

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 4,28 mg de chlorhydrate de propranolol correspondant à 3,75 mg de propranolol base.

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution contient

Propylène glycol2,60 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution buvable limpide, incolore à légèrement jaune, avec une odeur fruitée.

4 DONNÉES CLINIQUES

Que contient cette notice ?

- 4.1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
- 4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
- 4.3. CONTRE-INDICATIONS
- 4.4. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
- 4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS
- 4.6. FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT
- 4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES
- 4.8. EFFETS INDÉSIRABLES
- 4.9. SURDOSAGE
- 5.1. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES
- 5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES
- 5.3. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
- 6.1. LISTE DES EXCIPIENTS
- 6.2. INCOMPATIBILITÉS
- 6.3. DURÉE DE CONSERVATION
- 6.4. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
- 6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
- 6.6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION
6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS
7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
8. DATE DE PÉREMPTION
9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU
11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
13. NUMÉRO DU LOT
14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
15. INDICATIONS D'UTILISATION
16. INFORMATIONS EN BRAILLE

4.1 Indications thérapeutiques

HEMANGIOL est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,
- Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
- Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des hémangiomes infantiles, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles.

Posologie

La posologie est exprimée en propranolol base.

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour, répartie en deux prises séparées de 0,5 mg/kg. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, de la manière suivante : 1 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 2 mg/kg/jour pendant 1 semaine, puis 3 mg/kg/jour en dose d'entretien.

La dose thérapeutique est de 3 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées de 1,5 mg/kg, le matin et en fin d'après-midi, avec un intervalle d'au moins 9 heures entre deux prises. HEMANGIOL doit être donné pendant ou juste après un repas pour éviter le risque d'hypoglycémie.

Si l'enfant ne mange pas assez ou vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose.

Si l'enfant recrache une dose ou ne prend pas tout le médicament, il convient de ne pas lui administrer une autre dose et d'attendre la dose suivante prévue.

Au cours de la phase de titration, chaque augmentation posologique doit être réalisée sous surveillance médicale dans les mêmes conditions que pour l'administration de la dose initiale. Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant.

Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un réajustement de la posologie doivent être effectués au moins une fois par mois.

Durée du traitement

HEMANGIOL doit être administré pendant une période de 6 mois.

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la dose.

Chez la minorité de patients qui présentent une rechute des symptômes après l'arrêt du traitement, celui-ci peut être réintroduit dans les mêmes conditions avec une réponse satisfaisante.

Populations pédiatriques

En l'absence de données d'efficacité clinique et de sécurité, HEMANGIOL ne doit pas être utilisé chez le nourrisson âgé de moins de 5 semaines.

Il n'y a pas de données d'efficacité et de sécurité dans les essais cliniques menés avec HEMANGIOL permettant de recommander l'instauration d'un traitement par HEMANGIOL chez le nourrisson et l'enfant âgé de plus de 5 mois.

Enfants insuffisants hépatiques ou rénaux

En l'absence de données, l'administration du produit n'est pas recommandée chez l'enfant insuffisant hépatique ou rénal (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

HEMANGIOL doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base fournie avec le flacon de solution buvable (voir les instructions d'utilisation à la rubrique 3 de la notice).

Le flacon ne doit pas être agité avant utilisation.

Si nécessaire, le médicament peut être dilué dans une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant. Le produit ne doit pas être versé dans un biberon plein.

Le mélange peut être effectué avec une cuillerée à café (environ 5 ml) de lait pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg ou avec une cuillerée à soupe (environ 15 ml) de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg et administré dans un biberon. Le mélange doit être utilisé dans un délai de 2 heures.

HEMANGIOL et le repas doivent être donnés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de l'enfant.

4.3 Contre-indications

- Prématuré n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines (l'âge corrigé étant calculé en soustrayant le nombre de semaines de prématurité de l'âge réel)
- Nouveau-né allaité par sa mère traitée par des médicaments contre-indiqués avec le propranolol
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Asthme ou antécédent de bronchospasme
- Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)
- Bradycardie au-dessous des limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/min)	100	90	80

- Hypotension artérielle au-dessous des limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Pression artérielle (mm Hg)	65/45	70/50	80/55

- Choc cardiogénique
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par un traitement
- Angor de Prinzmetal
- Troubles artériels périphériques sévères (syndrome de Raynaud)
- Enfants prédisposés à l'hypoglycémie
- Phéochromocytome

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise sous traitement

Avant la mise sous traitement par propranolol, un dépistage des risques associés à l'utilisation de propranolol doit être réalisé. Une analyse des antécédents médicaux et un examen clinique complet doivent être effectués, incluant la mesure de la fréquence cardiaque ainsi qu'une auscultation cardiaque et pulmonaire.

En cas de suspicion d'anomalie cardiaque, il convient de consulter un spécialiste avant la mise sous traitement afin de rechercher une éventuelle contre-indication sous-jacente.

En cas d'anomalie broncho-pulmonaire aiguë, la mise sous traitement doit être différée.

Hypoglycémie

Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie. Il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie en particulier tachycardie, tremblements, anxiété et faim. Il peut aggraver les hypoglycémies survenant chez l'enfant, notamment pendant les périodes de jeûne (par exemple : faible prise alimentaire, infections, vomissements), quand les demandes en glucose sont

augmentées (froid, stress, infections), ou en cas de surdosage.

