

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемангиол, 3,75 мг/мл, раствор для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пропранолола гидрохлорид.

Каждый мл раствора содержит 3,75 мг пропранолола (в виде пропранолола гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для приема внутрь.

Прозрачный, от бесцветного до желтоватого цвета раствор с фруктовым запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан детям в возрасте от 5 недель до 5 месяцев на день начала лечения.

Пролиферирующая инфантильная гемангиома, требующая системной терапии:

- гемангиома, представляющая угрозу для жизни или оказывающая отрицательное влияние на функционирование систем организма;
- язвенная гемангиома, характеризующаяся болью и/или отсутствием реакции на предшествующие мероприятия по лечению изъязвления;
- гемангиома с потенциальным риском возникновения стойких рубцов или деформаций.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Гемангиол должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения инфантильной гемангиомы.

Лечение должно проводиться в контролируемых клинических условиях, при которых доступны необходимые средства для оказания помощи пациенту в случае возникновения нежелательных реакций.

Изменение дозы или количества вводимого препарата должно производиться врачом, непосредственно осуществляющим ведение пациента.

Клинический контроль состояния ребенка и коррекцию дозы препарата Гемангиол следует проводить не реже одного раза в месяц.

Режим дозирования

Дозы указаны в пересчете на пропранолол основание.

Рекомендованная стартовая доза составляет 1 мг/кг в день, разделенный на 2 приема по 0,5 мг/кг.

Рекомендуется увеличивать количество препарата до терапевтической дозы под наблюдением врача следующим образом: 1 мг/кг в день на протяжении одной недели, 2 мг/кг в день в течение следующей недели и далее 3 мг/кг в день в качестве поддерживающей дозы.

Терапевтическая доза составляет 3 мг/кг в день, разделенные на 2 приема – по 1,5 мг/кг утром и во второй половине дня.

Интервал между двумя приемами должен составлять как минимум 9 часов.

Лекарство рекомендуется принимать во время кормления ребенка или сразу после него, чтобы избежать риск гипогликемии.

Если ребенок не ест или у него рвота, нужно пропустить прием препарата.

В случае, если ребенок срыгивает дозу или не принимает полную дозу лекарственного препарата, не следует повторно давать дозу препарата до следующего запланированного приема.

Продолжительность лечения

Лекарственный препарат Гемангиол рекомендуется принимать в течение 6 месяцев.

Прекращение лечения не требует постепенного снижения дозы.

У пациентов с рецидивом симптомов после прекращения применения препарата лечение может быть возобновлено в тех же условиях с удовлетворительным ответом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с отсутствием данных не рекомендуется применение препарата Гемангиол у детей с нарушениями функции почек (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

В связи с отсутствием данных не рекомендуется применение препарата Гемангиол у детей с нарушениями функции печени (см. раздел 4.4).

Дети

Дети в возрасте до 5 недель: безопасность и эффективность препарата Гемангиол у детей в возрасте до 5 недель не установлены, данные отсутствуют. Гемангиол не следует назначать младенцам младше 5 недель.

Дети в возрасте старше 5 месяцев на день начала лечения: нет данных об эффективности и безопасности, полученных в ходе клинических испытаний препарата Гемангиол, чтобы рекомендовать начало лечения препаратом Гемангиол детей в возрасте старше 5 месяцев.

Способ применения

Для приема внутрь.

Лекарственный препарат Гемангиол следует вводить непосредственно в рот ребенка с помощью градуированного орального шприца, откалиброванного в мг пропранолола основания, шприц прилагается в комплекте с препаратом (см. инструкции по применению в разделе 3 листка-вкладыша).

Не встряхивать флакон перед применением препарата.

При необходимости можно смешать лекарственный препарат Гемангиол с небольшим количеством детского молока (грудного молока или молочной смеси) или адаптированного по возрасту яблочного и/или апельсинового сока. Смешивание можно сделать в детской бутылочке с одной чайной ложкой (приблизительно 5 мл) молока для детей весом до 5 кг или с одной столовой ложкой (приблизительно 15 мл) молока или фруктового сока для детей весом более 5 кг. Лекарство не следует смешивать в полностью заполненной бутылочке. Смесь следует использовать в течение 2 часов после приготовления.

