

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1 LEGEMIDLETS NAVN

HEMANGIOL 3,75 mg/ml mikstur

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 4,28 mg propranololhydroklorid tilsvarende 3,75 mg propranolol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml. oppløsning inneholder

Propylenlykol.....2,60 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Mikstur

Klar, fargeløs til svakt gul mikstur med fruktig lukt.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

HEMANGIOL er indisert for behandling av voksende infantile hemangiomer som krever systemisk behandling:

- Livstruende eller funksjonstruende hemangiom,
- Sår dannelse på hemangiom med smerter og/eller mangel på respons på enkel sårpleie,
- Hemangiom med fare for permanente arr eller vansiring.

Skal initieres hos spedbarn i alderen 5 uker til 5 måneder (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med HEMANGIOL skal gjøres av lege med kompetanse i diagnostikk, behandling og håndtering av infantilt hemangiom, i et kontrollert klinisk miljø der det er muligheter for håndtering av bivirkninger, inkludert bivirkninger som krever hastetiltak.

Dosering

Dosering er uttrykt som propranololbase.

Anbefalt startdose er 1 mg/kg/dag, som er delt i to separate doser på 0,5 mg/kg. Det anbefales å øke dosen opp til terapeutisk dose under medisinsk overvåkning som følger: 1 mg/kg/dag i 1 uke, deretter 2 mg/kg/dag i 1 uke og deretter 3 mg/kg/dag som vedlikeholdsdose.

Terapeutisk dose er 3 mg/kg/dag, som skal administreres i 2 separate doser på 1,5 mg/kg, én om morgenen og én sent på ettermiddagen, med et tidsintervall på minst 9 timer mellom to inntak.

HEMANGIOL skal gis under eller rett etter mating for å unngå risiko for hypoglykemi.

Dersom barnet ikke spiser nok eller kaster opp, anbefales det å hoppe over dosen.

Dersom barnet kaster opp en dose eller ikke tar hele dosen, skal ingen annen dose gis før neste dose.

Under titreringsfasen må hver doseøkning styres og overvåkes av lege på samme måte som administreringen av den første dosen. Etter titreringsfasen vil dosen justeres av legen i henhold til barnets vektendringer.

Klinisk oppfølging av barnets tilstand og justering av dosen må gjøres minst hver måned.

Behandlingens varighet:

HEMANGIOL bør administreres over en seks måneders periode.

Avbrytelse av behandlingen krever ikke en progressiv reduksjon av dosen.

Hos et mindretall av pasientene med tilbakefall av symptomer etter seponering av behandlingen, kan behandlingen gjenopptas under samme forhold med tilfredsstillende respons.

Pediatrisk populasjon

I mangel på informasjon om klinisk virkning og sikkerhetsdata, bør HEMANGIOL ikke brukes hos spedbarn under 5 uker. Det finnes ingen kliniske effektdata og sikkerhetsdata i de kliniske studiene som er utført med HEMANGIOL til å kunne anbefale initiering hos spedbarn og barn over 5 måneder.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

På grunn av manglende data anbefales ikke bruk av preparatet på barn med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

HEMANGIOL skal administreres direkte inn i barnets munn ved hjelp av den graderte måleprøyten, kalibrert i mg med propranolol, som leveres med flasken med oppløsningen (se bruksanvisning i avsnitt 3 i pakningsvedlegget).

Flasken skal ikke ristes før bruk.

Om nødvendig kan legemidlet fortynnes med en liten mengde babymelk eller alderstilpasset eple- og/eller appelsinjuice. Ikke tilsett legemidlet i en full flaske.

Blandingen kan gjøres med en full teskje (ca. 5 ml) melk for barn som veier opptil 5 kg, eller en full spiseskje (ca. 15 ml) melk eller fruktjuice for barn som veier mer enn 5 kg, tilsatt tåteflasken.

Blandingen bør brukes innen 2 timer.

HEMANGIOL og mat bør gis av samme person for å unngå risiko for hypoglykemi.

Dersom forskjellige personer er involvert, er det viktig med god kommunikasjon for å ivareta barnets sikkerhet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Premature barn der korrigert alder på 5 uker ikke er nådd (*korrigert alder blir beregnet ved å trekke antall uker prematuritet fra faktisk alder*)
- Barn som ammes, hvis moren behandles med legemidler som er kontraindisert med propranolol
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene oppført under pkt. 6.1
- Astma eller tidligere bronkospasme
- Andre- eller tredjegrads atrioventrikulært blokk
- Sykdom i sinusknuten (inkludert sinoatrialt blokk)
- Bradykardi under følgende grenser:

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

- Lavt blodtrykk under følgende grenser:

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

- Kardiogent sjokk

- Hjertesvikt ikke kontrollert av behandling
- Prinzmetal-angina
- Alvorlige perifere arterielle sirkulasjonsforstyrrelser (Raynauds fenomen)
- Spedbarn utsatt for hypoglykemi
- Feokromocytom

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Start av behandling

Før start av behandling med propranolol må det utføres screening for risiko forbundet med bruk av propranolol. Det må gjennomføres en analyse av medisinsk historikk og en full klinisk undersøkelse som omfatter puls, hjerte- og lungeauskultasjon.

Ved mistanke om kardiale abnormiteter må det henvises til spesialist før behandlingsstart for å fastslå eventuelle underliggende kontraindikasjoner.

Ved akutt bronkopulmonale abnormiteter, må behandlingen utsettes.

- Hypoglykemi

Propranolol forhindrer reaksjon fra endogene katekolaminer for å korrigere hypoglykemi. Det maskerer de adrenerge varselsymptomene på hypoglykemi, spesielt takykardi, skjelvninger, angst og sult. Det kan forverre hypoglykemi hos barn, spesielt i fasteperioder (f.eks. dårlig matlyst, infeksjon, oppkast), når glukosebehovet øker (kulde, stress, infeksjoner) eller ved overdose.

Hypoglykemiske episoder forbundet med inntak av propranolol kan skje i form av anfall og/eller koma. Hvis det forekommer kliniske tegn på hypoglykemi, er det nødvendig å få barnet til å drikke sukkerholdig væskeløsning og behandlingen må midlertidig seponeres. Barnet må overvåkes frem til symptomene forsvinner.

Forskrivere skal informere omsorgspersoner/foreldre om risikoen for alvorlig hypoglykemi. Denne risikoen er like uttalt gjennom hele behandlingsperioden, og skal vektlegge viktigheten av å følge doseringsanbefalingene (se pkt. 4.2).

Omsorgspersoner skal få veiledning om hvordan de skal kjenne igjen kliniske tegn på hypoglykemi, slik at de kan:

- behandle hypoglykemien umiddelbart for å forebygge livstruende situasjoner
- kontakte lege eller dra direkte til sykehuset
- avbryte behandlingen.

Hos barn med diabetes bør blodsuktermålinger gjøres hyppigere og overvåkes av en endokrinolog.

- Respirasjonsproblemer

Ved nedre luftveisinfeksjon forbundet med dyspné og tungpustethet, må behandlingen midlertidig seponeres. Administrasjon av beta2-agonister og inhalerte kortikosteroider er mulig. Readministrering av propranolol kan vurderes når barnet er fullstendig restituert, og ved gjentakelse bør behandlingen seponeres permanent.