Les hypoglycémies associées à la prise de propranolol peuvent se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma. En cas d'apparition de signes cliniques d'hypoglycémie, il est nécessaire de faire boire à l'enfant une solution liquide sucrée et d'interrompre temporairement le traitement. Une surveillance appropriée de l'enfant sera mise en place jusqu'à disparition des symptômes.

Les prescripteurs doivent informer les aidants/parents du risque d'hypoglycémie grave qui persiste pendant toute la durée du traitement et insister sur la nécessité de respecter les recommandations de posologie (voir rubrique 4.2).

Les aidants doivent recevoir des conseils sur la manière de reconnaître les signes cliniques d'hypoglycémie de l'enfant afin de :

- traiter immédiatement l'hypoglycémie pour prévenir les situations mettant la vie de l'enfant en danger,
- contacter un médecin ou aller directement à l'hôpital,
- interrompre le traitement.

Chez l'enfant diabétique, la surveillance glycémique doit être renforcée et suivie par un endocrinologue.

Affections respiratoires

En cas d'infection des voies respiratoires inférieures associée à une dyspnée avec sibilants, le traitement doit être temporairement interrompu. L'administration de bêta2 agonistes et de corticoïdes inhalés est possible. La reprise du propranolol peut être envisagée après que l'enfant a complètement récupéré ; en cas de récurrence, le traitement doit être définitivement arrêté.

En cas de bronchospasme isolé, le traitement doit être définitivement arrêté.

Affections cardiovasculaires

Le propranolol, de par son action pharmacologique, peut entraîner ou majorer une bradycardie ou des troubles de la pression artérielle. On diagnostiquera une bradycardie si la fréquence cardiaque diminue de plus de 30 bpm par rapport à la fréquence initiale. La bradycardie est définie comme une fréquence cardiaque inférieure aux limites suivantes :

Age	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/min)	100	90	80

Après la mise sous traitement et après toute augmentation de dose, une surveillance clinique, incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque, doit être effectuée au moins toutes les heures pendant au moins 2 heures. En cas de bradycardie symptomatique ou de bradycardie inférieure à 80 bpm, il convient de consulter immédiatement un spécialiste.

En cas de bradycardie sévère et/ou symptomatique ou d'hypotension artérielle survenant à n'importe quel moment au cours du traitement, il convient d'interrompre le traitement et de consulter un spécialiste.

Insuffisance cardiaque

La stimulation sympathique peut être un élément vital pour soutenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive et son inhibition par bêta-blocage peut aggraver la défaillance. Chez l'enfant souffrant d'insuffisance cardiaque, le traitement doit être géré par un cardiologue.

Syndrome PHACE

Les données de sécurité concernant l'utilisation du propranolol chez les patients atteints de syndrome PHACE sont très limitées.

Le propranolol peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de syndrome PHACE avec des anomalies cérébrovasculaires sévères en réduisant la pression artérielle et en diminuant l'écoulement sanguin des vaisseaux occlus, rétrécis ou sténosés. Les enfants qui présentent un hémangiome infantile facial étendu doivent faire l'objet d'investigations approfondies pour rechercher une éventuelle artériopathie associée à un syndrome PHACE, par angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou et par imagerie cardiaque pour visualiser la crosse aortique, avant d'envisager un traitement par le propranolol.

Il convient de consulter un spécialiste.

Allaitement

Le propranolol passe dans le lait maternel, les mères traitées par le propranolol qui allaitent leur enfant doivent en informer leur médecin.

Insuffisance hépatique ou rénale

Le propranolol est métabolisé au niveau hépatique et éliminé par le rein. En l'absence de données chez l'enfant, le propranolol n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.2).

Hypersensibilité

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés, le traitement par bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par adrénaline aux posologies habituelles. Chez les enfants ayant un risque d'anaphylaxie, le bénéfice/risque du médicament doit être évalué.

Anesthésie générale

Les bêtabloquants entraînent une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant.

Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, le traitement par bêtabloquant doit être interrompu au moins 48 heures avant l'intervention.

Hyperkaliémie

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés chez des patients avec des hémangiomes ulcérés étendus. Une surveillance des électrolytes doit être réalisée chez ces patients.

Psoriasis

Chez les patients souffrant de psoriasis, des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants ; l'indication mérite d'être pesée.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 2,08 mg de propylène glycol/kg/jour. La prudence s'impose chez les bébés de moins de 4 semaines, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

La co-administration avec n'importe quel substrat de l'alcool déshydrogénase tel que l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez le nouveau-né.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En l'absence d'études spécifiques chez l'enfant, les interactions médicamenteuses avec le propranolol sont celles déjà connues chez l'adulte. Avant d'administrer d'autres médicaments, il convient de tenir compte des 2 situations suivantes (non mutuellement exclusives) :

- Enfant recevant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous.
- Enfant allaité par sa mère prenant tout autre médicament, notamment parmi ceux mentionnés ci-dessous. Dans ce cas, la nécessité d'arrêter l'allaitement doit être discutée.

Une surveillance clinique étroite à la recherche d'une éventuelle intolérance au propranolol est nécessaire.