Во избежание риска гипогликемии кормление ребенка и введение препарата Гемангиол должен выполнять один человек. Если в эти процессы вовлечены разные люди, для обеспечения безопасности ребенка крайне важно наладить хорошее взаимодействие между ними.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- скорректированный возраст недоношенного ребенка менее 5 недель на день начала лечения (скорректированный возраст — разница между фактическим возрастом ребенка и сроком, на который ребенок недоношен);
- дети на грудном вскармливании в случае, если кормящая мать принимает лекарственные препараты, противопоказанные для совместного применения с пропранололом;
- бронхиальная астма, бронхоспазм в анамнезе;
- атриовентрикулярная блокада II–III степени;
- синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную (синоatriальную) блокаду;
- урежение частоты сердечных сокращений ниже следующих пределов:

Возраст	0–3 месяцев	3–6 месяцев	6–12 месяцев
Сердечный ритм (уд/мин)	100	90	80

- снижение артериального давления ниже следующих пределов:

Возраст	0–3 месяцев	3–6 месяцев	6–12 месяцев
Артериальное давление (мм рт. ст.)	65/45	70/50	80/55

- кардиогенный шок;
- неконтролируемая сердечная недостаточность;
- стенокардия Принцметала;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения (болезнь Рейно);
- предрасположенность к гипогликемии;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат Гемангиол у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, респираторными заболеваниями, псориазом, РНАСЕ-синдромом, гиперкалиемией, а также у пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе.

Начало лечения

Перед началом терапии пропранололом следует выявить потенциальные риски, связанные с его применением. Необходимо изучить анамнез, провести клиническое обследование пациента, включая измерение частоты сердечных сокращений, аускультацию сердца и легких.

При подозрении на патологию сердечной деятельности необходимо проконсультироваться со специалистом до начала применения препарата, чтобы выявить возможные противопоказания.

В случае острого заболевания дыхательных путей следует отложить начало применения препарата до полного выздоровления ребенка.

Гипогликемия

Пропранолол, угнетая регулирующее действие эндогенных катехоламинов, маскирует адренергические симптомы гипогликемии, в частности тахикардию, тремор, ощущение беспокойства, чувство голода.

Усугубление гипогликемии возможно при передозировке, при отказе ребенка от кормления, при рвоте, при приеме препарата натошак.

Признаки гипогликемии:

вторичные - бледность, усталость, повышенное потоотделение, дрожь, учащенное сердцебиение, тревожность, чувство голода, сложности с пробуждением;

первичные - чрезмерная сонливость, замедление реакций, плохой аппетит, пониженная температура тела, судороги, короткие паузы при дыхании, потеря сознания; в исключительных случаях гипогликемия может привести к коме.

Для снижения риска развития гипогликемии необходимо регулярно кормить ребенка. Кормление ребенка и введение препарата должен осуществлять один человек. Если кормление ребенка и введение препарата осуществляется разными людьми, то необходимо обеспечить взаимодействие между ними для обеспечения безопасности ребенка и снижения риска гипогликемии.

При появлении клинических признаков гипогликемии ребенку следует дать сахаросодержащий раствор и временно прекратить прием препарата до нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Ребенок должен находиться под пристальным наблюдением до исчезновения симптомов гипогликемии. Если гипогликемия не проходит, необходима консультация специалиста.

У детей с сахарным диабетом контроль концентрации глюкозы в крови должен быть более частым, необходимы регулярные консультации эндокринолога.

Респираторные заболевания

Следует приостановить применение препарата Гемангиол при инфекции нижних дыхательных путей, сопровождаемой затрудненным стерторозным (с

характерным шумом стеноза) дыханием. Допускается назначение бета2-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов. Возобновление приема препарата Гемангиол возможно только после полного выздоровления пациента.

В случае повторной инфекции, а также в случае изолированного бронхоспазма применение препарата Гемангиол должно быть полностью отменено.

Сердечно-сосудистые заболевания

Пропранолол в силу своего фармакологического действия может вызвать или усугубить брадикардию или нарушения артериального давления.

