

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1	ml	Lösung	enthält
Propylenglycol			2,60 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

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

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Lebensbedrohendes oder funktionsbeeinträchtigendes Hämangiom
 - Ulzeriertes Hämangiom, das Schmerzen verursacht und/ oder nicht auf einfache Wundpflegemaßnahmen anspricht
 - Hämangiom, bei dem die Gefahr von bleibenden Narben oder Entstellung besteht
- Die Therapie wird bei Säuglingen zwischen 5 Wochen und 5 Monaten begonnen (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosierung ist als Propranolol (Base) angegeben.

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

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

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

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

Dauer der Behandlung:

HEMANGIOL ist über einen Zeitraum von 6 Monaten anzuwenden.

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

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

Pädiatrische Patientengruppen

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

Säuglinge mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Flasche sollte vor der Anwendung nicht geschüttelt werden.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

- Niedriger Blutdruck unterhalb folgender Grenzwerte:

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Therapiebeginn

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

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

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

- Hypoglykämie

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

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

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

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

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

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

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

- Erkrankungen der Atemwege

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

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

- Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

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

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

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

- Herzinsuffizienz:

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

- PHACE-Syndrom

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

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

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

Der Rat eines Spezialisten ist einzuholen.

- Stillzeit

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

- Leber- oder Nierenversagen

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

- Überempfindlichkeit

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

- Vollnarkose

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

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

- Hyperkaliämie

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

- Psoriasis

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung

Bradykardie-induzierende Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil, Bepridil)

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

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

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung erfordern

Kardiovaskuläre Arzneimittel

Antiarrhythmika

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

Digitalisglykoside

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

Dihydropyridine

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

Blutdrucksenkende Mittel (ACE-Hemmer, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Alpha-Blocker, gleich welcher Indikation, zentral wirksame blutdrucksenkende Mittel, Reserpin usw.)

In Kombination mit Betarezeptorenblockern können Blutdruck senkende Arzneimittel Hypotonie, insbesondere orthostatische Hypotonie hervorrufen oder verstärken. Hinsichtlich *zentral wirksamer blutdrucksenkender Mittel* können Betarezeptorenblocker, die nach einem abrupten Absetzen von Clonidin möglicherweise auftretende Rebound-Hypertonie verstärken. Propranolol muss mehrere Tage vor Beendigung der Behandlung mit Clonidin abgesetzt werden.

Nicht-kardiovaskuläre Arzneimittel

Kortikosteroide

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

Orthostatische Hypotonie-induzierende Arzneimittel

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

Enzyminduktoren

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

Hypoglykämische Wirkstoffe

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

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

Lipidsenkende Arzneimittel

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

Inhalationsnarkotika

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nicht relevant.

Stillzeit

Stillende Mütter: siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5.

Fertilität

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

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

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist wichtig, um weitere Informationen zur kontinuierlichen Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zusammenzutragen. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung ist über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

Unterstützende Maßnahmen und Behandlung:

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

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Resorption und Verteilung:

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

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

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

Biotransformation und Elimination:

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: 2 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

Flasche und Oralspritze nach jeder Anwendung in dem Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: Packung mit 1 Flasche und 1 Oralspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8 ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/919/001

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23 April 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Januar 2019

10 STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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