

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HEMANGIOL 3,75 mg/ml перорален разтвор

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 4,28 mg пропранололов хидрохлорид, еквивалентен на 3,75 mg пропранолол (propranolol) база.

Помощни вещества с известно действие

1 ml от разтвора съдържа

Пропиленгликол.....2.60 mg

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен до бледожълт перорален разтвор с аромат на плодове.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

HEMANGIOL е показан за лечение на пролиферативен хемангиом в детска възраст, изискващ системно лечение:

- хемангиом, застрашаващ живота или функциите;
- улцериращ хемангиом с болка и/или липса на отговор при обикновени грижи за раната;
- хемангиом с риск от постоянни белези или обезобразяване.

Лечението трябва да се започне при кърмачета на възраст от 5 седмици до 5 месеца (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с HEMANGIOL трябва да се започва от лекари с опит в диагностицирането, лечението и контрола на хемангиом в детска възраст, в контролирана клинична обстановка, в която има подходящи средства за справяне с нежелани реакции включително такива, които изискват неотложни мерки.

Дозировка

Дозировката е изразена в пропранолол база.

Препоръчителната начална доза е 1 mg/kg дневно, разделена в два отделни приема по 0,5 mg/kg. Препоръчва се дозата да се увеличава до терапевтичната доза под лекарско наблюдение, както следва: 1 mg/kg дневно в продължение на 1 седмица, след това 2 mg/kg дневно в продължение на 1 седмица и след това 3 mg/kg дневно като поддържаща доза.

Терапевтичната доза е 3 mg/kg дневно, разделена в два отделни приема по 1,5 mg/kg, един сутрин и един в късния следобед, с интервал от най-малко 9 часа между двата приема.

HEMANGIOL трябва да се дава по време на или точно след хранене, за да се избегне риска от

хипогликемия. Ако детето не се храни достатъчно или повръща, е препоръчително да се пропусне дозата.

В случай, че детето изплюе дозата или не приеме цялото количество от лекарството, не трябва да се дава друга доза преди следващата планирана доза.

По време на фазата на титриране всяко увеличение на дозата трябва да се контролира и наблюдава от лекар при същите условия, както при прилагането на първоначалната доза. След фазата на титриране, дозата ще се коригира от лекаря в зависимост от промените в теглото на детето.

Клинично наблюдение на състоянието на детето и коригиране на дозата трябва да се извършват най-малко веднъж месечно.

Продължителност на лечението

HEMANGIOL трябва да се прилага в продължение на 6 месеца.

Прекъсването на лечението не изисква прогресивно намаляване на дозата.

При малка част от пациентите, показващи рецидив на симптомите след прекратяване на лечението, лечението може да се започне отново при същите условия със задоволителен отговор.

Педиатрична популация

Поради липса на клинични данни за ефикасност и безопасност, HEMANGIOL не трябва да се прилага при кърмачета на възраст под 5 седмици.

Няма клинични данни за ефикасност и безопасност в клиничните проучвания, проведени с HEMANGIOL, за да се препоръчва започване на лечение с HEMANGIOL при кърмачета и деца на възраст над 5 месеца.

Кърмачета с чернодробно или бъбречно увреждане

Поради липса на данни, не се препоръчва прилагане на лекарствения продукт при кърмачета с чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение

HEMANGIOL трябва да се приложи директно в устата на детето като се използва градуираната спринцовка за перорални форми, калибрирана в mg пропранолол база, доставена заедно с бутилката с перорален разтвор (вж. инструкциите за приложение в точка 3 от листовката). Бутилката не трябва да се разклаща преди употреба.

Ако е необходимо, лекарственият продукт може да се разрежи с малко количество адаптирано мляко или адаптиран за възрастта ябълков и/или портокалов сок. Лекарството не трябва да се поставя в пълно шише.

Лекарството може да се смеси с една чаена лъжичка (около 5 ml) адаптирано мляко за деца с тегло до 5 kg или с една супена лъжица (около 15 ml) мляко или плодов сок за деца с тегло над 5 kg, поставено в шишето на кърмачето. Сместа трябва да се използва в рамките на 2 часа.

HEMANGIOL и храната трябва да се дават от едно и също лице с цел да се избегне риск от хипогликемия. Ако са включени различни хора, трябва да има добра комуникация, за да се гарантира безопасността на детето.

4.3 Противопоказания

- Преждевременно родени кърмачета, за които коригираната възраст 5 седмици не е била достигната (*коригираната възраст се изчислява чрез изваждане на броя седмици на недоносеност от действителната възраст*)

- Кърмачета на естествено хранене, ако майката се лекува с лекарствени продукти, противопоказани с пропранолол
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Астма или анамнеза за бронхоспазъм
- Атриовентрикуларен блок втора или трета степен
- Заболяване на синусовия възел (включително синоатриален блок)
- Брадикардия под следните граници:

Възраст	0-3 месеца	3-6 месеца	6-12 месеца
Сърдечна честота (удари/мин)	100	90	80

- Ниско кръвно налягане под следните граници:

Възраст	0-3 месеца	3-6 месеца	6-12 месеца
Кръвно налягане (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Кардиогенен шок
- Сърдечна недостатъчност, неконтролирана чрез лечение
- Ангина на Prinzmetal
- Тежко нарушение на периферната артериална циркулация (синдром на Raynaud)
- Кърмачета, предразположени към хипогликемия
- Феохромоцитом

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Започване на лечението

Преди започване на лечението с пропранолол трябва да се направи скрининг на рисковете, свързани с неговата употреба. Трябва да се направи анализ на анамнезата и пълно клинично изследване включително измерване на сърдечна честота, аускултация на сърце и бели дробове. В случай на съмнение за сърдечна аномалия трябва да се потърси консултация със специалист преди започване на лечението, за да се определят допълнителни противопоказания. В случай на остра бронхо-белодробна аномалия започването на лечението трябва да се отложи.

Хипогликемия

Пропранолол възпрепятства отговора на ендогенните катехоламини за коригиране на хипогликемия. Той маскира адренергичните предупредителни признаци на хипогликемия, особено тахикардия, треперене, тревожност и глад. Това може да влоши хипогликемията при деца, особено в случаи на гладуване (например недостатъчен прием на храна, инфекция, повръщане), при повишени нужди от глюкоза (простуда, стрес, инфекции) или при предозиране.

Хипогликемични епизоди, свързани с приема на пропранолол, могат да се манифестират в изключителни случаи под формата на гърчове и/или кома.

Ако възникнат клинични признаци на хипогликемия, е необходимо на детето да се даде да пие захарен разтвор и лечението да се спре временно. Детето трябва да се постави под подходящо наблюдение до изчезване на симптомите.

Лекарите, предписващи HEMANGIOL трябва да информират родителите/обгрижващите лица относно риска от развитие на сериозна хипогликемия, който риск остава еднакво значим през целия период на лечение и да подчертават необходимостта от спазване на препоръките за прилагане (вж. точка 4.2).

Обгрижващите лица трябва да разполагат с ръководство как да разпознават клиничните признаци на хипогликемия, за да:

- овладеят незабавно състоянието на хипогликемия и предотвратят животозастрашаващи ситуации
- се свържат с лекар или незабавно да отидат в болница
- преустановят лечението.