Associations déconseillées

Inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil, bépridil)

L'administration concomitante avec le propranolol peut entraîner des troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), des troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi qu'une insuffisance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, notamment en début de traitement.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Médicaments cardiovasculaires

Antiarythmiques

- La propafénone a des propriétés inotropes négatives et bêtabloquantes qui peuvent s'ajouter à celles du propranolol.
- Le métabolisme du propranolol est réduit par l'administration concomitante de quinidine, entraînant une augmentation de 2 à 3 fois de la concentration sanguine et des degrés plus importants de blocage bêta-adrénergique.
- L'amiodarone est un antiarythmique doté de propriétés chronotropes négatives qui peuvent s'ajouter à celles observées avec les bêtabloquants tels que le propranolol. Des troubles de l'automatisme et de la conduction sont prévisibles en raison de la suppression des mécanismes sympathiques compensateurs.
- Le métabolisme de la lidocaïne par voie intraveineuse est inhibé par l'administration concomitante de propranolol, entraînant une augmentation de 25 % des concentrations de lidocaïne. Une toxicité de la lidocaïne (événements indésirables neurologiques et cardiaques) a été rapportée après administration concomitante avec le propranolol.

Glycosides digitaliques

Les glycosides digitaliques ainsi que les bêtabloquants ralentissent la conduction auriculoventriculaire et diminuent la fréquence cardiaque. Leur utilisation concomitante peut majorer le risque de bradycardie. L'avis d'un cardiologue doit être envisagé.

Dihydropyridines

Il convient d'être prudent chez les patients sous bêtabloquant qui reçoivent une dihydropyridine. Les deux agents peuvent induire une hypotension artérielle et/ou une insuffisance cardiaque chez les patients dont la fonction cardiaque est partiellement contrôlée en raison de leurs effets inotropes additifs. Leur utilisation concomitante peut réduire la réponse sympathique réflexe en cas de vasodilatation distale excessive.

Antihypertenseurs (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, alpha-bloquants quelle que soit l'indication, antihypertenseurs d'action centrale, réserpine, etc.)

Lorsqu'ils sont associés à des bêtabloquants, les médicaments qui diminuent la pression artérielle peuvent entraîner ou aggraver une hypotension artérielle, notamment orthostatique. L'arrêt simultané des bêtabloquants et des antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver le rebond d'hypertension artérielle qui suit l'arrêt brutal de la clonidine et le propranolol doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine.

Médicaments non cardiovasculaires

Corticoïdes

Les patients avec un hémangiome infantile peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie s'ils ont reçu ou s'ils reçoivent simultanément un traitement par corticoïdes car la suppression surrénalienne pourrait entraîner un défaut de réponse à l'hormone de contre-régulation, le cortisol, et ainsi majorer le risque d'hypoglycémie. Ceci s'applique également aux enfants allaités par leur mère traitée par corticoïdes en cas de posologies élevées ou de traitement prolongé (voir rubrique 4.4 concernant l'hypoglycémie).

Médicaments induisant une hypotension artérielle orthostatique

Les médicaments qui induisent une hypotension artérielle posturale (dérivés nitrés, inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, agonistes dopaminergiques, lévodopa, amifostine, baclofène ...) peuvent ajouter leurs effets à ceux des bêtabloquants. L'avis d'un cardiologue doit être envisagé.

Inducteurs enzymatiques

Les taux sanguins de propranolol peuvent être diminués par l'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine ou le phénobarbital.

Hypoglycémisants

Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Il convient d'être prudent en cas d'utilisation concomitante de propranolol avec un traitement hypoglycémiant chez les patients diabétiques car cela pourrait prolonger la réponse hypoglycémique à l'insuline. Dans ce cas, prévenir le personnel soignant et renforcer, surtout en début de traitement, la surveillance glycémique.

Hypolipémiants

L'administration concomitante de cholestyramine ou de colestipol avec le propranolol peut entraîner une diminution allant jusqu'à 50 % des concentrations de propranolol.

Anesthésiques halogénés

Ils peuvent diminuer la contractilité myocardique et la réponse vasculaire compensatoire en cas d'administration avec le propranolol. Les bêta-stimulants peuvent être utilisés pour contrer le bêta-blocage.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Non pertinent.

Allaitement :

Mères qui allaitent : voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5.

Fertilité :

Bien que certains effets réversibles sur la fertilité des mâles et des femelles aient été rapportés dans la littérature chez des rats adultes recevant de fortes doses de propranolol, l'étude réalisée chez de jeunes animaux n'a pas montré d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non pertinent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans les essais cliniques conduits dans les hémangiomes infantiles prolifératifs, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités par HEMANGIOL ont été des troubles du sommeil (16,7%), des infections respiratoires majorées telles que bronchite et bronchiolite associées à une toux et une fièvre, des diarrhées (16,5%) et des vomissements (11,5%).

Globalement, les effets indésirables rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature ont été des hypoglycémies (et les événements associés tels que des crises convulsives hypoglycémiques) et des infections respiratoires majorées associées à une détresse respiratoire.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés, quelles que soient la dose et la durée du traitement, dans trois études cliniques conduites chez 435 patients traités par HEMANGIOL à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 3 mg/kg/jour sur une durée maximale de traitement de 6 mois. La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Compte tenu de la taille de la base de données des essais cliniques, les catégories Rare et Très rare ne sont pas représentées. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Bronchite	Bronchiolite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil	Agitation Cauchemars Irritabilité		
Affections du système nerveux		Somnolence		Crise convulsive hypoglycémique
Affections cardiaques			Bloc AV	Bradycardie
Affections vasculaires		Extrémités froides		Hypotension artérielle Vasoconstriction Syndrome de Raynaud
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Vomissements	Constipation Douleur abdominale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Erythème Erythème fessier	Urticaire Alopécie	Dermatite psoriasiforme
Investigations		Diminution de la pression artérielle	Diminution de la glycémie Diminution de la fréquence cardiaque Neutropénie	Agranulocytose Hyperkaliémie

Description d'effets indésirables sélectionnés

Concernant les infections des voies respiratoires inférieures telles que la bronchite ou la bronchiolite, une aggravation des symptômes (y compris de bronchospasme) a été observée chez des patients traités par HEMANGIOL en raison de l'effet bronchoconstricteur du propranolol. Ces effets ont dans de rares cas conduit à l'arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.4).

