling

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

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

Bij een acute bronchopulmonale anomalie moet de behandeling uitgesteld worden.

##### Cardiovasculaire aandoeningen

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

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

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

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

##### Hypoglykemie

Propranolol voorkomt de respons van endogene catecholaminen om hypoglykemie te corrigeren. Het maskeert de adrenerge waarschuwingstekenen van hypoglykemie, in het bijzonder tachycardie, beven, angst en honger. Het kan hypoglykemie bij kinderen verergeren, in het bijzonder bij vasten, braken of overdosering.

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

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

Bij kinderen met diabetes moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden.

##### Ademhalingsstoornissen

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

### Hartfalen:

Sympathische stimulatie kan een vitale component zijn om de bloedsomloop te ondersteunen bij patiënten met congestief hartfalen en de inhibitie ervan met bètablokkers kan leiden tot ernstiger hartfalen.

### PHACE-syndroom

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

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

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

Er moet gespecialiseerd advies gevraagd worden.

### Borstvoeding:

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

### Lever- of nierfalen

Propranolol wordt gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden door de nieren. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik van propranolol niet aanbevolen in het geval van een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

### Overgevoeligheid

Bij patiënten die een ernstige anafylactische reactie kunnen krijgen van om het even welke oorzaak, vooral bij jodiumbevattende contrastmiddelen, kan een behandeling met een bètablokker de anafylactische reactie verergeren en resistentie tegen behandeling van de reactie met adrenaline in normale doses veroorzaken.

### Algemene anesthesie

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

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

### Hyperkaliëmie

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

### Psoriasis

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

- kinderen jonger dan 1 jaar die andere geneesmiddelen krijgen, in het bijzonder deze hieronder vermeld.

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

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

#### Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

##### *Bradycardie-inducerende calciumkanaalblokkers (diltiazem, verapamil, bepridil)*

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

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

#### Interacties die voorzichtigheid vereisen

##### Cardiovasculaire geneesmiddelen

###### *Antiaritmica*

- Propafenon heeft negatief-inotrope en bètablokkerende eigenschappen die toegevoegd kunnen worden aan deze van propranolol, ondanks een geruststellende studie bij volwassen vrijwilligers.
- Het metabolisme van propranolol is gedaald bij gelijktijdige toediening van kinidine, wat leidt tot een twee- of drievoudige stijging van de bloedconcentratie en een grotere mate van klinische bètablokkering.
- Amiodaron is een antiaritmicum met negatief-chronotrope eigenschappen die kunnen worden toegevoegd aan deze gezien met  $\beta$ -blokkers zoals propranolol. Er worden stoornissen in het automatisch functioneren en de geleiding verwacht vanwege de onderdrukking van compenserende sympathische mechanismen.
- Het metabolisme van intraveneus toegediende lidocaïne wordt geremd door gelijktijdige toediening van propranolol, wat leidt tot een concentratieverhoging van 25% van lidocaïne. Er werd toxiciteit door lidocaïne (neurologische en cardiale bijwerkingen) gemeld na gelijktijdige toediening van propranolol.

###### *Digitalisglycosiden*

Zowel digitalisglycosiden als bètablokkers vertragen de atrioventriculaire geleiding en verlagen de hartslag. Gelijktijdig gebruik kan het risico op bradycardie verhogen.

###### *Dihydropyridines*

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

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

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

## Niet-cardiovasculaire geneesmiddelen

### *Corticosteroiden*

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

### *Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen*

Er werd gemeld dat niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID'S) de antihypertensieve werking van bètablokkers afzwakken.

### *Geneesmiddelen die orthostatische hypotensie induceren*

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

### *Enzyminducerende geneesmiddelen*

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

### *Hypoglykemische middelen*

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

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

### *Hypolipemiërende geneesmiddelen*

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

### *Gehalogeneerde anesthetica*

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Niet relevant

### Borstvoeding

Moeders die borstvoeding geven: zie [rubriek 4.4](#) en [rubriek 4.5](#).