Брадикардия соответствует урежению частоты сердечных сокращений ниже следующих пределов:

Возраст (месяцев)	0-3	3-6	6-12
Сердечный ритм (уд/мин)	100	90	80

После первого приема препарата и после каждого увеличения дозы следует проводить клинический мониторинг, включая измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, не реже одного раза в час в течение не менее 2 часов.

В случае симптоматической брадикардии или брадикардии менее 80 ударов в минуту необходимо немедленно обратиться к специалисту.

В случае серьезной и/или симптоматической брадикардии или гипотензии, появившихся в период лечения препаратом Гемангиол, следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Следует проинформировать лечащего врача при появлении у ребенка следующих симптомов: слабость, озноб, бледность или синюшный оттенок кожи, обморок.

Сердечная недостаточность

Стимуляция симпатической нервной системы может являться ключевым компонентом, поддерживающим функцию кровообращения у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью, а ее подавление бета-адреноблокаторами может привести к усугублению сердечной недостаточности.

У детей с сердечной недостаточностью лечение препаратом Гемангиол должно осуществляться под контролем кардиолога.

РНАСЕ-синдром (включает сегментарные гемангиомы лица и шеи, врожденные пороки сердца, экстра- и интракраниальные аномалии артерий, аномалии задней черепной ямки, патологии глаз)

Доступно ограниченное количество данных относительно применения пропранолола в случаях РНАСЕ-синдрома.

Пропранолол может повысить риск ишемического инсульта при РНАСЕ-синдроме у пациентов с тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения вследствие эпизодов снижения артериального давления и снижения кровотока в стенозированных и облитерированных сосудах.

Перед рассмотрением возможности терапии пропранололом детей с большой гемангиомой лица обязательно следует исключить ангиопатию, ассоциированную с РНАСЕ-синдромом, провести магнитно-резонансную ангиографию головы и шеи, выполнить визуализационные исследования сердца и дуги аорты. Необходима консультация специалиста.

Печеночная и почечная недостаточность

Пропранолол метаболизируется в печени и выводится через почки.

В связи с отсутствием данных по детям пропранолол не рекомендуется в случаях почечной и печеночной недостаточности.

Гиперчувствительность

У пациентов с риском возникновения анафилактических реакций, независимо от их происхождения, лечение бета-адреноблокаторами может провоцировать усугубление анафилактической реакции и снизить терапевтическую эффективность стандартных доз эпинефрина (адреналина).

У детей, подверженных риску анафилаксии, следует оценить соотношение риска и пользы применения лекарственного препарата Гемангиол.

Общая анестезия

Применение бета-адреноблокаторов уменьшает рефлекторную тахикардию и увеличивает риск снижения артериального давления.

В случае необходимости плановой операции, терапию бета-адреноблокаторами следует прекратить не менее чем за 48 часов до операции. Следует заранее информировать анестезиолога о том, что ребенок принимает препарат Гемангиол.

Гиперкалиемия

Известны случаи гиперкалиемии у пациентов с обширной язвенной гемангиомой. У таких пациентов необходимо контролировать уровень электролитов в плазме крови.

Псориаз

Имеются сообщения о случаях обострения псориаза после применения бета-адреноблокаторов.

Следует оценить соотношение пользы и риска перед применением пропранолола у пациентов с псориазом.

Вспомогательные вещества

В составе препарата содержится пропиленгликоль в дозе 2,08 мг/кг/сутки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у детей младше 4 недель, особенно если ребенку дают другие лекарства, которые содержат пропиленгликоль или этанол.

Совместное введение с любым субстратом алкогольдегидрогеназы, таким как этанол, может вызывать серьезные нежелательные реакции у новорожденных.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ввиду отсутствия исследований на детях рассматривается взаимодействие лекарств с пропранололом у взрослых.

Необходимо принимать во внимание сочетания препаратов в 2 случаях:

- младенцы, принимающие один из нижеперечисленных препаратов;
- младенцы на грудном вскармливании в случае, если кормящая мать принимает один из нижеперечисленных препаратов. В этом случае следует рассмотреть вероятность прерывания лактации.