Les troubles du sommeil recouvrent l'insomnie, un sommeil de mauvaise qualité et l'hypersomnie. Les autres affections du système nerveux central ont principalement été observées en début de traitement.

Des diarrhées ont été fréquemment rapportées sans être systématiquement associées à une maladie gastro-intestinale infectieuse. La survenue de diarrhées semble dose-dépendante entre 1 et 3 mg/kg/jour. Aucun cas n'a été d'intensité sévère et n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Les événements cardiovasculaires rapportés au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Lors des 4 heures de surveillance cardiovasculaire réalisée pendant les jours de titration, une diminution de la fréquence cardiaque (d'environ 7 bpm) et de la pression artérielle systolique (< 3 mm Hg) a été observée après l'administration du médicament. Un cas de bloc cardiaque auriculoventriculaire du second degré chez un patient avec des troubles de la conduction sous-jacents a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Des cas isolés de bradycardie symptomatique et d'hypotension artérielle ont été rapportés dans la littérature.

Les baisses de la glycémie observées au cours des études cliniques ont été asymptomatiques. Toutefois, plusieurs cas d'hypoglycémie associée à une crise convulsive hypoglycémique ont été rapportés au cours du programme d'autorisation temporaire d'utilisation et dans la littérature, notamment en cas de jeûne lors d'une maladie concomitante (voir rubrique 4.4).

Le traitement concomitant par corticoïdes systémiques peut majorer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Une hyperkaliémie a été rapportée dans la littérature chez quelques patients avec un hémangiome ulcéré étendu (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La toxicité des bêtabloquants est une extension de leurs effets thérapeutiques :

- Les symptômes cardiaques de sévérité légère à modérée sont une diminution de la fréquence cardiaque et une hypotension artérielle. Des blocs auriculoventriculaires, des retards de conduction intraventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive peuvent se produire en cas de toxicité plus sévère.
- Un bronchospasme peut se développer, en particulier chez les patients asthmatiques.
- Une hypoglycémie peut se développer et les manifestations d'hypoglycémie (tremblement, tachycardie) peuvent être masquées par d'autres effets cliniques de toxicité des bêtabloquants.

Le propranolol est fortement liposoluble et il peut traverser la barrière hémato-encéphalique et provoquer des crises convulsives.

Soutien et traitement :

Le patient doit être placé sous monitoring cardiaque et sous surveillance des signes vitaux, de l'état mental et de la glycémie. Des liquides en intraveineux en cas d'hypotension artérielle et de l'atropine en cas de bradycardie doivent être administrés. L'administration de glucagon puis de catécholamines doit être envisagée si le patient ne répond pas de manière appropriée aux liquides en intraveineux. L'isoprotérénol et l'aminophylline peuvent être utilisés en cas de bronchospasme.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant non sélectif, Code ATC : C07AA05

Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action potentiels du propranolol dans l'hémangiome infantile prolifératif décrits dans la littérature pourraient inclure divers mécanismes imbriqués les uns aux autres :

- un effet hémodynamique local (vasoconstriction, conséquence classique du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, et donc diminution de la perfusion de l'hémangiome) ;
- un effet anti-angiogénique (diminution de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, réduction de la néo-vascularisation et de la formation des tubules vasculaires, réduction de la sécrétion de la Matrix Métalloprotéinase 9) ;
- un effet inducteur d'apoptose sur les cellules endothéliales capillaires ;
- une réduction des voies de signalisation de VEGF et bFGF et donc de l'angiogenèse/prolifération.

Effets pharmacodynamiques

Le propranolol est un bêtabloquant caractérisé par trois propriétés pharmacologiques :

- absence d'activité bêtabloquante bêta-1 cardiosélective,
- effet antiarythmique,
- absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Efficacité et sécurité clinique dans la population pédiatrique

L'efficacité du propranolol chez l'enfant (âgé de 5 semaines à 5 mois lors de l'instauration du traitement) avec un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique a été démontrée dans une étude pivotale adaptative de phase II/III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en doses multiples, destinée à comparer quatre protocoles de traitement de propranolol (1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois) *versus* placebo (double aveugle).

Le traitement a été administré à 456 sujets (401 propranolol à la dose de 1 ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois ; 55 placebo), avec une phase de titration de 3 semaines. Les patients (71,3 % de sexe féminin ; 37 % âgés de 35 à 90 jours et 63 % âgés de 91 à 150 jours) présentaient un hémangiome cible au niveau de la tête pour 70 % d'entre eux et les hémangiomes étaient en majorité des hémangiomes localisés (89 %).

Le succès du traitement était défini comme la résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome cible, qui a été déterminée par des évaluations indépendantes centralisées en aveugle des photographies à la semaine 24, en l'absence d'arrêt prématuré du traitement.

Le protocole de traitement 3 mg/kg/jour pendant 6 mois (sélectionné à la fin de la partie de phase II de l'étude) a permis d'obtenir un taux de succès de 60,4 % *versus* 3,6 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). L'analyse en sous-groupes définis en fonction de l'âge (35-90 jours / 91-150 jours), du sexe et de la localisation de l'hémangiome (tête / corps) n'a pas identifié de différences dans la réponse au propranolol. Une amélioration de l'hémangiome a été observée après 5 semaines de traitement par le propranolol chez 88 % des patients. 11,4 % des patients ont dû être retraités après l'arrêt du traitement.