Ved isolert tilfelle av bronkospasme må behandlingen opphøre permanent.

- Hjerte- og karsykdommer

Propranolol kan, på grunn av sin farmakologiske virkning, forårsake eller forverre bradykardi eller avvikende blodtrykk. Bradykardi bør diagnostiseres dersom hjerterefrekvensen synker med mer enn 30 spm fra grunnlinje. Bradykardi er definert under følgende grenser:

Alder	0–3 måneder	3–6 måneder	6–12 måneder
Hjerterefrekvens (slag/min)	100	90	80

Etter første inntak og etter hver doseøkning må det gjøres en klinisk overvåking av blodtrykk og hjertefrekvens minst hver time i minst 2 timer. Ved symptomatisk bradykardi eller bradykardi under 80 spm, må man umiddelbart rådføre seg med spesialist.

Ved alvorlig og/eller symptomatisk bradykardi eller hypotensjon som oppstår når som helst under behandling, må behandlingen avbrytes og det må søkes råd hos spesialist.

- Hjertesvikt:

Sympatisk stimulering kan være en viktig komponent som støtter sirkulasjonsfunksjonen hos pasienter med hjertesvikt, og hemming av betablokade kan utløse alvorligere svikt. Barn med hjertesvikt skal behandles av kardiolog.

- PHACE-syndrom

Det finnes kun svært begrensede sikkerhetsdata for propranolol hos pasienter med PHACE-syndrom. Propranolol kan øke risikoen for slag hos pasienter med PHACE-syndrom og med alvorlige cerebrovaskulære anomalier, ved å redusere blodtrykket og redusere blodgjennomstrømmingen i okkluderte, trange eller forsnevrede årer.

Spedbarn med kraftig infantilt hemangiom i ansiktet, undersøkes grundig for potensiell arteriopati forbundet med PHACE-syndrom, med magnetisk resonansangiografi av hodet og nakken, og hjerteavbildning for å inkludere aortabuene, før behandling med propranolol vurderes.

Søk råd fra spesialist.

- Amning:

Propranolol utskilles i morsmelken, så mødre som blir behandlet med propranolol og som ammer barnet sitt bør informere legen sin om dette.

- Lever- eller nyresvikt

Propranolol metaboliseres i leveren og utskilles via nyrene. I mangel av data for barn, anbefales propranolol ikke i tilfeller med nyre- eller leversvikt (se pkt. 4.2).

- Overfølsomhet

Hos pasienter med stor sannsynlighet for å oppleve alvorlige anafylaktiske reaksjoner, uavhengig av årsak, spesielt med jodholdige kontrastmidler, kan behandling med betablokkere føre til forverring av reaksjonen og resistens mot behandlingen med adrenalin ved normale doser. Hos barn med risiko for anafylaksi skal legemidlets nytte/risikoforhold evalueres.

- Anestesi

Betablokkere vil resultere i en demping av reflekstakykardi og økt risiko for hypotensjon. Det er nødvendig å varsle anestesilegen om at pasienten behandles med betablokkere.

Når en pasient skal gjennomgå et kirurgisk inngrep, må bruk av betablokkere seponeres minst 48 timer før inngrepet.

- Hyperkalemi

Hyperkalemi har blitt rapportert hos pasienter med hemangiom med stor sår dannelse. Elektrolytter bør overvåkes hos disse pasientene.

- Psoriasis

Det har blitt rapportert om forverring av sykdommen ved bruk av betablokkere hos pasienter som lider av psoriasis. Derfor bør behovet for behandling vurderes nøye.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si at det i praksis er «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 2,08 mg propylenglykol/kg/dag. Det skal utvises forsiktighet ved bruk hos spedbarn som er under 4 uker gamle, særlig hvis spedbarnet gis andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

Samtidig administrasjon med et substrat for alkoholdehydrogenase, som for eksempel etanol, kan forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av manglende spesifikke studier med barn, er interaksjonene med propranolol de som er kjent hos voksne. Ved kombinasjoner må man ta hensyn til de to følgende situasjonene (ikke gjensidig utelukkende):

- spedbarn som blir gitt andre legemidler, spesielt de som er nevnt nedenfor.
- spedbarn som ammes og som blir gitt andre legemidler, spesielt de som er nevnt nedenfor. I dette tilfellet bør man diskutere om det er nødvendig å stoppe ammingen.

En nøye klinisk observasjon av eventuell nedsatt toleranse av propranolol er anmodet.

Samtidig bruk anbefales ikke

Bradykardi-induserende kalsiumkanalblokkere (diltiazem, verapamil, bepridil)

Samtidig administrasjon med propranolol kan føre til endret automatikk (uttalt bradykardi, sinusarrest), sinoatriale og atrioventrikulære ledningsforstyrrelser, og økt risiko for ventrikulære arytmier (torsades de pointes) sammen med hjertesvikt.

Denne kombinasjonen må bare administreres under nøye klinisk overvåking og EKG-overvåking, særlig i starten av behandlingen.

Interaksjoner som krever forsiktighet ved bruk

Kardiovaskulære legemidler

Antiarytmika

- Propafenon har negativt inotrope og betablokkerende virkninger som kan komme i tillegg til virkningene av propranolol
- Metabolisme av propranolol reduseres ved samtidig administrering av kinidin, som fører til to-tre ganger økt konsentrasjon i blodet og større grad av klinisk betablokkade.
- Amiodaron er et antiarytmisk middel med negativt kronotrope virkninger som kan komme i tillegg til de observerte virkninger av β -blokkere, som propranolol. Automatisme og ledningsforstyrrelser er forventet som følge av undertrykkelse av sympatiske kompenserte mekanismer.
- Metabolisme av intravenøs lidokain hemmes ved samtidig administrering av propranolol, noe som resulterer i 25 % økning i konsentrasjonen av lidokain. Toksiske nivåer av lidokain (nevrologiske og kardiale bivirkninger) har blitt rapportert ved samtidig administrering av propranolol.

Digitalisglykosider

Både digitalisglykosider og betablokkere nedsetter atrioventrikulær overledning og reduserer hjertefrekvensen. Samtidig bruk kan øke risikoen for bradykardi. En kardiolog bør konsulteres.

Dihydropyridiner

Det må utvises forsiktighet når pasienter som får en betablokker administreres et dihydropyridin. Begge midler kan indusere hypotensjon og/eller hjertesvikt hos pasienter med delvis kontrollert hjertefunksjon, på grunn av andre inotrope effekter. Ledsagende bruk kan redusere reflekssympatisk respons ved overdreven distal vasodilatasjon.

Antihypertensiva ((ACE-hemmere, angiotensin II-reseptor-antagonister, diuretika, alfablokkere uansett indikasjon, sentraltvirkende antihypertensiva, reserpin, etc.)

Når det kombineres med betablokkere, kan blodtrykksreduserende medikamenter føre til eller øke hypotensjon eller forverre den, særlig ortostatisk. Med hensyn til *sentraltvirkende antihypertensiva*, kan betablokkere forverre rebound-hypertensjon etter plutselig seponering av klonidin, og propranolol bør stoppes flere dager før seponering av klonidin.