### Vruchtbaarheid

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

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

Niet relevant.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

### Tabel van bijwerkingen

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

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

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

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet gekend</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Bronchitis	Bronchiolitis		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust		
<b>Psychische stoornissen</b>	Slaapstoornissen	Agitatie Nachtmerries Prikkelbaarheid		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Somnolentie		Hypoglykemisch insult
<b>Hartaandoeningen</b>			AV-blok	Bradycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Perifere koude		Hypotensie Vasoconstrictie Fenomeen van Raynaud
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Bronchospasme		
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Diarree Braken	Obstipatie Abdominale pijn		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Erytheem	Urticaria Alopecia	
<b>Onderzoeken</b>		Bloeddruk verlaagd	Bloedglucose verlaagd Hartfrequentie verlaagd Neutropenie	Agranulocytose Hyperkaliëmie



### Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen.

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

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

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

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

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

Gelijktijdige behandeling met systemische corticosteroiden kan het risico op hypoglykemie verhogen (zie [rubriek 4.5](#)).

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

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

### Ondersteuning en behandeling:

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

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

#### Farmacodynamische effecten

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid bij pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Volwassenen

#### Absorptie en distributie:

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

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

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

#### Biotransformatie en eliminatie:

Propranolol wordt via drie primaire routes gemetaboliseerd: aromatische hydroxylering (hoofdzakelijk 4-hydroxylering), N-dealkylering gevolgd door verdere zijketenoxidatie en rechtstreekse glucuronidering. Het bijdragepercentage van deze routes tot het volledige metabolisme is respectievelijk 42%, 41% en 17%, maar met een aanzienlijke persoonlijke variabiliteit. De vier belangrijkste eindmetabolieten zijn propranololglucuronide, naftyloxymelkzuur, glucuronzuur en sulfaatconjugaten van 4-hydroxypropranolol. *In vitro*-studies duiden aan dat CYP2D6 (aromatische hydroxylering), CYP1A2 (ketenoxidatie) en in mindere mate CYP2C19 betrokken waren bij het metabolisme van propranolol.

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

### Pediatrische patiënten

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

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

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

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

Tijdens deze farmacokinetische studie waaraan kinderen jonger dan 1 jaar deelnamen met functiebedreigend hemangioom, hemangioom op bepaalde anatomische plaatsen die vaak blijvende

littkens of misvorming nalaten, groot hemangioom in het gezicht, kleiner hemangioom op blootliggende zones, ernstig geülcereerd hemangioom of gesteeld hemangioom, werd ook de werkzaamheid als een secundair evaluatiecriterium bestudeerd. De behandeling met propranolol resulteerde in een snelle verbetering (binnen 7-14 dagen) bij alle patiënten en na 3 maanden werd bij 36,4% van de patiënten verdwijning van het te behandelen hemangioom gezien.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Bij volwassen vrouwtjesratten is propranolol, in de uterus of intravaginaal toegediend, een krachtig anti-innestelingsmiddel in een dosis van  $\geq 4$  mg per dier, waarbij de effecten reversibel waren. Bij volwassen mannelijke ratten induceerde herhaalde toediening van propranolol in hoge doses ( $\geq 7,5$  mg/kg) histopathologische laesies van de testes, epididymis en zaadblaasjes, een daling van de beweeglijkheid van sperma, van de concentratie aan spermacellen, van de plasmaspiegel van testosteron en een significante toename in anomalieën van de spermakoppen en -staarten. Na het stoppen van de behandeling keerden de effecten gewoonlijk volledig om. Gelijkaardige resultaten werden verkregen na intratesticulaire toediening van propranolol en met behulp van *in vitro*-modellen. Niettemin werd in de studie, uitgevoerd op jonge dieren die behandeld werden gedurende de volledige ontwikkelingsperiode die overeenstemt met de babyjaren, de kinderjaren en de adolescentie, geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie [rubriek 4.6](#)).