Pour des raisons éthiques liées à l'utilisation du placebo, la démonstration de l'efficacité n'a pas été établie chez les patients présentant un hémangiome à haut risque. Des preuves de l'efficacité du propranolol chez les patients avec un hémangiome à haut risque sont disponibles aussi bien dans la littérature que dans le cadre d'un programme spécifique d'autorisation temporaire d'utilisation d'Hemangiol.

Sur la base d'une étude rétrospective, une minorité de patients (12 %) a nécessité la reprise d'un traitement systémique. Lors de la reprise du traitement, une réponse satisfaisante a été observée chez une grande majorité de patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'adulte

Absorption et distribution :

Le propranolol est presque complètement absorbé après administration orale. Il subit toutefois un effet de premier passage hépatique important et, en moyenne, seulement 25 % environ du propranolol atteint la circulation systémique. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 4 heures environ après administration par voie orale. L'administration d'aliments riches en protéines augmente la biodisponibilité du propranolol d'environ 50 %, sans modification du temps d'obtention de la concentration maximale.

Le propranolol est un substrat pour le transporteur d'efflux intestinal P-glycoprotéine (P-gp). Des études suggèrent toutefois que la P-gp n'est pas dose-limitante pour l'absorption intestinale du propranolol dans l'intervalle des doses thérapeutiques habituelles.

Environ 90 % du propranolol circulant sont liés aux protéines plasmatiques (albumine et glycoprotéine alpha-1 acide). Le volume de distribution du propranolol est d'environ 4 l/kg. Le propranolol traverse la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et il se retrouve dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination :

Le propranolol est métabolisé par trois voies principales : hydroxylation aromatique (principalement 4-hydroxylation), N-désalkylation suivie d'une oxydation des chaînes latérales et glucuroconjugaison directe. Les contributions en pourcentage de ces voies au métabolisme total sont respectivement de 42 %, 41 % et 17 %, mais avec une variabilité considérable entre individus. Les quatre métabolites finaux majeurs sont le propranolol glucuronidé, l'acide naphtyloxylactique, l'acide glucuronique et les sulfoconjugués du 4-hydroxypropranolol. Les études *in vitro* ont indiqué que le CYP2D6 (hydroxylation aromatique), le CYP1A2 (oxydation des chaînes) et, dans une moindre mesure, le CYP2C19 sont impliqués dans le métabolisme du propranolol.

Chez les sujets sains, aucune différence concernant la clairance orale ou la demi-vie d'élimination n'a été observée entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La demi-vie d'élimination plasmatique du propranolol est comprise entre 3 et 6 heures. Moins de 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de doses répétées de 3 mg/kg/jour d'HEMANGIOL, administrées en 2 prises, a été étudiée chez 19 enfants âgés de 35 à 150 jours lors de l'instauration du traitement. L'évaluation pharmacocinétique a été réalisée à l'état d'équilibre, après 1 ou 3 mois de traitement.

Le propranolol a été rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant généralement atteinte 2 heures après l'administration, avec une valeur moyenne correspondante d'environ 79 ng/ml, quel que soit l'âge de l'enfant.

La clairance orale apparente moyenne a été de 2,71 l/h/kg chez les enfants âgés de 65 à 120 jours et de 3,27 l/h/kg chez les enfants âgés de 181 à 240 jours. Une fois corrigés en fonction du poids corporel, les principaux paramètres pharmacocinétiques du propranolol (tels que la clairance plasmatique) déterminés chez les enfants ont été similaires à ceux rapportés dans la littérature pour les adultes.

Le métabolite 4-hydroxy-propranolol a été quantifié, l'exposition plasmatique à ce métabolite représentant moins de 7 % de l'exposition à la molécule mère.

Au cours de cette étude pharmacocinétique conduite chez des enfants avec un hémangiome entraînant un risque fonctionnel, un hémangiome dans certaines localisations anatomiques à risque de cicatrices ou de déformations irréversibles, un hémangiome facial étendu, un hémangiome plus petit mais dans des zones exposées à la vue, un hémangiome ulcéré sévère, un hémangiome pédonculé, l'efficacité a également été étudiée à titre de critère secondaire d'évaluation. Le traitement par le propranolol a entraîné une amélioration rapide (en 7 à 14 jours) chez tous les patients et une résolution de l'hémangiome cible a été observée chez 36,4 % des patients dans un délai de 3 mois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, après administration aiguë, le propranolol est considéré comme modérément toxique, avec une DL50 orale d'environ 600 mg/kg. Les principaux effets rapportés après administration répétée de propranolol chez des rats adultes et des rats jeunes ont été une diminution transitoire du poids corporel et du gain pondéral associée à une diminution transitoire du poids des organes. Ces effets ont été complètement réversibles après l'arrêt du traitement.

Les études d'administration avec l'alimentation, dans lesquelles des souris et des rats ont été traités par le chlorhydrate de propranolol jusqu'à 18 mois à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, n'ont mis en évidence aucun effet tumorigène lié au médicament. Même si certaines données sont équivoques, sur la base de l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* disponibles, on peut conclure que le propranolol est dépourvu de potentiel génotoxique.