Ikke-kardiovaskulære legemidler

Kortikosteroider

Pasienter med infantilt hemangiom kan ha økt risiko hvis de har fått eller får samtidig behandling med kortikosteroider, ettersom binyrebarksuppresjon kan resultere i tap av regulatorisk kortisolrespons og øke risikoen for hypoglykemi. Dette gjelder også når barn ammes av mødre som behandles med kortikosteroider med høy dosering eller langvarig behandling (se pkt. 4.4 om hypoglykemi).

Legemidler som induserer ortostatisk hypotensjon

Legemidler som induserer postural hypotensjon (nitratderivater, type 5-fosfodiesteraseinhibitorer, trisykliske antidepressiva, antipsykotika, dopaminerge agonister, levodopa, amifostin, baklofen) kan ha additiv virkning sammen med betablokkere. En kardiolog bør konsulteres.

Enzyminduktorer

Blodnivået av propranolol kan reduseres ved samtidig administrering av enzyminduktorer, som rifampicin eller fenobarbital.

Antidiabetika

Alle betablokkere kan maskere visse symptomer på hypoglykemi: hjertebank og takykardi. Bruk av propranolol samtidig som hypoglykemisk behandling hos diabetespasienter bør gjøres med forsiktighet, ettersom det kan forlenge den hypoglykemiske responsen på insulin. I dette tilfellet må omsorgsperson informeres, og overvåking av blodsukkernivået må økes, særlig i starten av behandlingen.

Lipidsenkende legemidler

Samtidig administrasjon av kolestyramin eller kolestipol med propranolol resulterte i opptil 50% reduksjon i konsentrasjonen av propranolol.

Halogenerte anestesimidler

Disse kan hemme myokardets kontraktilitet og vaskulær kompenserende respons når det administreres med propranolol. Beta-stimulerende midler kan anvendes for å motvirke betablokaden.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Ikke relevant.

Amming:

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

Fertilitet:

Selv om noen reversible effekter på fertilitet er rapportert hos voksne hann- og hunnrotter som fikk høye doser propranolol, viste ikke studien utført på unge dyr noen innvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

I kliniske studier av voksende infantilt hemangiom, var de hyppigst rapporterte bivirkningene hos spedbarn som ble behandlet med HEMANGIOL søvnforstyrrelser (16,7 %), forverrede

luftveisinfeksjoner som bronkitt og bronkiolitt i forbindelse med hoste og feber, diaré (16,5 %) og oppkast (11,5 %).

Globalt omfattet de rapporterte bivirkningene i Compassionate use program (CUP) og i litteraturen hypoglykemi (og relaterte hendelser som hypoglykemiske anfall) og forverrede luftveisinfeksjoner med pustebesvær.

Tabell over bivirkninger

Tabellen nedenfor inneholder en oversikt over bivirkninger, rapportert uansett dose og behandlingsvarighet, i tre kliniske studier, som omfattet 435 pasienter som ble behandlet med HEMANGIOL i doser på 1 mg/kg/dag eller 3 mg/kg/dag, med en maksimal behandlingsvarighet på 6 måneder. Hyppigheten er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). På grunn av størrelsen på databasen for den kliniske studien, er kategoriene sjeldne og svært sjeldne ikke er representert. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Bronkitt	Bronkiolitt		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt		
Psykiatriske lidelser	Søvnforstyrrelser	Agitasjon og mareritt Irritabilitet		
Nevrologiske sykdommer		Søvnighet		Hypoglykemisk anfall
Hjertesykdommer			AV-blokk	Bradykardi
Karsykdommer		Perifer kulde		
Respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme		Hypotensjon Vaso-konstriksjon Raynauds fenomen
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast	Forstoppelse og magesmerter		
Hud- og underhudssykdommer		Erytem Bleiederematitt	Urtikaria Alopeci	Psoriasislignende dermatitt
Undersøkelser		Redusert blodtrykk	Redusert blodsukkernivå Redusert hjerterytme Neutropeni	Agranulocytose Hyperkalemi

Melding av mistenkte bivirkninger

Når det gjelder nedre luftveisinfeksjoner som bronkitt eller bronkiolitt, ble en forverring av symptomene (inkludert bronkospasme) observert hos pasienter som ble behandlet med HEMANGIOL som følge av bronkokonstriksjon fra propranolol. Disse virkningene førte sjelden til endelig seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Søvnforstyrrelser er forbundet med søvnløshet, dårlig søvnkvalitet og hypersomni. Andre sykdommer i sentralnervesystemet ble hovedsakelig observert i løpet av de tidlige stadiene av behandlingen.

Diaré ble hyppig rapportert, og var ikke alltid forbundet med smittsom gastrointestinal sykdom. Forekomsten av diaré synes å være doseavhengig mellom 1 og 3 mg/kg/dag. Ingen av tilfellene var av så alvorlig intensitet at det førte til seponering av behandlingen.

Kardiovaskulære hendelser som ble rapportert i kliniske studier var asymptomatiske. I sammenheng med kardiovaskulær overvåking over 4 timer i løpet av titreringen, ble det observert en nedgang i hjertefrekvensen (ca. 7 spm) og systolisk blodtrykk (mindre enn 3 mmHg) etter administrasjon av legemiddel. Ett tilfelle av andregrads atrioventrikulær hjertebløkk hos en pasient med underliggende ledningsforstyrrelser førte til endelig seponering av behandlingen. Isolerte tilfeller av symptomatisk bradykardi og hypotensjon er rapportert i litteraturen.

Reduksjon av blodsukkernivået observert i de kliniske studiene var asymptomatisk. Imidlertid ble det rapportert om hypoglykemi med relatert hypoglykemisk krampe under CUP-programmet og i litteraturen, spesielt i fasteperioden ved samtidig sykdom (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med systemiske kortikosteroider kan øke risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.5).

Hyperkalemi er rapportert i litteraturen hos noen få pasienter med hemangiom med store sårddannelser (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Toksisiteten av betablokkere er en forlengelse av deres terapeutiske virkning:

- Hjertesymptomer ved lett til moderat intoksikasjon er nedsatt hjerterytme og hypotensjon. Atrioventrikulær blokk, intraventrikulær ledningsforsinkelse og hjertesvikt kan oppstå ved mer alvorlig toksisitet.
- Det kan utvikles bronkospasme særlig hos pasienter med astma.
- Hypoglykemi kan utvikles og manifestasjoner av hypoglykemi (tremor, takykardi) kan maskeres av annen klinisk innvirkning fra betablokkertoksisitet.

Propranolol er svært fettløselig og kan krysse blod-hjernebarrieren og forårsake anfall.