При деца с диабет, трябва по-често да се проследява нивото на кръвната захар и детето да се наблюдава от ендокринолог.

Респираторни нарушения

В случай на инфекция на долните дихателни пътища, свързана със задух и хрипове, лечението трябва временно да се спре. Възможно е прилагането на бета-2 агонисти и инхалаторни кортикостероиди. Повторното прилагане на пропранолол може да започне, когато детето се е възстановило напълно; в случай на рецидив, лечението трябва да се преустанови окончателно. В случай на изолиран бронхоспазъм, лечението трябва да се преустанови окончателно.

Сърдечно-съдови нарушения

Поради своето фармакологично действие, пропранолол може да е причина за или влошаване на съществуваща брадикардия, или отклонения от нормалните стойности на кръвното налягане. Диагноза брадикардия трябва да се постави, ако сърдечната честота е понижена с повече от 30 удара в минута спрямо изходното ниво. Счита се, че е брадикардия, когато честотата е под следните граници:

Възраст	0-3 месеца	3-6 месеца	6-12 месеца
Сърдечна честота (удари/мин)	100	90	80

След първия прием и при всяко увеличаване на дозата, трябва да се мониторира кръвното налягане и сърдечната честота най-малко на всеки час в продължение на поне 2 часа. В случай на симптоматична брадикардия или брадикардия под 80 удара/минута, незабавно да се потърси консултация със специалист.

В случай на тежка и/или симптоматична брадикардия или хипотония, появила се по всяко време на терапията, лечението трябва да се преустанови и да се потърси консултация със специалист.

Сърдечна недостатъчност

Симпатиковата стимулация може да бъде жизненоважен компонент, подпомагащ кръвообращението при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, а нейното инхибиране чрез бета блокада може да доведе до по-остра недостатъчност. При деца със сърдечна недостатъчност лечението трябва да се провежда от кардиолог.

РНАСЕ синдром

Съществуват много ограничени данни за безопасност на пропранолол при пациенти с РНАСЕ синдром.

Пропранолол може да увеличи риска от инсулт при пациенти с РНАСЕ синдром с тежки мозъчно-съдови аномалии чрез рязко понижаване на кръвното налягане и намаляване на потока през запушени, тесни или стенозирали съдове.

Кърмачета с голям лицев хемангиом в детска възраст трябва да бъдат щателно изследвани за потенциална артериопатия, свързана с РНАСЕ синдром, чрез магнитно-резонансна ангиография на главата и шията и изображения на сърцето, които включват аортната дъга, преди да се обмисля прилагане на лечение с пропранолол.

Да се потърси консултация със специалист.

Кърмене

Пропранолол преминава в кърмата; майки, лекувани с пропранолол, които кърмят детето си, трябва да информират своя медицински специалист.

Чернодробна или бъбречна недостатъчност

Пропранолол се метаболизира в черния дроб и се отделя чрез бъбреците. Поради липсата на данни при деца, пропранолол не се препоръчва в случай на бъбречно или чернодробно увреждане (вижте точка 4.2).

Свръхчувствителност

При пациенти, при които има вероятност за поява на силна анафилактична реакция, независимо от произхода, особено към йодни контрастни вещества, лечението с бета блокер може да доведе до влошаване на реакцията и резистентност към лечението ѝ с адреналин в нормални дози. При деца с риск от анафилаксия, трябва да се оцени съотношението полза/риск.

Обща анестезия

Прилагането на бета-блокери ще доведе до отслабване на рефлексната тахикардия и повишен риск от хипотония. Анестезиологът трябва да бъде предупреден за факта, че пациентът се лекува с бета блокери.

Когато пациентът подлежи на планирана операция, лечението с бета блокери трябва да се преустанови най-малко 48 часа преди процедурата.

Хиперкалиемия

Случаи на хиперкалиемия са съобщавани при пациенти с голям улцериращ хемангиом. При тези пациенти трябва да се извършва контрол на електролитите.

Псориазис

При пациенти, страдащи от псориазис, се съобщава за влошаване на заболяването при прилагане на бета блокери. Ето защо необходимостта от лечение трябва да бъде внимателно преценена.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. по същество е „без сол“.

Този лекарствен продукт съдържа 2.08 mg пропиленгликол/kg/дневно. Трябва да се вземе под внимание при бебета на възраст под 4 седмици, по-специално ако на бебето се дават други лекарства, които съдържат пропиленгликол или алкохол.

Едновременното приложение с какъвто и да е субстрат на алкохол дехидрогеназата като например етанол може да предизвика сериозни нежелани ефекти у новороденото.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради липса на конкретни проучвания при деца, лекарствените взаимодействия с пропранолол са онези, които са известни при възрастните. При комбиниране трябва да се вземат предвид следните 2 ситуации (не се изключват взаимно):

- кърмачета, на които се дават други лекарствени продукти, особено някой от изброените по-долу.
- кърмачета, кърмени от майки, които приемат други лекарствени продукти, особено някой от изброените по-долу. В този случай трябва да бъде обсъдена необходимостта от спиране на кърменето.

Изисква се внимателно клинично проследяване на всеки случай на нарушена толерантност към пропранолол.

Не се препоръчва едновременно приложение

Индуциращи брадикардия блокери на калциевите канали (дилтиазем, верапамил, бепридил)

Едновременното приложение с пропранолол може да доведе до променен автоматизъм (прекомерна брадикардия, синусов арест), синоатриални и атриовентрикуларни проводни нарушения и повишен риск от камерни аритмии (torsades de pointes) заедно със сърдечна недостатъчност.

Тази комбинация трябва да се прилага само под строго клинично и ЕКГ наблюдение, особено в началото на лечението.

Взаимодействия, изискващи внимание при приложение

Лекарствени продукти, повлияващи сърдечно-съдовата система

Антиаритмични средства

- Пропафенон има отрицателни инотропни и бета блокиращи свойства, които могат да се добавят към тези на пропранолол.
- Метаболизмът на пропранолол се намалява от едновременното приложение на хинидин, което води до три пъти по-висока концентрация в кръвта и по-голяма степен на клинична бета блокада.
- Амiodарон е антиаритмично средство с отрицателни хронотропни свойства, които могат да се добавят към тези, наблюдавани при β -блокери като пропранолол. Очакват се нарушения на автоматизма и проводимостта, поради потискането на симпатикови компенсаторни механизми.
- Метаболизмът на интравенозно приложен лидокаин се инхибира от едновременното приложение на пропранолол, което води до 25 % увеличение на концентрациите на лидокаин. Съобщава се за токсичност на лидокаин (неврологични и сърдечни нежелани събития) след едновременно приложение с пропранолол.

Дигиталисови гликозиди

Както дигиталисовите гликозиди, така и бета-блокерите забавят атриовентрикуларната проводимост и понижават сърдечната честота. Едновременната употреба може да повиши риска от брадикардия. Трябва да се потърси съвет от кардиолог.

Дихидропиридинови

Трябва да се внимава, когато, при пациенти, приемащи бета блокери, се прилага дихидропиридин. Двете средства могат да предизвикат хипотония и/или сърдечна недостатъчност при пациенти, чиято сърдечната функция е частично контролирана, поради добавения инотропен ефект. Едновременната употреба може да намали рефлексния симпатиков отговор при прекомерна дистална вазодилатация.