Chez des rats femelles adultes, le propranolol administré dans l'utérus ou par voie intravaginale est un puissant agent anti-implantatoire à une dose ≥ 4 mg par animal, les effets observés étant réversibles. Chez les rats mâles adultes, l'administration répétée de propranolol à forte dose ($\geq 7,5$ mg/kg) a induit des lésions histopathologiques des testicules, des épидидymes et des vésicules séminales, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, de la concentration des spermatozoïdes, des taux plasmatiques de testostérone et une augmentation significative des anomalies de la tête et de la queue des spermatozoïdes. Les effets ont généralement été entièrement réversibles après l'arrêt du traitement. Des résultats similaires ont été obtenus après l'administration intra-testiculaire de propranolol ainsi que dans des modèles *in vitro*. Toutefois, dans l'étude chez des animaux jeunes traités pendant toute la période de développement correspondant à la petite enfance, l'enfance et l'adolescence, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 4.6).

Les effets potentiels du propranolol sur le développement des rats jeunes ont été évalués après administration orale quotidienne de doses de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg/jour à partir du jour post-natal 4 (JPN4) jusqu'à JPN21.

Une mortalité dont la relation avec le traitement, bien que peu probable, n'est pas connue a été observée à la dose de 40 mg/kg/jour, conduisant à une NOAEL de 20 mg/kg/jour pour la toxicité juvénile.

En termes de développement de la reproduction, de croissance et de développement neurologique, il n'y a eu aucun effet lié au propranolol ou observation toxicologique significative à la dose de 40 mg/kg/jour, correspondant à des marges de sécurité de 1,2 chez les femelles et de 2,9 chez les mâles, sur la base des expositions moyennes au propranolol à JPN21.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Hydroxyéthylcellulose
- Saccharine sodique
- Arôme fraise (contient du propylène glycol)
- Arôme vanille (contient du propylène glycol)
- Acide citrique monohydraté
- Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture : 2 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon et la seringue pour administration orale ensemble dans la boîte entre chaque utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de type III de 120 ml, fermé par un bouchon à vis sécurité-enfant en polypropylène et un adaptateur de la seringue en polyéthylène faible densité, accompagné d'une seringue en polypropylène pour administration orale graduée en mg de propranolol base.
Boîte de 1 flacon et une seringue pour administration orale.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas de précaution particulière de conservation.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/919/001

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 avril 2014.
Date du dernier renouvellement : 15 janvier 2019.

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
Farnea

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

● Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

● Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

● Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira un guide aidant pour l'indication proposée, distribué par les prescripteurs, destiné à tous les aidants susceptibles de préparer et d'administrer HEMANGIOL à des enfants. Ce guide aidant vise à sensibiliser aux risques graves d'hypoglycémie et de bronchospasme après la prise d'HEMANGIOL et à donner des indications sur la façon de surveiller/gérer ces risques. Il est également destiné à apprendre aux aidants comment nourrir correctement les enfants au cours du traitement afin d'éviter le risque grave d'hypoglycémie.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du guide aidant ainsi que d'un plan de communication avec les autorités nationales compétentes avant la distribution du guide aidant. Le guide aidant doit être prêt à être distribué avant le lancement de la nouvelle indication (traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs) dans l'Etat membre.

Le guide aidant pour les aidants amenés à traiter des enfants par HEMANGIOL doit comprendre les éléments clés suivants relatifs à la sécurité :

- Des informations sur le risque d'hypoglycémie qui persiste pendant toute la durée du traitement,
- Information sur les cas dans lesquels HEMANGIOL ne doit pas être administré
- Information sur la procédure correcte de préparation et d'administration du produit, notamment :
 - Conseils sur la façon de nourrir les enfants au cours du traitement
 - Information sur la façon de détecter et de gérer tout signe d'hypoglycémie pendant le traitement par HEMANGIOL (*symptômes précoces* : pâleur, fatigue, sueurs, tremblements, palpitations, anxiété, faim, difficulté à se réveiller; *symptômes majeurs* : sommeil excessif, difficulté à répondre aux stimuli, mauvaise prise alimentaire, baisse de la température, convulsions, brèves pauses dans la respiration, perte de connaissance).
 - Information sur la manière de détecter et de gérer tout signe de bronchospasme au cours du traitement par HEMANGIOL : toux associée à une respiration rapide ou difficile et / ou respiration sifflante, avec ou sans coloration bleuâtre de la peau.
 - Instructions sur le moment d'interrompre l'administration d'HEMANGIOL et de contacter un professionnel de la santé :
- Si des signes et des symptômes d'hypoglycémie apparaissent pendant le traitement une boisson sucrée doit être administrée immédiatement si l'enfant est conscient,
- si des signes et des symptômes de bronchospasme apparaissent,
- en cas d'épisodes infectieux ou dans toute autre situation augmentant les besoins en glucose (froid, stress) ou susceptible de créer un état de jeûne chez le patient (par exemple : mauvaise prise alimentaire, infection, vomissements).
- Instructions sur la façon de préparer la solution d'HEMANGIOL.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOITE / FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable
propranolol

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml de solution contient 4,28 mg de chlorhydrate de propranolol correspondant à 3,75 mg de propranolol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : propylène glycol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable.
1 boîte de 120 ml et une seringue pour administration orale.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utiliser avec la seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol fournie dans la boîte. Ne pas utiliser d'autre dispositif de mesure.
Ne pas agiter le flacon avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Le médicament doit être utilisé au cours des 2 mois suivant la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Conserver le flacon et la seringue pour administration orale dans la boîte entre chaque utilisation.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/919/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

HEMANGIOL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable propranolol

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant n'utilise ce médicament car elle contient des informations importantes pour lui.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

1 Qu'est-ce que Hemangiol 3,75 mg/ml, solution buvable et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que HEMANGIOL ?