Støtte og behandling:

Pasienten plasseres på hjertemonitor, og vitale tegn, mental status og blodglukose overvåkes. Intravenøs væske gis mot hypotensjon og atropin mot bradykardi. Deretter bør glukagon og katekolaminer vurderes hvis pasienten ikke reagerer som ønsket på intravenøs væske. Isoproterenol og aminofyllin kan brukes mot bronkospasme.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, ikke-selektive, ATC-kode: C07AA05

Virkningsmekanisme

Potensielle virkningsmekanismer av propranolol ved voksende infantilt hemangiom som beskrevet i litteraturen, kan omfatte ulike mekanismer som alle er nært relatert:

- en lokal hemodynamisk effekt (vasokonstriksjon som er en klassisk konsekvens av beta-adrenerg blokade og en reduksjon av perfusjon av infantilt hemangiom);
- antiangiogen effekt (reduksjon av karproliferasjon i endotelceller, reduksjon av neovaskularisering og dannelse av vaskulære tubuli, reduksjon av utskillelsen av matriks-metalloproteinase-9);
- apoptose-utløsende effekt på kapillære endotelceller;
- reduksjon av signalveier for både VEGF og bFGF og påfølgende angiogenese/spredning.

Farmakodynamiske effekter

Propranolol er en betablokker som er karakterisert ved tre farmakologiske egenskaper:

- ingen beta-1-blokkerende aktivitet i hjertet,
- antiarytmisk effekt,
- ingen partiell agonist-aktivitet (eller iboende sympatomimetisk aktivitet).

Klinisk effekt og sikkerhet i den pediatrike populasjonen

Effekten av propranolol hos spedbarn (i alderen 5 uker til 5 måneder ved oppstart av behandlingen) med voksende infantilt hemangiom som krever systemisk behandling, har blitt vist i en pivotal, randomisert, kontrollert, multisenter, multidose, adaptiv fase II/III-studie som hadde som mål å sammenligne fire regimer med propranolol (1 eller 3 mg/kg/dag i 3 eller 6 måneder) med placebo (dobbel blind).

Behandlingen ble gjennomført hos 456 personer (401 propranolol i dose på 1 eller 3 mg/kg/dag i 3 eller 6 måneder, 55 placebo), inkludert en titreringsfase over 3 uker. Pasienter (71,3 % jenter, 37 % i alderen 35-90 dager og 63 % i alderen 91-150 dager) viste et mål-hemangiom på hodet i 70 % og mesteparten av de infantile hemangiomene ble lokalisert (89 %).

Behandlingssuksess ble definert som en fullstendig eller nesten fullstendig oppløsning av mål-hemangiom, som ble evaluert ved en sentralisert, uavhengig vurdering av bilder i uke 24, uten prematur seponering av behandlingen.

Regimet 3 mg/kg/dag i løpet av 6 måneder (valgt på slutten av fase II-delen av studien) resulterte i 60,4 % suksess versus 3,6 % i placebogruppen (p-verdi < 0,0001). Undergrupper for alder (35-90 dager / 91-150 dager), kjønn og hemangiom-område (hode/kropp) viste ingen forskjeller i respons på propranolol. Det ble observert en forbedring av hemangiom etter 5 ukers behandling med propranolol hos 88 % av pasientene. 11,4 % av pasientene måtte behandles på nytt etter seponering av behandlingen.

Av etiske grunner knyttet til bruk av placebo, ble effekten hos pasienter med høy risiko for hemangiom ikke demonstrert. Dokumentasjon av effekten av propranolol hos pasienter med høy risiko for hemangiom er tilgjengelig både i litteraturen og i CUP-programmet utført med Hemangirol.

Basert på en retrospektiv studie trengte et mindretall av pasientene (12 %) ny start av systemisk behandling. Når behandlingen ble startet på nytt, ble det observert tilfredsstillende respons hos et stort flertall av pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voksne

Absorpsjon og distribusjon:

Propranolol absorberes nesten fullstendig etter oral administrasjon. Det gjennomgår imidlertid en omfattende første passasje-metabolisme i leveren, og i gjennomsnitt når bare ca. 25 % av propranololet den systemiske sirkulasjonen. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 1-4 timer etter en oral dose. Administrasjon av proteinrik mat øker biotilgjengeligheten av propranolol med ca. 50 % uten endring av tid til maksimal konsentrasjon.

Propranolol er et substrat for intestinal effluks-transportør P-glykoprotein (P-gp). Studier tyder imidlertid på at P-gp ikke er dosebegrensende for intestinal absorpsjon av propranolol i vanlige terapeutiske doser.

Omtrent 90 % av sirkulerende propranolol er bundet til plasmaproteiner (albumin og alfa-1-syre-glykoprotein). Distribusjonsvolumet av propranolol er ca. 4 L/kg. Propranolol krysser blod-hjernebarrieren og placenta, og utskilles i morsmelken.

Biotransformasjon og eliminasjon:

Propranolol metaboliseres gjennom tre primære ruter: aromatisk hydroksylering (hovedsakelig 4-hydroksylering), N-dealkylering etterfulgt av ytterligere sidekjede-oksydasjon, og direkte glukuronidering. Det prosentvise bidrag fra disse rutene til den totale metabolisering er henholdsvis 42 %, 41 % og 17 %, men med betydelige variasjoner mellom personer. De fire viktigste endelige metabolittene er propranolol-glukuronid, naftyloksi-melkesyre og -glukuronsyre, og sulfat-konjugater av 4-hydroksy-propranolol. *In vitro*-studier indikerer at CYP2D6 (aromatisk hydroksylering), CYP1A2 (kjedeoksidasjon) og i mindre grad CYP2C19, er involvert i propranolol-metabolismen.

Hos friske personer var det ingen forskjell mellom rask CYP2D6-metabolisme og langsom metabolisme med hensyn til oral clearance eller halveringstid.

Plasma-halveringstiden for propranolol strekker seg fra 3 til 6 timer. Mindre enn 1 % av en dose utskilles uforandret i urinen.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken ved gjentatt administrering av HEMANGIOL på 3 mg/kg/dag fordelt på 2 inntak har blitt undersøkt hos 19 spedbarn i alderen 35-150 dager i begynnelsen av behandlingen. Den farmakokinetiske evalueringen ble gjennomført ved steady-state, etter 1 eller 3 måneders behandling.

Propranolol ble raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon forekom vanligvis 2 timer etter administrasjon med en tilsvarende gjennomsnittlig verdi på rundt 79 ng/ml, uansett spedbarnets alder. Gjennomsnittlig tilsynelatende oral clearance var 2,71 L/time/kg hos spedbarn i alderen 65-120 dager og 3,27 L/t/kg hos spedbarn i alderen 181-240 dager. Etter korrigering av kroppsvekt var primære farmakokinetiske parametere for propranolol (som plasma-clearance) som ble observert hos spedbarn, tilsvarende som rapportert for voksne i litteraturen.

4-hydroksy-propranolol-metabolitten ble kvantifisert, og plasmaeksposeringen sto for mindre enn 7 % av modersubstans-eksponeringen.

I løpet av denne farmakokinetiske studien som omfattet spedbarn med funksjonstruende hemangiom, hemangiom på visse anatomiske steder som ofte etterlater permanente arr eller misdannelse, omfattende hemangiom i ansikt, mindre hemangiom i utsatte områder, hemangiom med alvorlig sårdannelse, pedunkulert hemangiom, ble effekten også studert som et sekundært evalueringskriterium. Behandling med propranolol resulterte i en rask forbedring (innen 7-14 dager) hos alle pasientene, og oppløsning av mål-hemangiom ble observert hos 36,4 % av pasientene etter tre måneder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter en akutt dosering til dyr betraktes propranolol som et legemiddel med moderat toksisitet, med oral LD50 på 600 mg/kg. De viktigste effektene rapportert etter gjentatt administrasjon av propranolol hos voksne og juvenile rotter, var en midlertidig reduksjon i kroppsvekt og vektøkning forbundet med

en midlertidig reduksjon i organvekt. Disse effektene var fullstendig reversible når behandlingen ble seponert.