Антихипертензивни средства (АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни антагонисти, диуретици, алфа блокери независимо от показанията, централнодействащи антихипертензивни средства, резерпин и др.)

Когато се комбинират с бета-блокери, лекарствени продукти, които понижават артериалното налягане, могат да предизвикат или засилят хипотонията и по-специално ортостатичната хипотония. По отношение на *централнодействащите антихипертензивни средства*, бета блокерите могат да обострят рибанд хипертонията, която е резултат от внезапно спиране на приема на клонидин. Приложението на пропранолол трябва да се спре няколко дни преди преустановяването на клонидин.

Лекарствени продукти, които не повлияват сърдечно-съдовата система

Кортикостероиди

Пациенти с хемангиом в детска възраст може да са изложени на повишен риск, ако са получавали или получават едновременно лечение с кортикостероиди, тъй като потискането на надбъбречните жлези може да доведе до загуба на контрарегулаторен отговор към кортизол и да увеличи риска от хипогликемия. Това важи също и когато децата са кърмени от майки, лекувани с кортикостероиди в случай на високи дози или продължително лечение (вижте точка 4.4 относно хипогликемия).

Лекарствени продукти, индуциращи ортостатична хипотония

Лекарствени продукти, които индуцират ортостатична хипотония (нитратни производни, инхибитори на фосфодиестераза тип 5, трициклични антидепресанти, антипсихотици, допаминергични агонисти, леводопа, амифостин, баклофен), може да допълват действието на бета-блокери. Трябва да се потърси съвет от кардиолог.

Ензимни индуктори

Кръвните нива на пропранолол може да бъдат намалени при едновременното приложение с ензимни индуктори като рифампицин или фенобарбитал.

Хипогликемични средства

Всички бета блокери могат да маскират определени симптоми на хипогликемия: сърцебиене и тахикардия.

Пропранолол трябва да се прилага с повишено внимание едновременно с хипогликемично лечение при пациенти с диабет, тъй като може да удължи хипогликемичния отговор на инсулин. В такъв случай информирайте болногледача и увеличете наблюдението на нивата на кръвната захар, особено в началото на лечението.

Липидопонижаващи лекарствени продукти

Едновременното приложение на холестирамин или колестипол с пропранолол води до намаляване на концентрацията на пропранолол до 50%.

Халогенирани анестетици

Те могат да потиснат миокардния контрактилитет и васкуларния компенсаторен отговор, когато се прилагат с пропранолол. За противодействие на бета блокадата могат да се използват бета стимулиращи агенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не е приложимо.

Кърмене

Кърмещи майки: вижте точка 4.4 и точка 4.5.

Фертилитет

Въпреки че в литературата са съобщени някои обратими ефекти върху фертилитета при мъжки и женски възрастни плъхове, получаващи високи дози пропранолол, проучването, проведено при млади животни, не показва ефект върху фертилитета (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При клиничните проучвания за пролиферативен хемангиом в детска възраст най-често съобщаваните нежелани реакции при кърмачета, лекувани с HEMANGIOL, са нарушения на съня (16.7%), утежнени инфекции на дихателните пътища като бронхит и бронхиолит, свързани с кашлица и повишена температура, диария (16.5%) и повръщане (11.5%).

В световен мащаб нежеланите реакции, съобщавани в програмата с милосърдна цел и в литературата, се отнасят за хипогликемия (и свързано събитие като хипогликемичен припадък) и утежнени инфекции на дихателните пътища с респираторен дистрес.

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу са показани нежеланите реакции, като се съобщава дозата и продължителността на лечението, в три клинични проучвания, включващи 435 пациенти, лекувани с HEMANGIOL 1 mg/kg дневно или 3 mg/kg дневно за максимален срок на лечение 6 месеца.

Тяхната честота е определена въз основа на следните конвенции: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Поради размера на базата данни на клиничното проучване не са представени категориите редки и много редки.

Във всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Бронхит	Бронхиолит		
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит		
Психични нарушения	Нарушения на съня	Възбуда Кошмари Раздразнителност		
Нарушения на нервната система		Сънливост		Хипогликемичен припадък
Сърдечни нарушения			AV блок	Брадикардия
Съдови нарушения		Студени крайници		Хипотония Вазоконстрикция Синдром на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане	Констипация Коремна болка		

	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Еритем Дерматит от пелени	Уртикария Алопеция	Псориазиформен дерматит
Изследвания		Понижено кръвно налягане	Понижение на нивото на глюкозата в кръвта Понижена сърдечна честота Неутропения	Агранулоцитоза Хиперкалиемия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

По отношение на инфекциите на долните дихателни пътища като бронхит или бронхиолит при пациенти, лекувани с NEMANGIOL, е наблюдавано влошаване на симптомите (включително бронхоспазъм) поради бронхоконстриктивния ефект на пропранолол. Тези ефекти рядко са довеждали до окончателно спиране на лечението (вижте точка 4.4).

Нарушенията на съня са съответствали на безсъние, лошо качество на съня и хиперсомния. Други нарушения на централната нервна система са наблюдавани предимно в началото на периода на лечение.

Често се съобщава за диария, но тя не винаги е свързвана с инфекциозно стомашно-чревно заболяване. Появата на диария изглежда зависи от дозата между 1 и 3 mg/kg дневно. Случаите не са били със силен интензитет и не са довели до спиране на лечението.

Сърдечно-съдовите събития, съобщавани по време на клиничните проучвания, са безсимптомни. По време на четиричасовото сърдечно-съдово наблюдение в дните на титриране е наблюдавано понижаване на сърдечната честота (около 7 удара в минута) и на систоличното кръвно налягане (по-малко от 3 mmHg) след прилагане на лекарството. При един случай на атриовентрикуларен блок втора степен при пациент с нарушена проводимост, лечението е окончателно спряно. В литературата се съобщават изолирани случаи на симптоматична брадикардия и хипотония.

Понижаването на кръвната захар по време на клиничните проучвания е асимптоматично. Въпреки това има няколко съобщения за хипогликемия, свързани с хипогликемичен припадък, по време на програмата с милосърдна цел и в литературата, особено в случаи на гладуване при интеркурентни заболявания (вижте точка 4.4).

Едновременното лечение със системни кортикостероиди може да повиши риска от хипогликемия (вижте точка 4.5).

Хиперкалиемия се съобщава в литературата при няколко пациенти с голям улцериращ хемангиом (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Токсичността на бета блокерите се явява продължение на техните терапевтични ефекти:

- Сърдечните симптоми на леко до умерено отравяне са намалена сърдечна честота и хипотония. При по-тежко отравяне може да настъпи атриовентрикуларен блок, забавена интравентрикуларна проводимост и застойна сърдечна недостатъчност.
- Може да се развие бронхоспазъм, особено при пациенти с астма.
- Може да настъпи хипогликемия и проявите на хипогликемия (тремор, тахикардия) могат да бъдат маскирани от други клинични ефекти на токсичност на бета блокерите.

