

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гемангиол®

Регистрационный номер: ЛП-№(000326)-(РГ-РУ)

Торговое наименование: Гемангиол®

Международное непатентованное наименование: пропранолол

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

пропранолола гидрохлорид – 4,28 мг
(в пересчете на пропранолол – 3,75 мг)

Вспомогательные вещества:

гидроксиэтилцеллюлоза - 3,50 мг
натрия сахаринат - 1,50 мг
ароматизатор клубничный - 1,10 мг
ароматизатор ванильный - 2,10 мг
лимонной кислоты моногидрат - количество, необходимое до pH 3,0
вода очищенная - количество, необходимое до 1,00 мл

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-гексилноксолан-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.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокатор

Код АТХ: C07AA05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пропранолол — неселективный бета-адреноблокатор, обладающий антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом.

Неселективно блокируя бета-адренорецепторы, пропранолол оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда).

Характеризуется отсутствием кардиоселективного блокирующего действия на бета1-адренорецепторы, отсутствием внутренней симпатомиметической активности.

Механизм действия при инфантильной гемангиоме

Патогенез инфантильной гемангиомы изучен не в полной мере, однако известно, что в нем принимают участие процессы неоваскуляризации и ангиогенеза.

Потенциальные механизмы действия пропранолола при пролиферирующей инфантильной гемангиоме включают следующие взаимосвязанные лечебные эффекты:

- локальный гемодинамический эффект — вазоконстрикция вследствие бета-адренергической блокады и уменьшения кровотока к очагу гемангиомы;
- антиангиогенный эффект — уменьшение пролиферации, неоваскуляризации и тубулогенеза эндотелиальных клеток за счет снижения активности ключевого фактора миграции эндотелиальных клеток — матриксной металлопротеиназы MMP-9;
- эффект индукции апоптоза в эндотелиальных клетках за счет блокады бета-адренорецепторов. Известно, что стимуляция бета2-адренорецепторов может приводить к высвобождению факторов роста эндотелия сосудов VEGF, bFGF и индуцировать пролиферацию эндотелиальных клеток. Пропранолол, блокируя бета2-адренорецепторы, подавляет экспрессию VEGF и bFGF и ингибирует ангиогенез.

Клиническая эффективность и безопасность у детской популяции

Оценка безопасности, эффективности и разработка схем применения пропранолола у детей в возрасте от 5 недель до 5 месяцев с пролиферативными инфантильными гемангиомами проведены в рандомизированном, контролируемом, с многократным приемом, многоцентровом, адаптивном II/III фазы, двойном слепом исследовании.

Терапевтическая эффективность пропранолола была определена как полная или практически полная инволюция (рассасывание) гемангиомы.

Полученные данные показывают, что эффективность применения пропранолола значимо не различалась в подгруппах, разделенных по возрасту (35-90 дней / 91-150 дней), полу и расположению гемангиомы (голова / тело); положительная динамика после 5 недель лечения пропранололом отмечена у 88% пациентов.

Фармакокинетика

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.

Метаболизм

Пропранолол интенсивно метаболизируется в печени по трем основным путям: ароматическое гидроксирование (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 гидроксирование), 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.

Выведение

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

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

Фармакокинетика у детей

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.

Показания к применению

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.

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- 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 (синоатриальную) 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).

Особые группы пациентов

Другие возрастные категории

В связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности, препарат Гемангиол® не рекомендуется применять у младенцев, не достигших возраста 5 недель на день начала лечения, а также у детей в возрасте старше 5 месяцев на день начала лечения.

Пациенты с печёночной и почечной недостаточностью

В связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности, не рекомендуется применять препарат Гемангиол® у пациентов с печёночной и почечной недостаточностью.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Не применимо, т.к. 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.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Гемангиол® должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении инфантильной гемангиомы.

Лечение должно проводиться в клинических условиях, при которых доступны необходимые средства для оказания помощи пациенту в случае возникновения побочных эффектов.

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

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

Режим дозирования

Дозы указаны в пересчете на пропранолол основание.

Дозу на прием рассчитывают с учетом веса ребенка.

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 - утром и вечером по 1,5 мг/кг.

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 отказывается от еды или его стошнило, нужно пропустить прием дозы.

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

В период титрования каждое увеличение дозы должно проводиться с разрешения и под наблюдением врача. После титрования доза лекарства будет регулироваться врачом согласно изменениям массы тела ребенка.