Le nom de votre médicament est HEMANGIOL. Le principe actif est le propranolol.
Le propranolol appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de bêtabloquants.

Dans quel cas est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour traiter une maladie appelée hémangiome. Un hémangiome est un amas de vaisseaux sanguins supplémentaires qui ont formé une masse dans ou sous la peau. L'hémangiome peut être superficiel ou profond. Il est parfois appelé "angiome fraise" car la surface de l'hémangiome ressemble un peu à une fraise.

HEMANGIOL est débuté chez des enfants âgés de 5 semaines à 5 mois lorsque :

- la localisation et/ou l'extension des lésions entraînent un risque vital ou fonctionnel (pouvant altérer des organes vitaux ou les sens tels que la vision ou l'audition) ;
- l'hémangiome est ulcéré (c'est-à-dire avec une plaie sur la peau qui ne guérit pas) et douloureux et/ou ne répond pas à des soins simples ;
- il y a un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

2 Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hemangiol 3,75 mg/ml, solution buvable ?

N'administrez jamais HEMANGIOL :

si votre enfant :

- est né prématuré et qu'il n'a pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines (l'âge corrigé étant l'âge qu'aurait le prématuré s'il était né à la date prévue) ;
- est allergique au propranolol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Une réaction allergique peut inclure une éruption, des démangeaisons ou des difficultés à respirer ;

- a un asthme ou un antécédent de difficultés à respirer ;
- a une fréquence cardiaque lente pour son âge. Veuillez vérifier avec votre médecin si vous avez des doutes ;
- a un problème au cœur (comme des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque) ;
- a une pression artérielle très basse ;
- a des problèmes de circulation qui peuvent se traduire par un engourdissement et une pâleur des orteils et des doigts ;
- a tendance à avoir un faible taux de sucre dans le sang ;
- a une pression artérielle élevée en raison d'une tumeur de la glande surrénale. C'est ce que l'on appelle un "phéochromocytome".

Si vous allaitez votre enfant et si vous prenez des médicaments qui ne doivent pas être utilisés avec HEMANGIOL (voir "Si vous allaitez votre enfant" et "Autres médicaments et HEMANGIOL"), **n'administrez pas** ce médicament à votre enfant.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que votre enfant reçoive HEMANGIOL :

- Si votre enfant a des problèmes au foie ou aux reins. Ce médicament ne sera pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Si votre enfant a déjà eu une réaction allergique quelle que soit son origine (par exemple un médicament ou une substance alimentaire, etc.). Une réaction allergique peut inclure une éruption, des démangeaisons ou un essoufflement.
- Si votre enfant a un psoriasis (une maladie de peau qui produit des plaques rouges et sèches de peau épaissie), car ce médicament pourrait aggraver les symptômes de cette maladie.
- Si votre enfant a un diabète : dans ce cas, le taux de sucre dans le sang de votre enfant doit être mesuré plus fréquemment.
- Si votre enfant est atteint de syndrome PHACE (une affection associant un hémangiome et des anomalies vasculaires concernant les vaisseaux sanguins cérébraux), car ce médicament pourrait majorer le risque d'infarctus cérébral.

Signes importants à surveiller après l'administration d'HEMANGIOL :

Risques d'hypoglycémie :

Ce médicament peut masquer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie (ou faible taux de sucre dans le sang). Il peut également aggraver l'hypoglycémie chez les enfants, en particulier pendant les périodes de jeûne (par exemple : mauvaise prise alimentaire, infection concomitante, vomissements) ou lorsque les besoins en glucose sont augmentés (froid, stress, infections) ou en cas de surdosage. Ces signes peuvent être les suivants :

- Mineurs : pâleur, fatigue, sueurs, tremblement, palpitations, anxiété, faim, difficulté à se réveiller.
- Majeurs : sommeil excessif, difficulté à répondre aux stimuli, mauvaise prise alimentaire, baisse de la température, convulsions (crises convulsives), brèves pauses dans la respiration, perte de connaissance

Le risque de développer une hypoglycémie persiste tout au long de la période de traitement.

Pour éviter les risques d'hypoglycémie, vous devez donner HEMANGIOL pendant ou juste après un repas et éviter de donner la dernière dose peu avant l'heure du coucher (voir la rubrique 3). Votre enfant doit être régulièrement et suffisamment nourri pendant le traitement. Si votre enfant ne mange pas assez, s'il développe une autre maladie ou s'il vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose. NE PAS ADMINISTRER HEMANGIOL À VOTRE ENFANT TANT QU'IL NE SE SERA PAS DE NOUVEAU ALIMENTÉ CORRECTEMENT.

Si votre enfant présente des signes d'hypoglycémie pendant la prise d'HEMANGIOL, arrêtez le traitement et appelez immédiatement un médecin ou allez directement à l'hôpital. Si l'enfant est conscient, donnez-lui une boisson contenant du sucre.

Risques de bronchospasme :

Arrêtez le traitement et contactez immédiatement un médecin si, après avoir administré HEMANGIOL à votre enfant, vous observez les symptômes suivants évocateurs d'un bronchospasme (rétrécissement temporaire des bronches entraînant des difficultés à respirer) : toux, respiration rapide ou difficile ou sifflement respiratoire, associé ou non à une coloration bleuâtre de la peau.