I studier der mus og rotter ble behandlet med propranololhydroklorid i opptil 18 måneder i doser på opptil 150 mg/kg/dag, var det ingen bevis for medikamentrelatert tumorgenese. Selv om noen data var tvetydige kan det konkluderes med at propranolol er blottet for gentoksisk potensial, basert på *in vitro*- og *in vivo*-data.

Hos voksne hannrotter er propranolol som er administrert inn i livmoren eller ved intravaginal administrasjon, et kraftig antiimplantasjonsmiddel ved en dose på ≥ 4 mg per dyr, og effektene er reversible. Hos voksne hannrotter induerte gjentatt administrasjon av propranolol i høye doser ($\geq 7,5$ mg/kg) histopatologiske skader på testiklene, bitestikkel og sædblære, nedsatt spermotilitet, sædcellekonsentrasjon, plasmatestosteronnivå og betydelig økning av abnormiteter i spermhode og -hale. Effektene ble vanligvis helt reversert etter seponering av behandlingen. Lignende resultater ble oppnådd etter intratestikulær administrasjon av propranolol og bruk av *in vitro*-modeller. I studien gjennomført med juvenile dyr som ble behandlet i hele utviklingsperioden tilsvarende spedbarnsalder, barndom og oppvekst, ble det imidlertid ikke observert noen effekt på fertilitet hos verken hann- eller hunndyr (se pkt. 4.6).

De potensielle virkningene av propranolol på utviklingen til juvenile rotter ble evaluert etterfulgt av daglig oral administrasjon fra postnatal dag 4 (PND 4) til PND 21 i et dosenivå på 0, 10, 20 eller 40 mg/kg/dag. Dødelighet med ukjent og usannsynlig årsaksforhold til behandlingen ble observert ved 40 mg/kg/dag, noe som fører til en NOAEL på 20 mg/kg/dag for juvenil toksisitet.

I forhold til reproduktiv utvikling, vekst og nevrologisk utvikling var det ingen propranolol-relaterte effekter eller signifikante toksikologiske funn ved 40 mg/kg/dag, korrelert til sikkerhetsmarginer på 1,2 hos hunner og 2,9 hos hanner, basert på gjennomsnittlig propranolol-eksponering på PND 21.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Hydroksyetylcellulose
- Natriumsakkarin
- Jordbærsmak (inneholder propylenglykol)
- Vaniljesmak (inneholder propylenglykol)
- Sitronsyremonohydrat
- Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Før åpning: 36 måneder.

Etter første åpning: 2 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Flasken oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Oppbevar flasken og den orale sprøyten i ytteremballasjen mellom hver bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

120 ml løsning i en gul type III glassflaske med innlegg i lavtetthets polyetylen og barnesikker skrukork i polypropylen, utstyrt med en doseringssprøyte i polypropylen gradert i mg av propranolol-base.

Pakningsstørrelse: emballasje som inneholder 1 flaske og 1 oral sprøyte

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PIERRE FABE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrike

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/919/001

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23 april 2014

Dato for siste fornyelse: 15. januar 2019

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSAUTORISASJON

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Data list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for en veiledning for omsorgspersoner for den foreslåtte indikasjonen, distribuert av forskrivere og rettet mot alle omsorgspersoner som forventes å tilberede og administrere HEMANGIOL til barn. Denne veiledningen skal ha som mål å øke oppmerksomheten om viktige risikoer for hypoglykemi og bronkospasme etter administrering av HEMANGIOL, og å gi veiledning om hvordan disse risikoene skal overvåkes/håndteres.

Den skal også ha som mål å instruere omsorgspersoner om riktig ernæring for barn under behandling for å unngå risiko for alvorlig hypoglykemi.

Før lansering av veiledningen må innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med angjeldende nasjonal myndighet om veiledningens innhold og format, samt en kommunikasjonsplan.

Veiledningen må være tilgjengelig for distribusjon før den nye indikasjonen lanseres (behandling av voksende infantilt hemangiom) i medlemslandet.

Veiledningen for omsorgspersoner som behandler barn med HEMANGIOL, må omfatte følgende viktige sikkerhetslementer:

- Informasjon om risikoen for hypoglykemi, som er like uttalt gjennom hele behandlingsperioden.
- Informasjon om tilstander HEMANGIOL ikke skal brukes mot
- Informasjon om riktig prosedyre for produkttilberedning og administrering, inkludert:
 - Råd om hvilken ernæring barn bør få under behandling
 - Informasjon om hvordan man kan oppdage og håndtere tegn på hypoglykemi under behandling med HEMANGIOL
(tidlige symptomer som blekhet, tretthet, svette, skjelving, hjertebank, angst, sult, problemer med å våkne opp; alvorlige symptomer som å sove mer enn normalt, problemer med å få respons, dårlig matlyst, nedsatt kroppstemperatur, kramper, korte pustepauser, tap av bevissthet).
 - Informasjon om hvordan man kan oppdage og håndtere tegn på bronkospasme under behandling med HEMANGIOL: hoste assosiert med rask eller problematisk pusting, og/eller hvesing med eller uten blåfarget hud.
 - Instruksjoner om når administreringen av HEMANGIOL skal avbrytes, og om at helsepersonell skal kontaktes:
 - dersom det oppstår tegn og symptomer på hypoglykemi under behandling (gi barnet umiddelbart sukkerholdig drikke hvis det er ved bevissthet).
 - dersom det oppstår tegn og symptomer på bronkospasme.
 - dersom det oppdages infeksjonstilfeller eller andre situasjoner som øker glukosebehovet (kulde, stress), eller som gjør at pasienten ikke spiser (dårlig matlyst, infeksjon, oppkast).
 - Instruksjoner om hvordan oppløsningen med HEMANGIOL skal tilberedes.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE / FLASKER

1. LEGEMIDLETS NAVN

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, mikstur
propranolol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml oppløsning inneholder 4,28 mg propranololhydroklorid tilsvarende 3,75 mg propranolol .

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff med kjent effekt: propylenglykol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur.

1 flaske med 120 ml. og 1 oral sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

For bruk med oral sprøyte gradert i mg propranolol som følger med i esken.

Ikke bruk annet måleutstyr.

Ikke rist flasken før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

UTLØPSDATO

Etter åpning bør legemidlet brukes innen 2 måneder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevar flasken og den orale sprøyten i ytteremballasjen mellom hver bruk.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PIERRE FABE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/919/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

HEMANGIOL

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, mikstur propranolol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å gi dette legemidlet til barnet ditt. Det inneholder viktig informasjon.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns symptomer.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva HEMANGIOL er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får HEMANGIOL
3. Hvordan du gir HEMANGIOL
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer HEMANGIOL
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva HEMANGIOL er og hva det brukes mot

Hva HEMANGIOL er

Navnet på legemidlet er HEMANGIOL. Virkestoffet er propranolol. Propranolol tilhører en gruppe legemidler som kalles betablokkere.