Требуется тщательное клиническое наблюдение за любым проявлением нарушения переносимости пропранолола

Совместное применение не рекомендуется

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил): совместное применение с пропранололом может вызвать изменения в автоматизме сердца (чрезмерная брадикардия, остановка синусового узла), нарушения синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, повышает риск развития или усугубления желудочковой аритмии (двунаправленной тахикардии) и сердечной недостаточности. Прием пропранолола в сочетании с указанными препаратами должен проводиться в условиях клинического наблюдения и под контролем ЭКГ, особенно в начале лечения.

С осторожностью

Пропафенон: потенцирование отрицательного инотропного действия и бета-блокирования.

Хинидин: снижение метаболизма пропранолола, что ведет к увеличению его концентрации в плазме крови в 2–3 раза, а также к более высокой степени бета-блокады.

Амиодарон: усиление выраженности отрицательного хронотропного действия пропранолола. Вследствие подавления симпатических компенсаторных механизмов возможны нарушения функции автоматизма и проводимости миокарда.

Лидокаин (раствор для внутривенного введения): усиление токсичности лидокаина за счет ингибирования его метаболизма и увеличения концентрации на 25%. Риск нежелательных реакций со стороны сердца и нервной системы.

Сердечные гликозиды: замедление атриовентрикулярной проводимости и уменьшение частоты сердечных сокращений. Совместное применение может увеличить риск брадикардии. Следует обратиться за советом к кардиологу.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда: риск снижения артериального давления и сердечной недостаточности. Совместный прием с пропранололом может снизить рефлекторную симпатическую реакцию, возникающую при чрезмерной периферической вазодилатации.

Антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, альфа-адреноблокаторы, резерпин и др.): риск снижения артериального давления, ортостатическая гипотензия.

Клонидин: риск усиления рикошетной гипертензии при отмене клонидина.

Пропранолол следует отменить за несколько дней до прекращения приема клонидина (в том числе при отмене клонидина у кормящей матери в период грудного вскармливания).

Глюкокортикостероиды: пациенты с инфантильной гемангиомой могут подвергаться серьезному риску при проведении сопутствующего или предшествующего лечения глюкокортикостероидами, так как подавление функции коры надпочечников может привести к отсутствию контррегуляторной реакции кортизола и увеличить риск развития гипогликемии. Это также применимо при лечении глюкокортикостероидами кормящей матери в период грудного вскармливания в случае применения ею больших доз или при продолжительном лечении.

Препараты, индуцирующие ортостатическую гипотензию (производные нитратов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, трициклические антидепрессанты, нейролептики, агонисты дофаминовых рецепторов,

леводопа, амифостин, баклофен и др.), могут усилить действие бета-адреноблокаторов. Необходима консультация кардиолога.

Индукторы микросомальных ферментов печени: концентрация пропранолола в плазме крови может снижаться в результате совместного применения с рифампицином и фенобарбиталом.

Гипогликемические препараты: все бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии - ощущение сердцебиения и тахикардию.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении пропранолола и гипогликемических препаратов у пациентов с диабетом, поскольку это может привести к увеличению продолжительности гипогликемической реакции на инсулин. В этом случае следует усилить контроль за концентрацией глюкозы в плазме крови, особенно в начале лечения.

Гиполипидемические препараты: совместное применение с колестиполом уменьшает концентрацию пропранолола в плазме крови на 50%.

Галогенсодержащие анестетики: совместное применение с метоксифлураном или трихлорэтиленом может привести к угнетению сократительной способности миокарда.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не применимо (лекарственный препарат предназначен для детей).

Грудное вскармливание

Пропранолол проникает в грудное молоко. Если ребенок находится на грудном вскармливании, а кормящая мать принимает пропранолол, необходимо сообщить об этом лечащему врачу ребенка до начала применения им препарата Гемангиол.

Фертильность

Исследования у молодых животных не выявили какого-либо влияния пропранолола на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо (лекарственный препарат предназначен для детей).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях пролиферативной детской гемангиомы наиболее частыми побочными реакциями у детей, получавших Гемангиол, были нарушения сна (16,7%), обострение инфекций дыхательных путей, таких как бронхит и бронхиолит, связанные с кашлем и лихорадкой, диарея (16,5%) и рвота (11,5%).