Пропранолол е много мастноразтворим и може да премине през кръвно-мозъчната бариера и да предизвика припадъци.

Поддържащи мерки и лечение

Пациентът трябва да бъде включен към монитор, отчитащ сърдечния ритъм, да се наблюдават жизнените показатели, психичното състояние и кръвната захар. Необходимо е да се дават интравенозни течности за хипотонията и атропин за брадикардията. Ако пациентът не реагира адекватно на интравенозната течност трябва да се обмисли прилагането на глюкагон и след това на катехоламини. При бронхоспазъм може да се използва изопротеренол и аминофилин.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета блокер, неселективен, АТС код: C07AA05

Механизъм на действие

Потенциалните механизми на действие на пропранолол при пролиферативен хемангиом в детска възраст, описани в литературата, може да включват различни тясно свързани механизми:

- локален хемодинамичен ефект (вазоконстрикция, която е класическо последствие от бета адренергична блокада, и намаляване на перфузията на лезията на хемангиома в детска възраст);
- антиангиогенен ефект (намаляване на пролиферацията на съдовите ендотелни клетки, намаляване на неоваскуларизацията и образуването на съдови каналчета, намаляване на секрецията на матриксна металопротеиназа 9);
- ефект върху капилярните ендотелни клетки на задействане на апоптоза,
- намаляване на сигналните пътища на VEGF и bFGF и последваща ангиогенеза/пролиферация.

Фармакодинамични ефекти

Пропранолол е бета блокер, който се характеризира с три фармакологични свойства:

- отсъствие на кардиоселективна бета-1 бета блокираща активност,
- антиаритмичен ефект,
- липса на частична агонистична активност (или присъща симпатикомиметична активност).

Клинична ефикасност и безопасност при педиатричната популация

Ефикасността на пропранолол при кърмачета (на възраст от 5 седмици до 5 месеца при започване на лечението) с пролиферативен хемангиом в детска възраст. Изискващ системно лечение, е доказана в основно рандомизирано, контролирано, многоцентрово, многодозово проучване, адаптивна фаза II/III, имащо за цел да сравни четири схеми на пропранолол (1 или 3 mg/kg дневно в продължение на 3 или 6 месеца) с плацебо (двойносляпо).

Лечението е приложено при 456 пациенти (401 на пропранолол с доза от 1 или 3 mg/kg дневно в продължение на 3 или 6 месеца; 55 плацебо) включително фаза на титриране в продължение на 3 седмици. Пациентите (71,3% от женски пол, 37% на възраст 35-90 дни, и 63% на възраст 91-150 дни) са имали целеви хемангиом на главата в 70% от случаите и по-голямата част от хемангиомите в детска възраст са били локализирани (89%).

Успехът на лечението се определя като пълно или почти пълно изчезване на целевия хемангиом, който е оценен чрез заслепени централизиран независими оценки, направени въз основа на снимки на 24-та седмица при липса на преждевременно прекратяване на лечението.

При схемата 3 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца (избрана в края на фаза II на проучването) се отчита 60,4% успех спрямо 3,6 % в групата с плацебо (p стойност <0.0001). Не са установени разлики в отговора на пропранолол при подгрупите според възраст (35-90 дни/91-150 дни), пол и разположение на хемангиома (глава/тяло). Подобряване на хемангиома е наблюдавано на 5-та седмица от лечението с пропранолол при 88 % от пациентите. При 11,4 % от пациентите се е наложило лечението да бъде повторено след неговото прекратяване. От етични съображения, свързани с използването на плацебо, при пациенти с високорисков хемангиом не е установено доказване на ефикасността. Доказателства за ефикасността на пропранолол при пациенти с високорисков хемангиом се съдържат в литературата и в специална програма с милосърдна цел, проведена с Hemangiol.

Въз основа на ретроспективно проучване при малка част от пациентите (12%) е било необходимо повторно започване на системно лечение. При повторното започване на лечението е наблюдаван задоволителен отговор при по-голямата част от пациентите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Абсорбция и разпределение

Пропранолол се абсорбира почти напълно след перорално приложение. Той обаче се подлага на екстензивен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб и средно само около 25% пропранолол достигат до системното кръвообращение. Пикови плазмени концентрации се достигат около 1 до 4 часа след перорален прием. Употребата на богати на протеини храни увеличава бионаличността на пропранолол с около 50% без промяна на времето за достигане на пикова концентрация.

Пропранолол е субстрат на чревния ефлуksen транспортер P-гликопротеин (P-gp). Въпреки това, проучвания предполагат, че P-gp не е дозолимитиращ за чревната абсорбция на пропранолол в рамките на обичайния терапевтичен дозов диапазон.

Приблизително 90 % от циркулиращия пропранолол се свързва с плазмените протеини (албумин и алфа-1-кисел гликопротеин). Обемът на разпределение на пропранолол е около 4 l/kg. Пропранолол преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентата и се разпределя в кърмата.

Биотрансформация и елиминиране

Пропранолол се метаболизира по три основни пътя: ароматно хидроксилиране (основно 4-хидроксилиране), N-деалкилиране, последвано от допълнително окисление на страничната верига и директно глюкурониране. Процентните дялове на тези пътища от общия метаболизъм са съответно 42%, 41% и 17%, но със значителна интериндивидуална вариабилност. Четирите основни крайни метаболита са пропранололов глюкуронид, нафтилоксимлечна киселина и

глюкуронова киселина, както и сулфатни конюгати на 4-хидроксипропранолол. При *in vitro* проучвания се установява, че в метаболизма на пропранолол участват CYP2D6 (ароматно хидроксилиране), CYP1A2 (верижно окисление) и в по-малка степен CYP2C19.

При здрави доброволци не е наблюдавана разлика между CYP2D6 екстензивни метаболизатори и слаби метаболизатори по отношение на пероралния клирънс или елиминационния полуживот. Плазменият полуживот на пропранолол е от 3 до 6 часа. По-малко от 1% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при многократното приложение на HEMANGIOL 3 mg/kg дневно в два приема е изследвана при 19 кърмачета на възраст 35-150 дни в началото на лечението. Фармакокинетична оценка е извършена в стационарно състояние след лечение в продължение на 1 или 3 месеца.

Пропранолол се абсорбира бързо, като максимална плазмена концентрация обикновено се достига 2 часа след приложението със съответна средна стойност около 79 ng/ml, независимо от възрастта на детето.

Средният привиден перорален клирънс е 2,71 l/h/kg при кърмачета на възраст 65-120 дни и 3,27 l/h/kg при кърмачета на възраст 181-240 дни. След коригиране за телесното тегло, основните фармакокинетични параметри на пропранолол (като плазмен клирънс), определени при кърмачета, са били подобни на тези, съобщени в литературата за възрастни.

Метаболитът 4-хидроксипропранолол е определен количествено, като плазмената му експозиция е по-малко от 7% от експозицията на основното вещество.