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

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

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

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

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

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

Vóór opening: 3 jaar.

Na eerste opening: 2 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De fles in de oorspronkelijke doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

De fles en de spuit tussen elk gebruik in de kartonnen doos bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

Verpakkingsgrootte: 1.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

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

EU/1/14/919/001

## **9 DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2014

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

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

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

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

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

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

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

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)  
De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 8 maanden na de toekenning van de vergunning in.  
Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

### Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

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

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

#### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal een educatief pakket voor de voorgestelde indicatie verstrekken, bestemd voor alle zorgverleners die HEMANGIOL klaarmaken en aan kinderen zullen toedienen. Dit educatief pakket is bedoeld om de kennis over het mogelijke risico op hypotensie, bradycardie en bronchospasme na de inname van HEMANGIOL te verhogen en geeft advies over hoe dit risico gemonitord en onder controle gebracht kan worden.

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

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

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

- Informatie over de aandoeningen waarvoor HEMANGIOL niet mag worden gegeven
- Informatie over de correcte procedure voor de bereiding en de toediening van het product, met inbegrip van:
  - Instructies over hoe de oplossing met HEMANGIOL bereid moet worden
  - Advies over hoe de kinderen tijdens de behandeling gevoed moeten worden
  - Informatie over hoe verschijnselen van hypoglykemie tijdens de behandeling met HEMANGIOL opgespoord en behandeld moeten worden
  - Instructies over wanneer met de toediening van HEMANGIOL gestopt moet worden
- De noodzaak om te monitoren en contact op te nemen met de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg als de volgende klachten en verschijnselen optreden na de behandeling:
  - Voor bradycardie en hypotensie: vermoeidheid, koude, bleekheid, blauw gekleurde huid



en flauwvallen.

- Voor hypoglykemie: minder ernstige verschijnselen zoals bleekheid, vermoeidheid, zweten, beven, hartkloppingen, angst, honger, moeite met ontwaken; belangrijke symptomen zoals extreem slapen, moeite om een reactie te krijgen, weinig eten, daling van de lichaamstemperatuur, convulsies (stuipen), korte pauzes tijdens de ademhaling, bewustzijnsverlies.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

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

**KARTONNEN DOOS / FLESSEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**HEMANGIOL 3,75 mg/ml, drank**  
**Propranolol**

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**Drank.**  
120 ml.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

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

De fles niet schudden vóór gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

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

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles in de oorspronkelijke doos bewaren ter bescherming tegen licht.  
De fles en spuit tussen elk gebruik samen in de doos bewaren. Niet in de vriezer bewaren.

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

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

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE  
45 place Abel Gance  
F- 92100 Boulogne

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

EU/1/14/919/001

**13. BATCHNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

HEMANGIOL

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **HEMANGIOL 3,75 mg/ml, drank** Propranolol

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

## **1 Wat is HEMANGIOL en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

### **Wat is HEMANGIOL?**

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

### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

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

- de lokalisatie en/of de omvang van de laesies levens- of functiebedreigend is/zijn (kan/kunnen vitale organen of zintuigen, zoals het zicht of het gehoor, aantasten);
- het hemangioom geïlcereerd is (zweervorming heeft) en pijnlijk is en/of niet reageert op eenvoudige maatregelen voor wondverzorging;
- er risico is op blijvende littekens of ontsiering.

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

### **Wanneer mag u dit middel niet geven?**

Als uw kind:

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

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

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

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

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

##### **Risico op hypotensie en bradycardie (trage hartslag)**

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

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

##### **Risico op hypoglykemie**

Dit geneesmiddel kan de waarschuwingstekenen voor hypoglykemie (ook bekend als een laag bloedglucosegehalte of bloedsuiker) maskeren, vooral als de baby niet eet, braakt, of in geval van een overdosering. Deze verschijnselen kunnen de volgende zijn:

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



**Om het risico op hypoglykemie te vermijden, moet uw kind tijdens de behandeling regelmatig gevoed worden. Als uw kind niet eet, een andere ziekte krijgt of braakt, wordt u aangeraden om de dosis over te slaan. GEEF HEMANGIOL NIET AAN UW KIND TOT HET OPNIEUW CORRECT GEVOED WORDT.**

**Als uw kind verschijnselen van hypoglykemie vertoont terwijl het HEMANGIOL gebruikt, geef dan, indien mogelijk, een suikerhoudende vloeistof via de mond en neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis als de symptomen aanhouden.**

### **Risico op bronchospasme**

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

### **Risico op hyperkaliëmie**

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

### **Als uw kind een algemene narcose moet krijgen**

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

### **Als u uw kind borstvoeding geeft**

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

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

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

- Geneesmiddelen voor diabetes,
- Geneesmiddelen voor problemen met hart en bloedvaten, zoals onregelmatige hartslagen, pijn op de borst of angina, hoge bloeddruk, hartfalen,
- Geneesmiddelen om angst, somberheid en meer ernstige psychische gezondheidsproblemen en epilepsie te behandelen,
- Geneesmiddelen om tuberculose te behandelen,
- Geneesmiddelen om pijn en ontstekingen te behandelen,
- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de vetten in het bloed te verminderen,
- Geneesmiddelen die gebruikt worden voor anesthesie.

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

### **3 Hoe geeft u dit middel?**

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

Geef dit geneesmiddel altijd aan uw kind precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

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

#### **Dosis**

- De dosering is gebaseerd op het gewicht van uw baby.
- De startdosis is 1 mg/kg/dag, verdeeld over twee gelijke doses (0,5 mg/kg, eenmaal 's morgens en eenmaal in de late namiddag), met een tijdsinterval van minstens 9 uur tussen twee innamen.
- De aanbevolen dosis is 3 mg/kg/dag, verdeeld over twee gelijke doses van 1,5 mg/kg, die geleidelijk wordt bereikt door een wekelijkse verhoging onder medisch toezicht (1 mg/kg/dag gedurende de eerste week, dan 2 mg/kg/dag gedurende de tweede week en vervolgens 3 mg/kg/dag tot het einde van de behandeling).

#### **Hoe geeft u HEMANGIOL aan uw kind?**

- Het geneesmiddel moet tijdens of meteen na de voeding gegeven worden.
- De dosis moet altijd gemeten worden met behulp van de orale spuit die met de fles is meegeleverd.
- Geef HEMANGIOL rechtstreeks in de mond van uw kind met behulp van de doseerspuit voor orale toediening die met de fles meegeleverd wordt. Indien nodig, mag u het product mengen met een kleine hoeveelheid babymelk of appel- en/of sinaasappelsap dat aangepast is aan de leeftijd van uw kind en geef dit aan uw kind in een zuigfles. Meng het geneesmiddel niet met een volle fles melk of sap.

Voor kinderen tot 5 kg mag u de dosis mengen met één theelepel melk (ongeveer 5 ml). Voor kinderen die meer dan 5 kg wegen, mag de dosis gemengd worden met een eetlepel melk of vruchtensap (ongeveer 15 ml).

Gebruik het mengsel binnen 2 uur na bereiding.

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

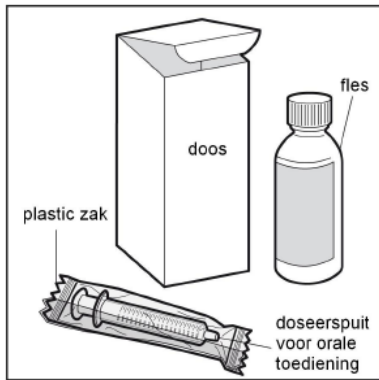
#### **Instructies voor gebruik:**

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

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

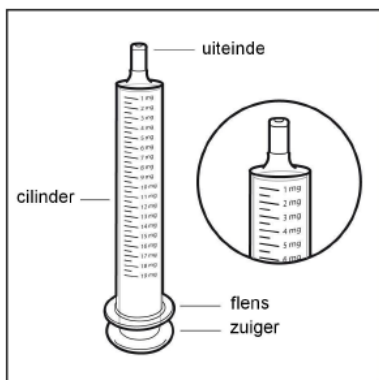
- De glazen fles bevat een drank van 120 ml propranolol
- De doseerspuit voor orale toediening (via de mond) met een schaalverdeling in milligrammen (mg) die bij dit geneesmiddel wordt geleverd.