По данным программы использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии и справочной информации, к числу наиболее серьезных рисков относятся гипогликемия (включая сопутствующие явления, например гипогликемический приступ) и обострение заболеваний дыхательных путей с нарушением дыхания.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе трех клинических исследований, включавших 435 пациентов, получавших препарат Гемангиол в дозе 1 мг/кг/день или 3 мг/кг/день в течение 6 месяцев. Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией:

очень часто – 1/10 назначений ($\geq 10\%$);

часто – 1/100 назначений ($\geq 1\%$, но $<10\%$);

нечасто – 1/1000 назначений ($\geq 0,1\%$, но $<1\%$);

редко – 1/10000 назначений ($\geq 0,01\%$, но $<0,1\%$);

очень редко – менее 1/10000 назначений ($<0,01\%$);

частота неизвестна – единичные сообщения, частота не может быть оценена по имеющимся данным.

Категории «редко» и «очень редко» в таблице не представлены, что обусловлено размером базы данных клинических исследований.

Системно-органные классы	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Инфекции и инвазии</i>	бронхит	бронхиолит		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		снижение аппетита		
<i>Нарушения психики</i>	нарушения сна	ажитация (двигательное возбуждение, сопровождаемое тревогой), ночные кошмары, раздражительность		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		сонливость		гипогликемический приступ
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			атриовентрикулярная блокада	брадикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		похолодание конечностей		снижение артериального давления, ангиоспазм, болезнь Рейно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		бронхоспазм		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	диарея, рвота	запор, боль в животе		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		эритема, пеленочный дерматит	крапивница, алоpecia	псориазоформный дерматит
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		снижение артериального давления	снижение концентрации глюкозы в плазме крови, урежение частоты сердечных сокращений, нейтропения	агранулоцитоз, гиперкалиемия

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции нижних дыхательных путей, например, бронхит или бронхиолит: у пациентов, принимавших Гемангиол, было отмечено усиление симптомов (включая бронхоспазм) вследствие бронхоконстрикторного эффекта пропранолола. Только в некоторых случаях эти эффекты приводили к прекращению лечения (см. раздел 4.4).

Нарушения сна: бессонница, низкое качество сна, гиперсомния.

Другие расстройства ЦНС наблюдались в основном в начале лечения.

Отмечены частые случаи возникновения диареи, которые не всегда были связаны с заболеванием желудочно-кишечного тракта. Вероятно, возникновение диареи зависит от дозы препарата: между 1 мг/кг в день и 3 мг/кг в день. Ни один из случаев не относился к разряду серьезных и не привел к прекращению лечения.

Сердечно-сосудистые заболевания, зарегистрированные в ходе клинических исследований, протекали бессимптомно. В течение 4 часов сердечно-сосудистого мониторинга, проведенного в дни титрования, после приема препарата наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений (около 7 ударов в минуту) и систолического артериального давления (менее 3 мм рт. ст.). Один случай атриовентрикулярной блокады сердца второй степени у пациента с фоновыми нарушениями проводимости привел к постоянному прекращению лечения. В литературе описаны отдельные случаи симптоматической брадикардии и гипотензии.

Снижение уровня глюкозы в крови, наблюдаемое в ходе клинических исследований, было бессимптомным. Тем не менее, согласно данным, полученным во время программы использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии, и в литературе сообщалось о нескольких случаях гипогликемии, связанных с гипогликемическими приступами, особенно в случаях голодания на фоне сопутствующего заболевания (см. раздел 4.4).

Совместный прием препарата с системными кортикостероидами может повысить риск развития гипогликемии (см. раздел 4.5).

В литературе сообщалось о гиперкалиемии у нескольких пациентов с большой изъязвленной гемангиомой (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

(БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 7172 235–135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Со стороны сердца: урежение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления; в случаях серьезной интоксикации могут наблюдаться атриовентрикулярная блокада, замедление внутрижелудочковой проводимости, застойная сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм.

Лабораторные данные: гипогликемия (снижение концентрации глюкозы в плазме крови).

Со стороны нервной системы: возможно развитие судорог, поскольку пропранолол проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лечение

Подключить пациента к кардиомонитору, следить за основными физиологическими показателями, концентрацией глюкозы в плазме крови, психоэмоциональным статусом. В случае снижения артериального давления показано введение плазмозамещающих растворов; в случае брадикардии назначают атропина сульфат. Если у пациента не наблюдается соответствующая реакция на введение плазмозамещающих растворов, следует рассмотреть возможность приема глюкагона или катехоламинов.