Hva det brukes mot

Dette legemidlet brukes til å behandle en sykdom som kalles hemangiom. Et hemangiom er en samling av ekstra blodårer som har dannet en klump i eller under huden. Et hemangiom kan være overfladisk eller dypt. Overflaten til et hemangiom ser ofte ut som et jordbær.

Behandling med Hemangiol begynnes hos spedbarn i alderen 5 uker til 5 måneder, når:

- lokalisering og/eller utvidelse av lesjonene er livs- eller funksjonstruende (kan svekke vitale organer eller sanser som syn eller hørsel)
- hemangiomet er sårt (f.eks. sår på huden som ikke leger) og smertefullt, og/eller ikke responderer på enkel sårbehandling
- det er en risiko for permanente arr eller vansiring.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Hemangiol

Bruk ikke HEMANGIOL

dersom barnet ditt:

- er født for tidlig, og det ikke har nådd korrigeret alder på 5 uker (korrigeret alder er alderen et for tidlig født barn ville hatt dersom det hadde blitt født ved termin).
- er allergisk overfor propranolol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6). En allergisk reaksjon kan være et utslett, kløe eller kortpustethet.
- har astma eller tidligere har hatt pusteproblemer.

- har en langsom hjerterefrekvens som er unormalt for barnets alder. Konsulter lege dersom du er usikker.
- har en hjertelidelse (for eksempel forstyrret hjerterytme og hjertesvikt).
- har svært lavt blodtrykk.
- har sirkulasjonsproblemer som gjør tær og fingre numne og bleke.
- har tendens til lavt blodsukker.
- har høyt blodtrykk forårsaket av svulst på binyrene. Dette kalles "feokromocytom".

Hvis du ammer barnet ditt, og hvis du tar medisiner som ikke skal brukes med HEMANGIOL (se "Hvis du ammer barnet ditt" og "Andre legemidler og HEMANGIOL"), skal du **ikke gi** dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du gir barnet HEMANGIOL:

- Dersom barnet har problemer med lever eller nyrer. Dette legemidlet anbefales ikke ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- Dersom barnet noen gang har hatt en allergisk reaksjon, uavhengig av hva som forårsaket det (f.eks. legemiddel eller næringsmiddel). En allergisk reaksjon kan være et utslett, kløe eller kortpustethet.
- Dersom barnet har psoriasis (en tilstand i huden som medfører røde, tørre områder med fortykket hud), ettersom dette legemidlet i så fall kan forverre disse symptomene.
- Dersom barnet har diabetes: i så tilfelle bør barnets blodsukkernivå måles oftere.
- Dersom barnet har et PHACE-syndrom (en tilstand med både hemangiom og unormale blodkar, inkludert blodårer i hjernen), ettersom denne medisinen kan øke risikoen for hjerneslag.

Viktige tegn å være på vakt overfor etter at HEMANGIOL er gitt

Risiko for hypoglykemi

Dette legemidlet kan maskere tegn på hypoglykemi (kalles også lavt blodsukker). Det kan også forverre hypoglykemi hos barn, spesielt i fasteperioder (f.eks. ved dårlig matlyst, samtidig infeksjon, oppkast) eller ved økt glukosebehov (kulde, stress, ineksjoner) eller ved overdose. Disse tegnene kan være:

- Mindre alvorlige: blekhet, tretthet, svetting, skjelving, hjertebank, angst, sult, problemer med å våkne.
- Mer alvorlig: sover mer enn normalt, dårlig respons, dårlig suging, nedsatt kroppstemperatur, kramper (anfall), korte pustepauser, tap av bevissthet.

Risikoen for å utvikle hypoglykemi forblir uttalt gjennom hele behandlingsperioden.

For å unngå risiko for hypoglykemi, skal du gi HEMANGIOL under eller rett etter mating og unngå å gi siste dose tett opptil leggetid (se avsnitt 3). Barnet skal mates tilstrekkelig og jevnlig under behandlingen. Dersom barnet kaster opp, utvikler annen sykdom eller ikke spiser nok, anbefales det å hoppe over dosen. IKKE GI HEMANGIOL TIL BARNET DITT FØR DET TAR TIL SEG TILSTREKKELIG MED MAT.

Hvis barnet ditt viser tegn på hypoglykemi når det får HEMANGIOL, skal du abryte behandlingen og kontakte lege umiddelbart eller dra direkte til sykehuset. Dersom barnet er ved bevissthet, skal du gi det sukkerholdig væske å drikke.

Risiko for bronkospasme

Stopp behandlingen og kontakt lege umiddelbart hvis du etter å ha gitt HEMANGIOL til barnet ditt observerer følgende symptomer som tyder på bronkospasme (midlertidig innsnevring av bronkiene, som fører til pustevansker): hoste, rask pust eller pustevansker eller piping i brystet, blåfarget hud.

Avbryt behandlingen og kontakt lege umiddelbart dersom barnet har forkjølelseslignende symptomer assosiert med pustevansker og/eller hvesing mens det får HEMANGIOL.

Risiko for hypotensjon (lavt blodtrykk) og bradykardi (lav hjerterefrekvens/langsom puls)

HEMANGIOL kan redusere blodtrykket (hypotensjon) og hjerterefrekvensen (bradykardi). Derfor vil barnet holdes under nøye klinisk overvåking og måling av hjerterefrekvens i 2 timer etter første dose eller ved økning av dose. Deretter vil legen jevnlig undersøke barnet ditt under behandlingen.

Informér lege umiddelbart hvis barnet ditt viser tegn til utmattelse, kuldefølelse, blekhet, blåfarget hud, eller besvimelse mens det får HEMANGIOL.

Risiko for hyperkalemi

HEMANGIOL kan øke nivået av kalium i blodet (hyperkalemi). Ved hemangiom med stor sår dannelse, må kaliumnivået i barnets blod måles.

Om barnet ditt skal få generell bedøvelse/narkose

Fortell legen at barnet får HEMANGIOL. Dette er fordi barnet ditt kan få lavt blodtrykk hvis det gis visse typer bedøvelse samtidig som det tar dette legemidlet (se "Andre legemidler og HEMANGIOL"). Det kan hende at behandlingen med HEMANGIOL må stanses minst 48 timer før bedøvelsen.

Hvis du ammer barnet ditt

- Informer legen din før du gir dette legemidlet.
- Ikke gi dette legemidlet til barnet ditt dersom du bruker legemidler som ikke må brukes i kombinasjon med HEMANGIOL (se "Andre legemidler og HEMANGIOL").

Andre legemidler og HEMANGIOL

- Informer legen din, apotek eller sykepleier dersom du gir, nylig har gitt eller kan komme til å gi andre legemidler til barnet ditt. Dette er fordi HEMANGIOL kan endre måten andre legemidler virker, og enkelte legemidler kan ha en innvirkning på hvordan HEMANGIOL fungerer.
- Hvis du ammer barnet ditt, er det videre viktig at du informerer legen, apoteket eller sykepleieren om hvilke legemidler du selv tar, da disse kan gå over i morsmelken og påvirke behandlingen av barnet ditt. Legen vil gi deg råd om hvorvidt du må avbryte ammingen eller ikke.