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



- **Stap 2. Controleer de dosis**

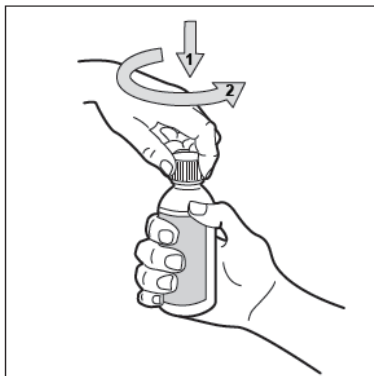
Controleer de dosis HEMANGIOL in milligram (mg) die uw arts heeft voorgeschreven. Lokaliseer dit getal op de doseerspuit voor orale toediening.



- **Stap 3. Open de fles**

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

De fles niet schudden vóór gebruik.

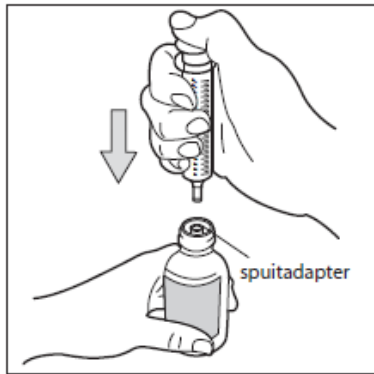


- **Stap 4. Breng de spuit in de fles**

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

Verwijder de spuitadapter niet uit de fleshals.

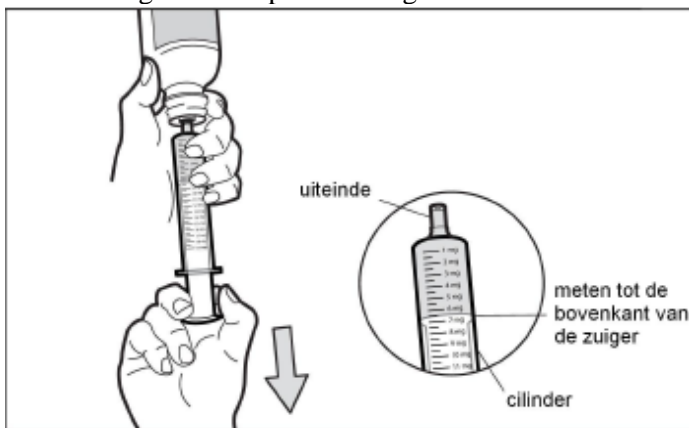
Gebruik enkel de doseerspuit voor orale toediening die met het geneesmiddel wordt geleverd om de dosis af te meten en toe te dienen. Gebruik geen lepel of een ander instrument om het geneesmiddel toe te dienen.



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

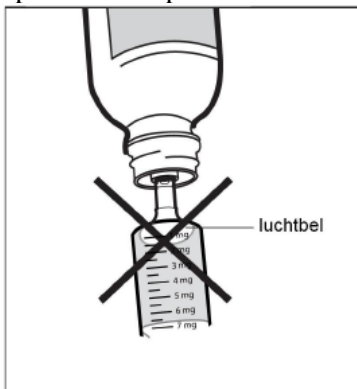
Als de doseerspuit voor orale toediening op zijn plaats is, draait u de fles ondersteboven.