При бронхоспазме показано введение аминофиллина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; неселективные бета-адреноблокаторы.

КОД АТХ: C07AA05

Механизм действия

Потенциальные механизмы действия пропранолола при пролиферирующей детской гемангиоме, описанные в литературе, могут включать различные механизмы, все в тесной взаимосвязи:

- местный гемодинамический эффект (вазоконстрикция, которая является классическим следствием бета-адренергической блокады и уменьшения перфузии поражения гемангиомы у детей);
- антиангиогенный эффект (уменьшение пролиферации сосудистых эндотелиальных клеток, уменьшение неоваскуляризации и образование сосудистых канальцев, снижение секреции матриксной металлопротеиназы 9);
- вызывающее апоптоз действие на эндотелиальные клетки капилляров;
- уменьшение путей передачи сигналов как VEGF, так и bFGF и последующий ангиогенез / пролиферация.

Фармакодинамические эффекты

Пропранолол является бета-адреноблокатором и обладает тремя фармакологическими свойствами:

- отсутствие кардиоселективной бета-1 бета-блокирующей активности;
- антиаритмический эффект;
- отсутствие частичной агонистической активности (или внутренней симпатомиметической активности).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность пропранолола у младенцев (на начало лечения находящимися в возрасте от 5 недель до 5 месяцев) с пролиферирующей детской гемангиомой, нуждающихся в системной терапии, была оценена в опорном, рандомизированном, контролируемом, многоцентровом, многодозовом, адаптивном исследовании фаз II/III. Цель исследования – сравнить четыре схемы приема пропранолола (1 или 3 мг/кг в день на протяжении 3 или 6 месяцев) и плацебо (двойной слепой метод).

Лечение было назначено 456 пациентам (401 пациент получал пропранолол в количестве 1 или 3 мг/кг в день на протяжении 3 или 6 месяцев; 55 пациентов принимали плацебо), фаза титрования продолжалась 3 недели. Пациенты (71,3% - женского пола; 37% в возрасте от 35 до 90 дней и 63% в возрасте от 91 до 150 дней) с гемангиомой в области головы составляли 70%. У большинства пациентов детская гемангиома была локализована (89%).

Эффективность лечения определялась полным или практически полным рассасыванием гемангиомы и оценивалась слепым, централизованным, независимым методом после снимков, сделанных на 24 неделе лечения, при отсутствии преждевременного прерывания лечения.

Положительная динамика после приема препарата по 3 мг/кг в день на протяжении 6 месяцев (в период II фазы исследования) наблюдалась у 60,4% пациентов, в отличие от 3,6%, принимавших плацебо (p-величина <0,0001).

Не было отмечено различий в реакциях на пропранолол в подгруппах, разделенных по возрасту (35-90 дней/91-150 дней), полу и расположению гемангиомы (голова/тело). У 88% пациентов была отмечена положительная динамика после 5 недель лечения пропранололом. 11,4% пациентов нуждались в повторном лечении после окончания курса терапии.

По этическим причинам, связанным с применением плацебо, демонстрация эффективности не была установлена у пациентов с гемангиомой высокого риска. Доказательства эффективности пропранолола у пациентов с гемангиомой высокого риска доступны как в литературе, так и в специальной программе сострадательного применения, проводимой с препаратом Гемангиол.

Согласно ретроспективному исследованию, меньшинство пациентов (12%) требовало повторного курса системного лечения. После возобновления лечения удовлетворительный ответ наблюдался у подавляющего большинства пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь пропранолол практически полностью всасывается из пищеварительного тракта. В результате экстенсивного пресистемного метаболизма в печени (эффект «первого прохождения» через печень) биодоступность составляет в среднем около 25%, зависит от характера пищи и интенсивности печеночного кровотока.

Биодоступность увеличивается на 50% при приеме пищевых продуктов, богатых белком.

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1–4 ч после приема внутрь.

Пропранолол является субстратом для Р-гликопротеина (Р-*gp*). Показано, что Р-*gp* не оказывает воздействия на метаболизм пропранолола в обычном терапевтическом диапазоне доз.