Dersom du ammer, må spesielt lege eller apotek informeres om du eller barnet ditt får:

- legemidler mot diabetes,
- legemidler mot problemer med hjerte og blodårer, som ujevn hjerterytme, brystmerter eller angina, høyt blodtrykk, hjertesvikt,
- legemidler for behandling av angst og depresjon, samt mer alvorlige psykiske helseproblemer, og epilepsi
- legemidler for behandling av tuberkulose
- legemidler for behandling av smerter og betennelser,
- legemidler som brukes for å senke lipidnivået i blodet,
- legemidler som brukes for anestesi/bedøvelse,

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

HEMANGIOL inneholder natrium og propylenglykol

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si at det i praksis er «natriumfritt». Dette legemidlet inneholder 2,08 mg propylenglykol/kg/dag. Hvis ditt barn er under 4 uker, må du rådføre deg med lege eller apotek før du gir barnet dette legemidlet, særlig hvis barnet får andre medisiner som inneholder propylenglykol eller alkohol.

3. Hvordan du gir barnet ditt Hemangiol

Behandlingen av barnet ditt er startet av en lege som har ekspertise innen diagnose, behandling og håndtering av hemangiom hos barn.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må aldri selv endre dosen du gir til barnet ditt. Hver doseøkning eller dosejustering til babyens vekt må gjøres av legen din.

Dose

- Doseringen er basert på babyens vekt i henhold til skjemaet under: .
-

Uker (daglig dose)	Dose per inntak	Tidspunkt for inntak
Første uke (1 mg/kg/dag)	0,5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • én dose om morgenen • én dosesent på ettermiddagen • tidsintervall på minst 9 timer mellom to inntak
Andre uke (2 mg/kg/dag)	1 mg/kg	
Tredje og påfølgende uker (3 mg/kg/dag)	1,5 mg/kg	

Om nødvendig kan legemidlet blandes med en liten mengde morsmelk eller alderstilpasset eple- og/eller appelsinjuice. Ikke tilsett legemidlet når flasken er full.

For barn som veier opptil 5 kg kan du blande dosen med én full teskje melk (ca. 5 ml). For barn som veier mer enn 5 kg kan dosen blandes med en full spiseskje melk eller fruktjuice (ca. 15 ml).

Bruk blandingen innen 2 timer.

Hvordan gi HEMANGIOL til barnet ditt

- Hemangiol er til oral bruk
- Legemidlet skal gis under eller rett etter mating.
- Dosen må alltid måles ved hjelp av målesprøyten som følger med flasken.
- Gi HEMANGIOL direkte i barnets munn med målesprøyten som følger med flasken.
- Mat barnet regelmessig for å unngå langvarig faste.
- Dersom barnet kaster opp eller ikke spiser, anbefales det å hoppe over dosen.
- Dersom barnet spytter ut en dose eller hvis du er usikker på om det fikk i seg hele dosen, skal du ikke gi en ny dose, men vente til neste planlagte dose.
- HEMANGIOL og mat må gis av den samme personen for å unngå hypoglykemi. Hvis flere personer er involvert, er det viktig med god kommunikasjon for å ivareta sikkerheten til barnet ditt.

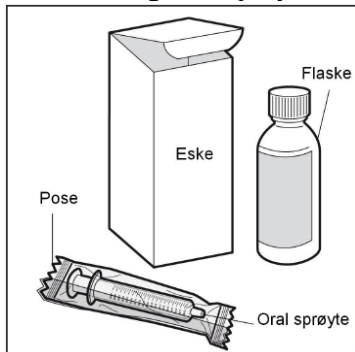
Bruksanvisning:

• **Trinn 1: Ta ut innholdet fra esken**

Esken inneholder følgende elementer som du vil trenge for å bruke legemidlet:

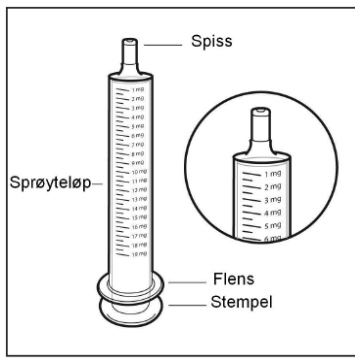
- Glassflasken med 120 ml propranolol-mikstur

- Målesprøyten gradert i mg, som følger med dette legemidlet
Ta flasken og målesprøyten ut av esken, og ta målesprøyten ut av plastposen.



- **Trinn 2: Sjekk dosen**

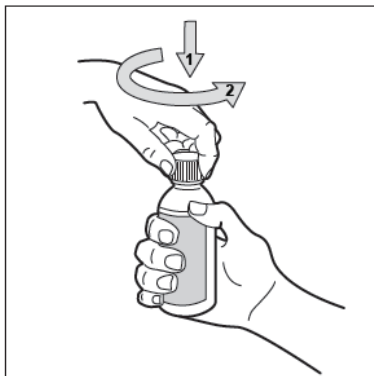
Sjekk HEMANGIOL-dosen i milligram (mg) som legen har foreskrevet. Finn dette tallet på målesprøyten.



- **Trinn 3: Åpne flasken**

Flasken har kork med barnesikring. For å åpne flasken: press ned plastkorken mens du skrur den mot klokken (mot venstre).

Ikke rist flasken før bruk.

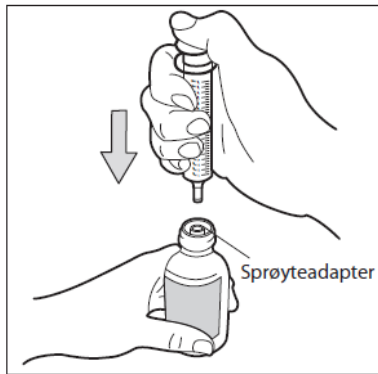


- **Trinn 4: Sett inn målesprøyten**

Sett tuppen av målesprøyten inn i flasken mens den står oppreist, og skyv stempelet helt ned.

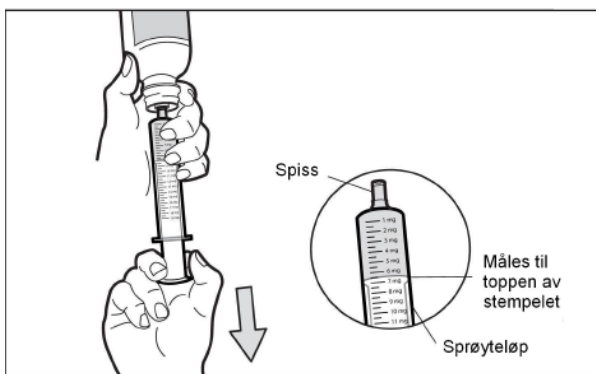
Ikke ta ut sprøyteadapteret fra flaskehalsen.

Bruk bare målesprøyten som følger med legemidlet, til å måle opp og gi dosen. Ikke bruk en skje eller annet doseringsutstyr.