По време на това фармакокинетично проучване, включващо кърмачета с хемангиом, застрашаващ функциите, хемангиом в определени анатомични места, който често оставя трайни белези или деформация, голям лицев хемангиом, малък хемангиом в открити участъци, тежък улцериращ хемангиом, педункулиран хемангиом, ефикасността е проучвана и като вторичен критерий за оценка. Лечението с пропранолол е довело до бързо подобрене (в рамките на 7-14 дни) при всички пациенти и до 3 месеца е наблюдавано излекуване на целевия хемангиом при 36,4% от пациентите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване за остра токсичност при животни, пропранолол се счита за умерено токсично вещество с перорална LD50 около 600 mg/kg. Основните ефекти след многократно приложение на пропранолол при възрастни и млади плъхове са преходно намаляване на телесното тегло и наддаване на телесно тегло, свързано с преходно намаляване на теглото на органи. Тези ефекти са били напълно обратими след прекратяване на лечението.

При проучвания, при които мишки и плъхове са получавали пропранололов хидрохлорид с храна в продължение на 18 месеца при дози до 150 mg/kg дневно, няма доказателства за туморогенеза, свързани с лекарството.

Въпреки че някои данни са неясни, въз основа на всички налични *in vitro* и *in vivo* данни може да се заключи, че пропранолол няма генотоксичен потенциал.

Пропранолол, даван на възрастни женски плъхове чрез маточно или вагинално приложение, е бил мощно антиимплантационно средство при доза ≥ 4 mg на животно, като ефектите са обратими. При възрастни мъжки плъхове, многократното приложение на високи дози ($\geq 7,5$ mg/kg) пропранолол е индуцирало хистопатологични лезии на тестисите, епидидима и семенните мехурчета, намаляване на подвижността на сперматозоидите, концентрацията на сперматозоидите, плазмените нива на тестостерон и значимо увеличение на аномалиите на

главничката и опашката на сперматозоидите. Ефектите обикновено са напълно обратими след прекратяване на лечението. Подобни резултати са получавани след приложение на пропранолол в тестисите и използване на *in vitro* модели. Въпреки това, в проучване, проведено при млади животни, третирани през целия период на развитие, съответстващ на кърмаческа възраст, детство и юношество, не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжките и при женските животни (вж. точка 4.6).

Потенциалните ефекти на пропранолол върху развитието на млади плъхове са оценени въз основа на дневно перорално приложение след четвъртия постнатален ден (PND 4) до PND 21 при дозови нива от 0, 10, 20 или 40 mg/kg дневно.

Смъртност с неясна, макар и малко вероятна връзка с лечението, е наблюдавана при 40 mg/kg дневно, което води до ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) 20 mg/kg дневно по отношение на ювенилната токсичност.

По отношение на репродуктивното развитие, растежа и неврологичното развитие липсват ефекти, свързани с пропранолол, или значими от токсикологична гледна точка находки при 40 mg/kg дневно, което корелира с граници на безопасност 1,2 при женските индивиди и 2,9 при мъжките индивиди, въз основа на средната експозиция на пропанолол на PND 21.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Хидроксиетилцелулоза
- Захарин натрий
- Аромат на ягода (съдържа пропиленгликол)
- Аромат на ванилия (съдържа пропиленгликол)
- Лимонена киселина монохидрат
- Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне: 3 години.

След първоначално отваряне: 2 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Съхранявайте бутилката и спринцовката за перорални форми заедно във външната картонена опаковка между употребите.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

120 ml разтвор в бутилка тип III от тъмно стъкло, с вложка от полиетилен с ниска плътност и защитена от деца капачка на винт, която се доставя с полипропиленова спринцовка за перорални форми, градуирана в mg пропранолол база.

Опаковка: картонена опаковка съдържаща 1 бутилка и 1 спринцовка за перорални форми.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/919/001

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 април 2014

Дата на последно подновяване: 15 януари 2019

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за представяне на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка на референтните дати на Съюза (EURD списък), предвиден в член 107с (7) от Директива 2001/83/ЕО, и всички последващи актуализации, публикувани на уеб портала на Европейската Агенция за лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да осигури обучителен материал за предложеното показание, който да се разпространява от лекарите и да е насочен към всички обгрижващи лица, които се очаква да приготвят и прилагат HEMANGIOL на деца. Този обучителен материал има за цел да повиши осведомеността относно важните рискове от хипогликемия и бронхоспазъм след приемане на HEMANGIOL и да предостави насоки как да се наблюдават/управляват тези рискове. Друга цел е да инструктира обгрижващите лица да хранят правилно децата по време на лечението, за да се избегне рискът от сериозна хипогликемия.

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с план за комуникация, с националния компетентен орган преди да разпространява обучителния материал. Обучителният материал трябва да бъде на разположение за разпространение преди лансиране на новото показание (лечение на пролиферативен хемангиом в детска възраст) в държавата членка.

Обучителният материал за обгрижващи лица, които лекуват деца с HEMANGIOL, трябва да включва следните ключови елементи за безопасност:

- Информация за риска от хипогликемия, който остава еднакво значим през целия период на лечение,
- Информация за условията, при които HEMANGIOL не трябва да се прилага
- Информация относно правилната процедура за приготвяне и прилагане на продукта, включително:
 - Съвет как да се хранят децата по време на лечението
 - Информация за начина на откриване и справяне с всеки признак на хипогликемия по време на лечението с HEMANGIOL
(*ранни симптоми* като бледност, умора, изпотяване, треперене, сърцебиене, тревожност, глад, трудно събуждане; *основни симптоми* като прекомерен сън, затруднен отговор, лошо хранене, понижаване на температурата, гърчове (припадъци), кратки паузи в дишането, загуба на съзнание).
Информация за начина на откриване и справяне с всеки признак на бронхоспазъм по време на лечението с HEMANGIOL: кашлица, свързана с бързо или затруднено дишане, и/или хрипове със или без синкав цвят на кожа.
 - Инструкции кога да се преустанови приемът на HEMANGIOL и да се свържат с медицински специалист:
 - Ако по време на лечението настъпят признаци и симптоми на хипогликемия (трябва незабавно да се даде на детето подсладена течност, ако детето е в съзнание),
 - Ако се появят признаци и симптоми на бронхоспазъм,
 - В случай на инфекции или други ситуации, при които има по-високи нужди от глюкоза (студ, стрес) или ситуации, които се определят като гладуване за пациента (напр. недостатъчен прием на храна, инфекция, повръщане).
 - Инструкции за приготвяне на разтвор на HEMANGIOL

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА / БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**HEMANGIOL 3,75 mg/ml перорален разтвор
пропранолол**

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml от разтвора съдържа 4,28 mg пропранололов хидрохлорид, еквивалентно на 3,75 mg пропранолол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество с известно действие: пропиленгликол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

1 бутилка от 120 ml и 1 спринцовка за перорални форми.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Използвайте с помощта на спринцовката за перорални форми, градуирана в mg пропранолол, включена в опаковката. Не използвайте друго средство за измерване.

Не разклащайте бутилката преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначалното отваряне, лекарството трябва да се използва в срок от 2 месеца.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте бутилката и спринцовката за перорални форми във външната картонена опаковка между всяка употреба.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/919/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

HEMANGIOL

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

HEMANGIOL 3,75 mg/ml перорален разтвор пропранолол

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично за Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява HEMANGIOL и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приема HEMANGIOL
3. Как да се прилага HEMANGIOL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате HEMANGIOL
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1 Какво представлява HEMANGIOL и за какво се използва

Какво представлява HEMANGIOL

Името на Вашето лекарство е HEMANGIOL. Активната съставка е пропранолол. Пропранолол принадлежи към група лекарства, известни като бета-блокери.