Клинический мониторинг состояния ребенка и коррекцию дозы необходимо проводить не реже одного раза в месяц.

Способ применения

Для приема внутрь.

Гемангиол® следует вводить непосредственно в рот ребенка с помощью градуированного орального шприца, откалиброванного в мг пропранолола основания, шприц прилагается в комплекте с препаратом (см. в разделе «Инструкции по вскрытию флакона и обращению с дозатором»).

Не встряхивать флакон перед использованием.

При необходимости лекарственный препарат может быть разведен в небольшом количестве детского молока или адаптированного к возрасту яблочного и / или апельсинового фруктового сока. Смешивание можно сделать в детской бутылочке с одной чайной ложкой (приблизительно 5 мл) молока для детей весом до 5 кг или со столовой ложкой (приблизительно 15 мл) молока или фруктового сока для детей весом более 5 кг. Лекарство не следует разводить в полностью заполненной бутылочке. Смесь следует использовать в течение 2 часов.

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

Продолжительность лечения

Гемангиол® рекомендуется принимать на протяжении 6 месяцев.

Прекращение приема препарата 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.

Инструкции по вскрытию флакона и обращению с дозатором

Для отмеривания точной дозы следует использовать прилагаемый шприц-дозатор, откалиброванный в миллиграммах по содержанию пропранолола основания.

Не использовать другие дозирующие устройства!

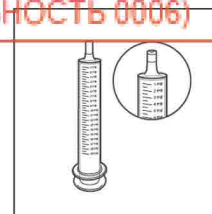
Не взбалтывать содержимое флакона!

1. В упаковке содержатся стеклянный флакон, содержащий 120 мл раствора, и специальный шприц-дозатор, откалиброванный в миллиграммах (мг) по содержанию пропранолола основания. Достаньте из картонной пачки флакон с раствором и шприц-дозатор. Выньте шприц-дозатор из защитной упаковки.



2. Уточните дозу препарата (в мг), назначенную лечащим врачом.

Найдите нужную цифру на градуировке шприца-дозатора.



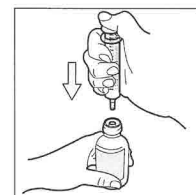
3. Крышка флакона имеет функцию защиты от вскрытия детьми.

Чтобы открыть флакон, надавите на крышку и поворачивайте ее против часовой стрелки (в левую сторону).

Укажите дату первого вскрытия флакона на коробке и этикетке.

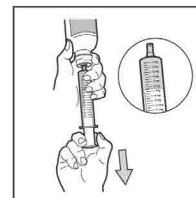


4. Опустите до упора поршень, вставьте наконечник шприца-дозатора во флакон.



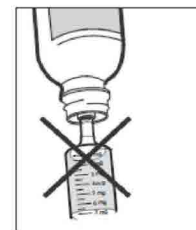
5. Зафиксировав шприц-дозатор, переверните флакон.

Осторожно продвиньте поршень шприца-дозатора вниз, до достижения требуемого значения на градуировке.



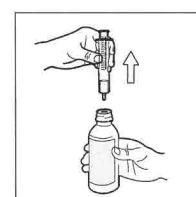
6. При попадании воздуха в шприц-дозатор осторожно вытесните его во флакон нажатием на поршень.

Проверьте, совпадают ли значения количества препарата в шприце-дозаторе и дозы, назначенной лечащим врачом.



7. Переверните флакон, выньте шприц-дозатор.

Не давите на поршень.

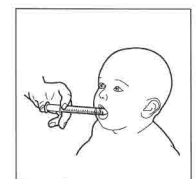


8. Закройте флакон, закрутите крышку по часовой стрелке (в правую сторону).

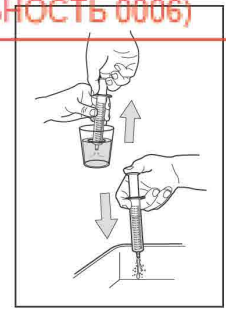


9. Осторожно введите шприц-дозатор в полость рта ребенка, за щеку. Медленно вливайте препарат в полость рта ребенка.

Не рекомендуется укладывать ребенка сразу же после введения препарата.



10. После каждого применения промывайте пустой шприц-дозатор в стакане воды, втягивая и выдвигая поршень не менее трех раз, выливая воду из шприца в раковину. Внешнюю часть шприца-дозатора необходимо вытереть насухо.



Не следует применять для мытья шприца-дозатора моющие или спиртосодержащие средства.