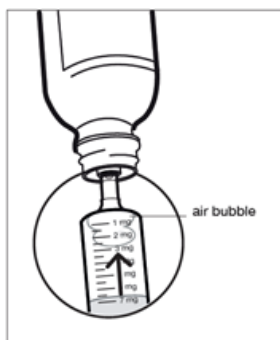
- **Trinn 5: Trekk ut dosen**

Snu flasken opp ned med målesprøyten i.
Trekk stempelet på målesprøyten opp til ønsket antall mg.



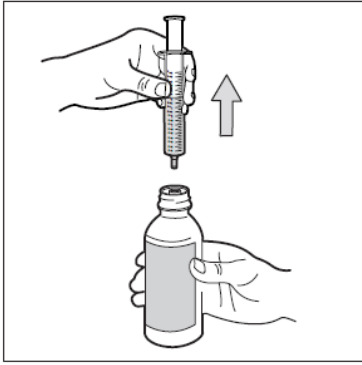
- **Trinn 6: Se etter luftbobler**

Hvis du oppdager luftbobler i målesprøyten, trekker du stempelet tilbake akkurat nok til å presse ut store luftbobler, og deretter justerer du til dosen som legen har foreskrevet.



- **Trinn 7: Ta ut målesprøyten**

Sett flasken oppreist og fjern hele målesprøyten fra flasken. Vær forsiktig så du ikke skyver på stempelet når du gjør dette.



- **Trinn 8: Lukk flasken.**

Sett på korken ved å skru den med klokken (mot høyre).

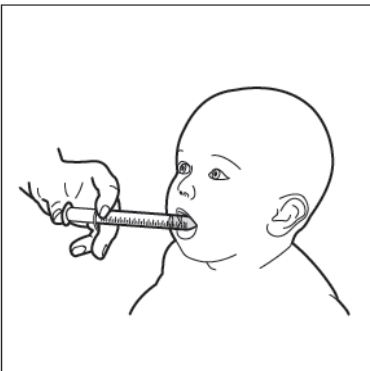


- **Trinn 9: Gi HEMANGIOL til barnet ditt**

Sett inn målesprøyten i babyens munn og plasser den mot innsiden av kinnet.

Nå kan du sakte sprøyte HEMANGIOL fra målesprøyten direkte inn i babyens munn.

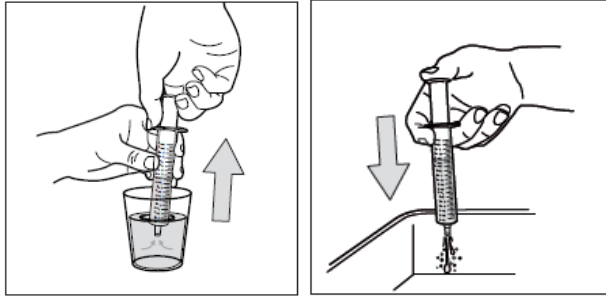
Ikke legg barnet ned umiddelbart etter at det har fått dosen.



- **Trinn 10: Rengjør målesprøyten.**

Ikke ta sprøyten fra hverandre. Skyll den tomme målesprøyten etter hver bruk i et glass med rent vann:

- 1 - Ta et glass rent vann.
- 2 - Trekk ut stempelet slik at målesprøyten fylles med vann.
- 3 - Kast vannet i vasken.
- 4 - Gjenta dette tre ganger.



Ikke bruk såpe- eller alkoholbaserte produkter til å rengjøre målesprøyten. Tørk av målesprøyten. Ikke legg målesprøyten i sterilisator eller oppvaskmaskin. Oppbevar flasken og målesprøyten sammen i esken til neste bruk på et trygt sted hvor barnet ikke har tilgang. Kast målesprøyten når flasken er tom.

Hvis du gir barnet ditt mer HEMANGIOL enn foreskrevet

Hvis du har gitt barnet ditt mer HEMANGIOL enn det skal ha, må du ta kontakt med lege umiddelbart.

Hvis du glemmer å gi HEMANGIOL til barnet ditt

Hopp over den glemte dosen. Du må ikke gi en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose. Fortsett behandlingen i henhold til vanlige intervaller: én dose om morgenen og én om ettermiddagen.

Hvis du slutter å gi HEMANGIOL til barnet ditt

Behandling med HEMANGIOL kan stoppes brått når behandlingen skal avsluttes, etter avgjørelse av lege.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Man bør være oppmerksom på varselsignaler om mulige bivirkninger som lavt blodtrykk, lav hjertefrekvens, lavt blodsukkernivå og bronkospasme (pustevansker) etter bruk av HEMANGIOL. Se pkt. 2 i dette pakningsvedlegget.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Bronkitt (betennelse i bronkiene),
- Søvnforstyrrelser (søvnløshet, dårlig søvnkvalitet og vanskeligheter med å våkne),
- Diaré og oppkast.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Bronkospasme (pustevansker),
- Bronkiolitt (betennelse i de små bronkiene med pustebevis og piping i brystet, i forbindelse med hoste og feber),
- Redusert blodtrykk.
- Redusert appetitt,
- Uro, mareritt, irritabilitet,
- Søvnighet,
- Kalde hender og føtter,

- Forstoppelse, magesmerter,
- Erytem (rødhet i huden),
- Bleieutslett.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hjerleteledningsforstyrrelser eller forstyrret hjerterytme (langsomme eller ujevne hjerteslag),
- Urtikaria (allergisk reaksjon i huden), alopesi (hårtap),
- Redusert blodsukkernivå,
- Reduksjon i antallet hvite blodceller.

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Kramper (anfall) knyttet til hypoglykemi (unormalt lavt blodsukkernivå),
- Bradykardi (unormalt lav puls),
- Lavt blodtrykk
- Svært lavt nivå av hvite blodceller som bekjemper infeksjon
- Sirkulasjonsproblemer som gjør tær og fingre numne og bleke.
- Forhøyet nivå av kalium i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale rapporteringssystemet](#) som er beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hemangiol

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Flasken oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevar flasken og målesprøyten i ytteremballasjen mellom hver bruk. Legemidlet må ikke fryses.

Etter åpning skal legemidlet brukes innen 2 måneder.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av HEMANGIOL

- Virkestoffet er propranolol. Hver ml inneholder 4,28 mg propranololhydroklorid tilsvarende 3,75 mg propranolol.
- De andre innholdsstoffene er hydroksyetylcellulose, natriumsakkarin, jordbærsmak (inneholder propylenglykol), vaniljesmak (inneholder propylenglykol), sitronsyremonohydrat, rensset vann. Se avsnitt 2 under «HEMANGIOL inneholder natrium og propylenglykol» for ytterligere informasjon.

Hvordan HEMANGIOL ser ut og innholdet i pakningen

- HEMANGIOL er en klar, fargeløs til svakt gul mikstur med en fruktig aroma.

- Det leveres i en 120 ml glassflaske med skrukork med barnesikring. Eske med 1 flaske.
- En målesprøyte i polypropylens, gradert i mg propranolol, følger med hver flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous
81500 LAVAUUR
FRANKRIKE

Tilvirker

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

eller

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
FRANKRIKE

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>