За какво се използва

Това лекарство се използва за лечение на заболяване, наречено хемангиом. Хемангиом е събиране на допълнителни кръвоносни съдове под формата на бучка в или под кожата. Хемангиомът може да бъде повърхностен или дълбок. Понякога се нарича „ягоден белег по рождение“, тъй като повърхността му прилича малко на ягода.

Прилагането на Hемangiоl стартира при деца на възраст от 5 седмици до 5 месеца, когато:

- локализирането и/или разширяването на лезиите застрашава живота или функциите (би могло да увреди жизненоважни органи или сетива като зрение или слух);
- хемангиомът е улцеративен (т.е. с рана на кожата, която не може да заздравее) и болезнен и/или не се повлиява от обикновени мерки за третиране на рани;
- съществува риск от постоянни белези или обезобразяване.

2 Какво трябва да знаете, преди вашето дете да приема Hемangiоl

Не давайте HEMANGIOL

Ако Вашето дете:

- е родено преждевременно и не е достигнало коригираната възраст 5 седмици (коригираната възраст е възрастта, на която преждевременно роденото дете би било, ако е било родено на датата на термина).
- е алергично към пропранолол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Алергичната реакция може да включва обрив, сърбеж или недостиг на въздух.
- има астма или анамнеза за затруднения в дишането.
- има забавена сърдечна честота за своята възраст. Моля проверете при Вашия лекар, ако не сте сигурни.
- има сърдечен проблем (като нарушения на сърдечния ритъм и сърдечна недостатъчност).
- има много ниско кръвно налягане.
- има проблеми с кръвообращението, от които пръстите на краката и ръцете му са изтръпнали и бледи.
- е склонно към ниско ниво на кръвната захар.
- има високо кръвно налягане, причинено от тумор на надбъбречната жлеза. Това се нарича „феохромоцитом“.

Ако кърмите детето си и ако приемате лекарства, които не трябва да се използват с HEMANGIOL (вижте „Ако кърмите детето си“ и „Други лекарства и HEMANGIOL“), **не давай**те това лекарство на детето си.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди Вашето дете да получи HEMANGIOL, кажете на Вашия лекар:

- ако детето Ви има проблеми с черния дроб или бъбреците. Това лекарство няма да бъде препоръчано в случай на увреждане на черния дроб или бъбреците.
- ако детето Ви е имало някога алергична реакция независимо от произхода (напр. лекарство или хранително вещество и т.н.). Алергичната реакция може да включва обрив, сърбеж или недостиг на въздух.
- ако детето Ви има псориазис (кожно заболяване, при което се образуват червени, сухи плаки от удебелена кожа), тъй като това лекарство може да влоши симптомите на това заболяване.
- ако детето Ви има диабет: в този случай нивото на кръвната захар на Вашето дете трябва да се измерва по-често.
- ако Вашето дете има РНАСЕ синдром (заболяване, при което се комбинират хемангиом и съдови аномалии, включително аномалии на мозъчни кръвоносни съдове), тъй като това лекарство може да повиши риска от мозъчен удар.

Важни признаци, на които да се обръща внимание след прилагането на HEMANGIOL

Рискове от хипогликемия

Това лекарство може да маскира предупредителните признаци на хипогликемия (известна също като ниско ниво на кръвната захар). То също така може да влоши хипогликемията при деца, особено по време на гладуване (напр. недостатъчен прием на храна, съпътстваща инфекция, повръщане) или при повишени нужди от глюкоза (студ, стрес, инфекции) или в случай на предозиране. Тези признаци могат да бъдат:

- Леки: бледност, умора, изпотяване, треперене, сърцебиене, тревожност, глад, трудно събуждане.
- Основни: прекомерен сън, затруднение да отговаря, лошо хранене, понижаване на телесната температура, гърчове (припадъци), кратки паузи в дишането, загуба на съзнание.

Рискът от развитие на хипогликемия остава значим през целия период на лечение.

За да се избегнат рисковете от хипогликемия, дозата HEMANGIOL трябва да се приеме
--

по време или непосредствено след хранене и да се избягва прием на последната доза непосредствено преди сън (вж. точка 3). Вашето дете трябва да бъде хранено достатъчно и редовно по време на лечението. Ако детето не яде достатъчно, развие друго заболяване или повръща, се препоръчва да пропуснете дозата.

НЕ ДАВАЙТЕ HEMANGIOL НА ДЕТЕТО СИ, ДОКАТО НЕ ЗАПОЧНЕ ОТНОВО ДА СЕ ХРАНИ ПРАВИЛНО.

Ако детето Ви има признаци на хипогликемия по време на прием на HEMANGIOL, спрете лечението и се обадете веднага на лекар или отидете направо в болница. Ако детето е в съзнание, дайте му през устата течност, съдържаща захар.

Рискове от бронхоспазъм

Спрете лечението и се свържете с лекар незабавно, ако след като дадете HEMANGIOL на Вашето дете забележите следните симптоми, които предполагат наличие на бронхоспазъм (временно свиване на бронхите, което води до затруднено дишане): кашлица, бързо или затруднено дишане или хрипове, свързани или не с посиняване на кожата.

Спрете лечението и незабавно се свържете с лекар, ако Вашето дете има симптоми на простуда и има затруднения в дишането и/или хрипове докато приема HEMANGIOL.

Риск от хипотония и брадикардия (забавена сърдечна честота)

HEMANGIOL може да понижи кръвното налягане (хипотония) и да забави сърдечната честота (брадикардия). Ето защо Вашето дете трябва да се наблюдава от лекар и да се следи сърдечната честота в продължение на 2 часа след първоначалната доза или след увеличаване на дозата. След това Вашият лекар ще преглежда редовно детето Ви по време на лечението.

Спрете лечението и незабавно се свържете с лекар, ако детето Ви има признаци като умора, студенина, бледа, със синкав цвят кожа или получи припадък, докато приема HEMANGIOL.

Риск от хиперкалиемия

HEMANGIOL може да повиши нивото на калий в кръвта (хиперкалиемия). В случай на голям улцериращ хемангиом трябва да бъде измерено нивото на калий в кръвта на Вашето дете.

Ако Вашето дете трябва да бъде подложено на обща упойка

Кажете на Вашия лекар, че то приема HEMANGIOL. Трябва да направите това, защото кръвното налягане на Вашето дете може да се понижи, ако му бъдат дадени някои анестетици, докато приема това лекарство (вижте „Други лекарства и HEMANGIOL“). Може да се наложи прилагането на HEMANGIOL да бъде спряно най-малко 48 часа преди анестезията.

Ако кърмите детето си

- Уведомете Вашия лекар преди да дадете това лекарство.
- Не давайте това лекарство на Вашето дете, ако приемате лекарства, които не трябва да се използват с HEMANGIOL (вижте „Други лекарства и HEMANGIOL“).