Распределение

Пропранолол связывается с белками плазмы крови (альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином) примерно на 90%.

Объем распределения составляет около 4 л/кг.

Пропранолол проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, а также в грудное молоко.

Биотрансформация

Пропранолол интенсивно метаболизируется в печени по трем основным путям: ароматическое гидроксилирование (42%), N-деалкилирование с последующим окислением (41%) и прямое глюкуронирование (17%). Соотношение путей метаболизма пропранолола может существенно различаться в отдельных случаях.

Выявлено четыре основных метаболита: пропранолола глюкуронид, нафтилоксимолочная кислота, глюкуроновая кислота и сложные сульфатные соединения 4-гидроксипропранолола.

Согласно исследованиям *in vitro*, в метаболизме пропранолола принимают участие изоферменты цитохрома P450, главным образом, изофермент CYP2D6 (ароматическое гидроксилирование), изофермент CYP1A2 (окисление цепей) и, в меньшей степени, изофермент CYP2C19.

У здоровых добровольцев, быстрых и медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6, существенных различий в клиренсе и периоде полувыведения пропранолола не выявлено.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) пропранолола составляет от 3 до 6 часов.

Выводится преимущественно почками в виде метаболитов; в неизмененном виде выводится менее 1%.

Дети

Согласно результатам исследования фармакокинетики при применении препарата Гемангиол по 3мг/кг в сутки (с делением дозы на 2 приема) у детей в возрасте от 35 до 150 дней на дату начала лечения, основные фармакокинетические показатели в группе детей сопоставимы с таковыми у взрослых (с поправкой на массу тела).

Отмечена быстрая абсорбция пропранолола. Максимальная концентрация пропранолола в плазме крови достигается спустя два часа после приема препарата. Среднее значение максимальной концентрации в равновесном состоянии, независимо от возраста, составляет около 79 нг/мл.

Средняя величина клиренса у детей в возрастных группах 65-120 дней и 181-240 дней составляет 2,71 л/ч/кг и 3,27 л/ч/кг соответственно.

Содержание метаболита 4-гидроксипропранолола в плазме крови составляет менее 7% от содержания исходного лекарственного вещества.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксиэтилцеллюлоза
Натрия сахаринат
Ароматизатор клубничный
Ароматизатор ванильный
Лимонной кислоты моногидрат
Вода очищенная

Состав ароматизатора клубничного:

Пропиленгликоль (92,0 %)
Этилбутират
Ванилин
Гамма-унделахтон
Этилацетат
Этилпропионат
Мальтол
4-гидрокси-2,5-диметилфуран-2(3H)-он
Гексанол
Цис-3-гексен-1-ол
Линалоол
Изоамилбутират
Этилгексаноат
Этил-2-метилбутират
[(3Z)-гекс-3-ен-1-ил]ацетат
5-гексилоксолан-2-он
гас-(2R)-2-метилбутановая кислота
4-(4-гидроксифенил)бутан-2-он
Метил-дигидроясмонат
Метилциннамат
Этилизовалерат
Гексенал/транс-2-
Капроновая кислота
Диацетил
Изовалериановая кислота
Альфа-ионон
Бета-ионон
Гамма-ионон
Альфа-токоферол

Состав ароматизатора ванильного:

Пропиленгликоль (75,2 %)

Ванилин

Вода

Масляная кислота

Этилбутират

Пиперонал

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной) для защиты от света.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 120 мл во флаконе темного стекла с пробкой из полиэтилена низкой плотности и навинчиваемой крышкой из полипропилена и полиэтилена высокой плотности с функцией защиты от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия, и полиэтиленовым вкладышем.

Флакон с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и шприцом-дозатором в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Pierre Fabre Medicament / Пьер Фабр Медикамент

Les Cauquillous, 81500, Lavaur, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Пьер Фабр»

119048, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники

ул Усачёва, д. 2, стр.1, помещ. 2/1

Телефон: +7 495 789 9533

Электронная почта: info.pfrussia@pierre-fabre.com

Республика Казахстан

ТОО «Вива Фарм»

050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Телефон: +7 727 383-74-63

Факс: +7 727 383-74-56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000326)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28.07.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гемангиол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>