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



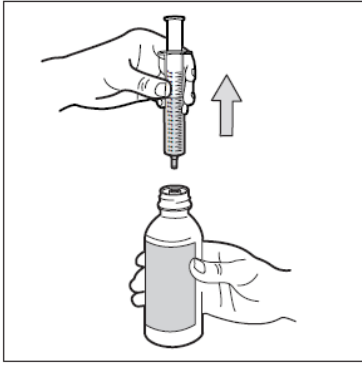
- **Stap 6: Controleer op luchtballen**

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



- **Stap 7. Verwijder de spuit**

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



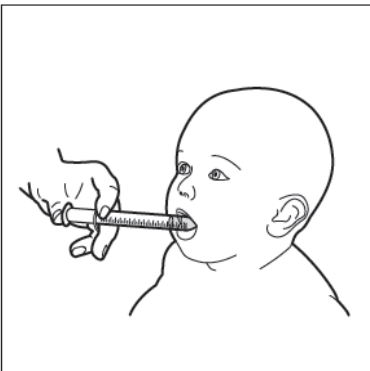
- **Stap 8. Sluit de fles.**

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



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

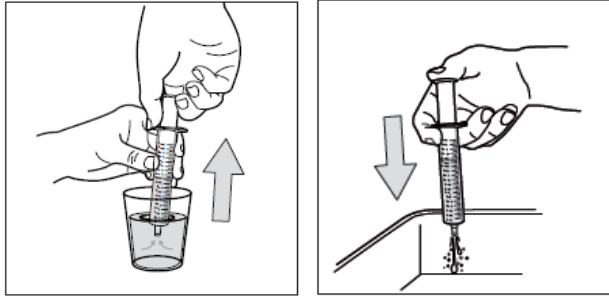
Breng de spuit in uw baby's mond en plaats hem tegen de binnenkant van de wang. Nu kunt u HEMANGIOL traag uit de spuit recht in de mond van uw baby spuiten. Leg het kind niet onmiddellijk neer na de toediening.



- **Stap 10: reinig de spuit.**

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

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



Gebruik geen zeep of een product op basis van alcohol voor het reinigen. Droog de buitenkant af. Doe de spuit niet in een steriliseerapparaat of in de vaatwasmachine. Bewaar de fles en de spuit tot het volgende gebruik samen in de doos op een veilige plaats buiten het zicht en het bereik van uw kind. Gooi de spuit weg als de fles leeg is.

### **Heeft u uw kind te veel van dit middel gegeven?**

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

### **Bent u vergeten uw kind dit middel te geven?**

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

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

HEMANGIOL mag op het einde van de behandeling in één keer worden gestopt.

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

## **4 Mogelijke bijwerkingen**

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

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

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

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

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

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

- Erytheem (roodheid van de huid),

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

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5 Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Het geneesmiddel mag niet in de vriezer worden bewaard. De fles in de oorspronkelijke doos bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaar de fles en de doseerspuit voor orale toediening tussen elk gebruik in de doos.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles.

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

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

**6 Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is propranolol. Elke ml bevat 4,28 mg propranololhydrochloride, wat overeenkomt met 3,75 mg propranolol.
- De andere stoffen in dit middel zijn hydroxyethylcellulose, natriumsacharine, aardbeienaroma (bevat propyleenglycol), vanillearoma (bevat propyleenglycol), citroenzuurmonohydraat, gezuiverd water.

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

- HEMANGIOL is een heldere, kleurloze tot lichtgele drank met een fruitgeur.

- Het wordt geleverd in een amberkleurige, glazen fles van 120 ml met een kindveilige schroefdop. Doos met 1 fles.
- Een doseerspuit voor orale toediening van polypropyleen met een schaalverdeling in milligrammen wordt met elke fles meegeleverd.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

**PIERRE FABRE DERMATOLOGIE**

45 Place Abel Gance  
92100 BOULOGNE  
FRANKRIJK

**Fabrikant**

**FARMEA**

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

Of

**PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION**

Site SIMAPHAC, Zone Industrielle de Chateaurenard  
45220 CHATEAURENARD  
FRANKRIJK

Of

**PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION**

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée  
45500 GIEN  
FRANKRIJK

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:**

**Andere informatiebronnen**

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