Други лекарства и HEMANGIOL

- Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако давате, наскоро сте давали или е възможно да давате други лекарства на детето си. Това е така, защото HEMANGIOL може да промени начина, по който действат другите лекарства, както и някои лекарства могат да окажат влияние върху начина на действие на HEMANGIOL.
- Освен това, ако кърмите детето си, е важно да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, какви лекарства приемате, тъй като те могат да преминат в кърмата и да повлияят на лечението на детето Ви. Вашият лекар ще ви посъветва дали е необходимо да спрете кърменето или не.

По-специално, ако кърмите, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или ако детето Ви приема:

- лекарства за лечение на диабет,
- лекарства за проблеми със сърцето и кръвоносните съдове като неравномерен сърдечен ритъм, болка в гърдите или стенокардия, високо кръвно налягане, сърдечна недостатъчност,
- лекарства за лечение на тревожност и депресия, както и по-сериозни психични проблеми и епилепсия,
- лекарства за лечение на туберкулоза,
- лекарства за лечение на болка и възпаление,
- лекарства, използвани за понижаване на липидите в кръвта,
- лекарства, използвани за упойка.

Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

HEMANGIOL съдържа натрий и пропиленгликол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23mg) на доза, т.е. по същество е „без сол“. Този продукт съдържа 2.08 mg пропиленгликол/kg/дневно. Ако бебето Ви е на възраст по-малка от 4 седмици, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да му дадете това лекарство, по-специално ако на бебето се дават други лекарства съдържащи пропиленгликол или алкохол.

3 Как да дадете Немангиол на Вашето дете

Лечението на Вашето дете е започнато от лекар, който има опит в диагностиката, лечението и контрола на хемангиом в детска възраст.

Винаги давайте на Вашето дете това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Никога не променяйте дозата, която давате на детето си, сами. Всяко повишаване на дозата или корекция на дозата въз основа на теглото на Вашето дете трябва да бъде направена от Вашия лекар.

Доза

- Дозирането се базира на теглото на Вашето дете, според следната схема:

Седмици (дневна доза)	Доза на прием	Време за прием
Първа седмица (1 mg/kg/дневно)	0.5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• веднъж сутрин• веднъж в късния следобяд• поне 9 часа интервал между два приема
Втора седмица (2 mg/kg/дневно)	1mg/kg	
Трета седмица и следващите седмици (3 mg/kg/дневно)	1.5 mg/kg	

- Ако е необходимо, може да смесите лекарствения продукт с малко количество адаптирано мляко или с ябълков и/или портокалов сок, съобразно възрастта, и да го дадете на детето си в шише за бебета. Не смесвайте лекарството с цяло шише мляко или сок.
За деца с тегло до 5 kg можете да смесите дозата с една чаена лъжичка мляко (около 5 ml).
За деца с тегло над 5 kg дозата може да бъде смесена с една супена лъжица мляко или плодов сок (около 15 ml). Използвайте сместа в рамките на 2 часа след приготвянето

Как да давате HEMANGIOL на Вашето дете

- Hemangiol се употребява перорално.
- Лекарството трябва да се дава по време на или веднага след хранене.
- Дозата трябва винаги да се измерва с помощта на спринцовката за перорални форми, доставена с бутилката.
- Дайте HEMANGIOL директно в устата на Вашето дете с помощта на спринцовката за перорални форми, доставена с бутилката.
- Хранете детето си редовно, за да се избегне продължително гладуване.
- Ако детето Ви не яде или повръща, е препоръчително да пропуснете дозата.
- Ако детето Ви изплюе дозата или ако не сте сигурни дали е получило цялата доза от лекарството, не давайте друга доза, а изчакайте до следващата планирана доза.
- HEMANGIOL и храната трябва да се дават от едно и също лице с цел избягване на риск от хипогликемия. Ако участват различни хора, е важно да има добра комуникация, за да се гарантира безопасността на Вашето дете.

Инструкции за употреба:

- **Стъпка 1. Извадете предметите от кутията**

Картонената опаковка съдържа следните предмети, които ще Ви бъдат необходими, за да приложите лекарството:

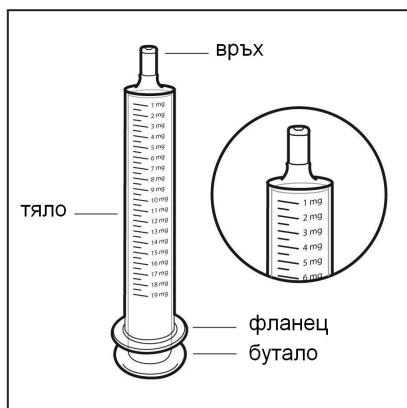
- стъклена бутилка, съдържаща 120 ml пропранолол перорален разтвор
- спринцовка за перорални форми, градуирана в mg, предоставена с това лекарство.

Извадете бутилката и спринцовката за перорални форми от кутията и извадете спринцовката от найлоновата торбичка.



- **Стъпка 2. Проверете дозата**

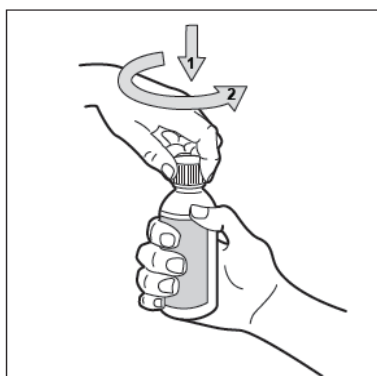
Проверете дозата HEMANGIOL в милиграми (mg), както е предписано от Вашия лекар. Намерете това деление върху спринцовката за перорални форми.



- **Стъпка 3. Отворете бутилката**

Бутилката е със защитена от деца капачка. Ето как да я отворите: натиснете надолу пластмасовата капачка като едновременно я въртите обратно на часовниковата стрелка (наляво).

Не разклащайте бутилката преди употреба.

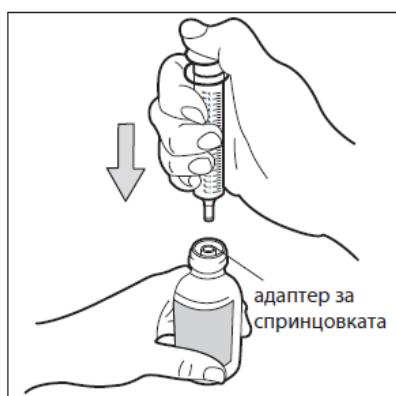


- **Стъпка 4. Поставете спринцовката**

Поставете спринцовката за перорални форми в изправената бутилка и натиснете буталото докрай.

Не махайте адаптера за спринцовката от гърлото на бутилката.

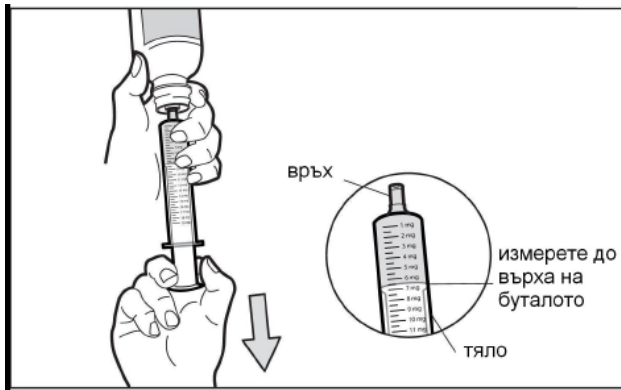
Използвайте само спринцовката за перорални форми, която е доставена с лекарството, за да измерите и дадете дозата. Не използвайте лъжица или друго средство за дозиране.