Не следует мыть шприц-дозатор в посудомоечной машине или в стерилизаторе.

Не разбирайте шприц-дозатор.

Не вынимайте из горлышка флакона пробку с соединительным устройством для шприца-дозатора.

Во избежание потери или повреждения храните шприц-дозатор вместе с флаконом.

Побочное действие

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 (и сопутствующие ей гипогликемические судороги) и обострение заболеваний дыхательных путей с нарушением дыхания.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции, выявленные 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, алопеция	псориазоформный дерматит
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		снижение артериального давления	снижение концентрации глюкозы в плазме крови, урежение частоты	агранулоцитоз, гиперкалиемия

			сердечных сокращений, нейтропения	
--	--	--	---	--

Описание некоторых нежелательных реакций

Инфекции нижних дыхательных путей, например, бронхит или бронхолит: у пациентов, принимающих Гемангиол[®], было отмечено усиление симптомов (в том числе появление бронхоспазма) вследствие бронхоконстрикторного эффекта пропранолола. Только в некоторых случаях эти эффекты приводили к прерыванию основного метода лечения.

Нарушения сна: бессонница, низкое качество сна, гиперсомния. Другие расстройства ЦНС были обнаружены в основном на раннем этапе лечения.

Отмечены частые случаи возникновения диареи, которые не всегда были связаны с заболеванием желудочно-кишечного тракта. Вероятно, появление 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 прерыванию лечения.

Сердечно-сосудистые заболевания протекали бессимптомно. После приема препарата и проведения в течение периода титрования четырехчасового сердечно-сосудистого мониторинга было отмечено снижение частоты сердечных сокращений (около 7 ударов в минуту) и систолического давления (менее 3 мм рт ст). В одном случае атриовентрикулярной блокады из двух, при нарушении атриовентрикулярного проведения, было принято решение прервать лечение. В литературе описаны отдельные случаи симптоматической брадикардии и гипотензии.

В клинических исследованиях снижение уровня сахара в крови проходило бессимптомно. Тем не менее, согласно данным, полученным во время программы использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии, и справочной информации, было отмечено несколько случаев гипогликемии, сопровождавшихся гипогликемическими судорогами, особенно в случае отсутствия кормления на фоне промежуточного заболевания.

Совместный прием препарата с системными кортикостероидами может повысить риск развития гипогликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В литературе сообщалось о гиперкалиемии у нескольких пациентов с большой изъязвленной гемангиомой.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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;
- и/или младенцы на грудном вскармливании в случае, если 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 фенobarбиталом.

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, так как 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.

Для предотвращения риска лекарственного взаимодействия следует проинформировать лечащего врача обо всех лекарственных препаратах, которые принимал, принимает или будет принимать в ближайшее время ребенок, а также кормящая мать в случае грудного вскармливания.

Особые указания

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, изучить анамнез, провести клиническое обследование пациента, включая измерение частоты сердечных сокращений, аускультацию сердца и легких.

При подозрении на патологию сердечной деятельности следует обратиться к специалисту до начала применения препарата, чтобы выявить возможные противопоказания.

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

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 и после каждого увеличения дозы следует проводить клинический мониторинг, включая измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, по крайней мере, ежечасно в течение как минимум 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 голубоватый 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.

Гипогликемия (снижение концентрации глюкозы в плазме крови)

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.

В случае гипогликемии необходимо дать ребенку сахаросодержащий раствор и приостановить прием препарата до нормализации концентрации глюкозы в плазме крови.

Если гипогликемия не проходит, необходимо обратиться к врачу.

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 прекращено.

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 менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть препарат может считаться безнатриевым.

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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не применимо (лекарственный препарат предназначен для детей).

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь 3,75 мг/мл.

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

Флакон с инструкцией по медицинскому применению и шприцом-дозатором в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения

Пьер Фабр Медикамент

Ле Кокийу, 81500, Лавор, Франция

Наименование и адрес производителя лекарственного препарата:

Пьер Фабр Медикамент Продакшн

производственная площадка Прогифарм,

Рю дю Лисе, Жиен, 45500 Франция

Организация для приема претензий:

ООО «Пьер Фабр»

Россия, 119048, г. Москва,

вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники

ул Усачёва, д. 2, стр.1, помещ. 2/1

Тел.: (495)789-9533, Факс: (495)789-9534

Email: info.pfrussia@pierre-fabre.com