- **Стъпка 5: Изтеглете дозата**

Обърнете бутилката с поставената спринцовка за перорални форми надолу.

Изтеглете буталото на спринцовката до делението в mg, което Ви е нужно.



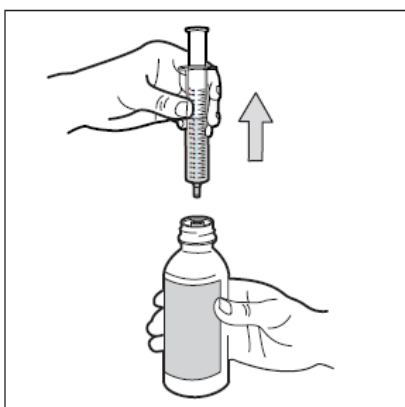
- **Стъпка 6: Проверете за въздушни мехурчета**

Ако забележите въздушни мехурчета в спринцовката, задръжте спринцовката изправена, натиснете буталото нагоре докъдето е необходимо, за да отстраните всички големи мехурчета и след това нагласете отново на дозата, предписана от Вашия лекар.



- **Стъпка 7. Извадете спринцовката**

Обърнете бутилката в изправено положение и отстранете спринцовката от бутилката. Бъдете внимателни, не натискайте буталото по време на тази стъпка.



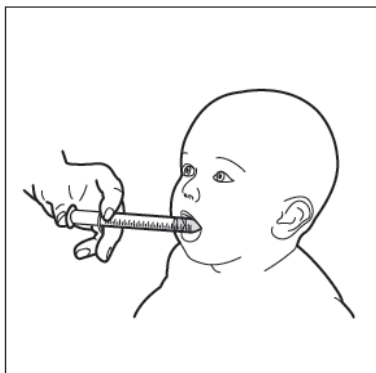
- **Стъпка 8. Затворете бутилката**

Поставете обратно пластмасовата капачка на бутилката, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка (надясно).



• **Стъпка 9. Дайте HEMANGIOL на Вашето дете**

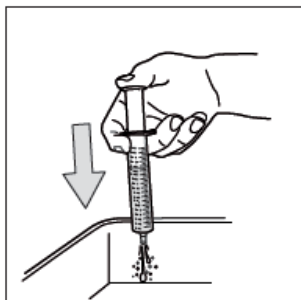
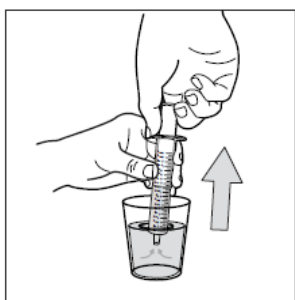
Поставете спринцовката в устата на Вашето бебе, насочена към вътрешната страна на бузата. Сега бавно впръскайте HEMANGIOL от спринцовката директно в устата на бебето. Не поставяйте детето да легне веднага след приема на лекарството.



• **Стъпка 10: Почистете спринцовката**

Не разглобявайте спринцовката. Изплакнете празната спринцовка след всяка употреба в чаша с чиста вода:

- 1- Вземете чаша чиста вода
- 2- Издърпайте буталото
- 3- Изхвърлете водата в мивката
- 4- **Повторете този процес на почистване 3 пъти.**



Не използвайте сапун или продукт, на основата на алкохол, за почистване. Подсушете външната част.

Не почиствайте спринцовката чрез стерилизатор или съдомиялна машина.

Съхранявайте бутилката и спринцовката заедно в картонената опаковка до следващата употреба на безопасно място, където Вашето дете не може да я достигне. Изхвърлете спринцовката, когато лекарството в бутилката свърши.

Ако дадете на Вашето дете повече HEMANGIOL отколкото трябва

Ако сте дали на детето си повече HEMANGIOL, отколкото трябва, моля консултирайте се с Вашия лекар незабавно.

Ако сте пропуснали да дадете HEMANGIOL на Вашето дете

Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Продължете лечението с обичайната честота: една доза сутрин и една в късния следобед.

Ако спрете да давате HEMANGIOL на Вашето дете

HEMANGIOL може да бъде спряен изведнъж в края на лечението, определено от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра.

4 Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След прилагане на HEMANGIOL трябва да се следи за важните предупредителни признаци на потенциалните нежелани реакции, като например ниско кръвно налягане, ниска сърдечна честота, ниско ниво на кръвната захар и бронхоспазъм (затруднения в дишането). Моля вижте точка 2 от тази листовка.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Бронхит (възпаление на бронхите)
- Нарушения на съня (безсъние, лошо качество на съня и затруднения при събуждане)
- Диария и повръщане.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Бронхоспазъм (затруднено дишане)
- Бронхиолит (възпаление на малките бронхи със затруднено дишане и хрипове в гърдите, свързано с кашлица и повишена температура)
- Понижено кръвно налягане
- Намален апетит
- Възбуда, кошмари, раздразнителност
- Сънливост
- Студени крайници
- Запек, коремна болка
- Еритема (зачервяване на кожата)
- Дерматит от пелени

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Нарушения в сърдечната проводимост или ритъм (забавяне или неравномерен сърдечен ритъм)
- Уртикария (алергична реакция на кожата), алопеция (косопад)
- Понижени нива на кръвната захар
- Намален брой на белите кръвни клетки.

Честотата на следните нежелани реакции не е известна (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

- Гърчове (припадъци), свързани с хипогликемия (необичайно ниски нива на кръвната захар)

- Брадикардия (необичайно ниска сърдечна честота)
- Ниско кръвно налягане
- Много ниски нива на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите
- Проблеми с кръвообращението, от които пръстите на краката и ръцете са изтръпнали и бледи
- Повишено ниво на калий в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5 Как да съхранявате Hemangiol

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте бутилката във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Съхранявайте бутилката и спринцовката за перорални форми във външната картонена опаковка между употребите. Да не се замразява. След първоначалното отваряне лекарството трябва да се използва в срок до 2 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа HEMANGIOL

- Активното вещество е пропранолол. Всеки ml съдържа 4,28 mg пропранололов хидрохлорид, еквивалентен на 3,75 mg пропранолол.
- Останалите съставки са хидроксиетилцелулоза, захарин натрий, аромат на ягода (съдържа пропиленгликол), аромат на ванилия (съдържа пропиленгликол), лимонена киселина монохидрат, пречистена вода. Вижте точка 2 под 'HEMANGIOL съдържа натрий и пропиленгликол' за повече информация.

Как изглежда HEMANGIOL и какво съдържа опаковката

- HEMANGIOL е бистър, безцветен до бледожълт перорален разтвор с мирис на плодове.
- Доставка се в бутилка от 120 ml от тъмно стъкло, със защитена от деца капачка на винт. Кутия с 1 бутилка.
- С всяка бутилка се доставя полипропиленова спринцовка за перорални форми, градуирана в mg пропранолол.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval
ФРАНЦИЯ

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

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.