Arrêtez le traitement et appelez immédiatement un médecin si votre enfant présente des signes tels que des symptômes d'un rhume associés à une difficulté à respirer et/ou une respiration sifflante lors de la prise d'HEMANGIOL.

Risque d'hypotension artérielle et de bradycardie (fréquence cardiaque anormalement basse)

HEMANGIOL peut diminuer la pression artérielle (hypotension) et la fréquence cardiaque (bradycardie). C'est pourquoi votre enfant sera gardé sous étroite surveillance clinique, avec mesure de la fréquence cardiaque pendant 2 heures après la première dose ou après une augmentation de la dose. Par ailleurs, votre médecin examinera régulièrement votre enfant au cours du traitement.

Arrêtez le traitement et appelez immédiatement un médecin si votre enfant présente des signes tels que fatigue, sensation de froid, pâleur, coloration bleuâtre de la peau ou évanouissement lors de la prise d'HEMANGIOL .

Risque d'hyperkaliémie

HEMANGIOL peut augmenter le taux sanguin de potassium (hyperkaliémie). En cas d'hémangiome ulcéré étendu, le taux sanguin de potassium de votre enfant devra être mesuré.

Si votre enfant doit subir une anesthésie générale :

Prévenez votre médecin que votre enfant prend HEMANGIOL. En effet, votre enfant pourrait présenter une baisse de la pression artérielle s'il reçoit certains anesthésiques pendant la prise de ce médicament (voir "Autres médicaments et HEMANGIOL"). Le traitement par HEMANGIOL pourrait alors être interrompu au moins 48 h avant l'anesthésie.

Si vous allaitez votre enfant :

- Informez votre médecin avant d'administrer ce médicament à votre enfant.
- N'administrez pas ce médicament à votre enfant si vous prenez des médicaments qui ne doivent pas être utilisés avec HEMANGIOL (voir "Autres médicaments et HEMANGIOL").

Autres médicaments et HEMANGIOL :

- Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous administrez, avez récemment administré ou pourriez administrer tout autre médicament à votre enfant. En effet, HEMANGIOL pourrait modifier la façon dont les autres médicaments agissent et certains médicaments pourraient avoir un effet sur la façon dont HEMANGIOL agit.
- Par ailleurs, si vous allaitez votre enfant, il est important de dire à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère quels médicaments vous prenez car ceux-ci pourraient passer dans votre lait maternel et interférer avec le traitement de votre enfant. Votre médecin vous informera de la nécessité ou non d'interrompre l'allaitement.

En particulier, dans le cas où vous allaitez, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous-même ou si votre enfant prenez/prend :

- des médicaments contre le diabète,
- des médicaments pour traiter des problèmes liés au cœur et aux vaisseaux sanguins, comme des battements irréguliers du cœur, des douleurs dans la poitrine ou une angine de poitrine, une pression artérielle élevée, une insuffisance cardiaque,
- des médicaments pour traiter l'anxiété et la dépression ainsi que des problèmes de santé mentale plus graves ou une épilepsie,
- des médicaments pour traiter la tuberculose,
- des médicaments pour traiter la douleur et l'inflammation,
- des médicaments utilisés pour diminuer les lipides dans le sang,
- des médicaments utilisés pour l'anesthésie.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

HEMANGIOL contient du sodium et du propylène glycol.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament contient 2,08 mg de propylène glycol/kg/jour. Si votre bébé a moins de 4 semaines, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de lui administrer ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

3 Comment utiliser Hemangiol 3,75 mg/ml, solution buvable?

Le traitement de votre enfant a été débuté par un médecin qui est spécialiste du diagnostic, du traitement et de la prise en charge de l'hémangiome infantile.

Veillez à toujours administrer ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Ne modifiez jamais vous-même la dose que vous administrez à votre enfant. Toute augmentation de la dose ou adaptation de la dose en fonction du poids de votre bébé doit être effectuée par votre médecin.

Posologie

- La posologie est basée sur le poids de votre enfant selon le schéma ci-dessous :

Semaines (dose journalière)	Dose par prise	Intervalle de prises
Première semaine (1 mg/kg/jour)	0.5 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • une le matin • une en fin d'après-midi • intervalle d'au moins 9 heures entre deux prises
Deuxième semaine (2 mg/kg/jour)	1 mg/kg	
Troisième semaine et semaines suivantes (3 mg/kg/jour)	1.5 mg/kg	

- Si nécessaire, vous pouvez mélanger le produit avec une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant et l'administrer à votre enfant dans un biberon. Ne mélangez pas le médicament dans un biberon plein de lait ou de jus.

Pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg, vous pouvez mélanger la dose avec une cuillerée à café de lait (environ 5 ml). Pour les enfants pesant plus de 5 kg, la dose peut être mélangée avec une cuillerée à soupe de lait ou de jus de fruit (environ 15 ml). Utilisez le mélange dans un délai de 2 heures suivant sa préparation.

Comment administrer HEMANGIOL à votre enfant

- HEMANGIOL est destiné à la voie orale
- Le médicament doit être administré pendant ou tout de suite après un repas.
- La dose doit toujours être mesurée à l'aide de la seringue pour administration orale fournie avec le flacon.
- Administrez HEMANGIOL directement dans la bouche de votre enfant à l'aide de la seringue pour administration orale fournie avec le flacon. Nourrissez votre enfant régulièrement afin d'éviter un jeûne prolongé.
- Si votre enfant ne mange pas ou s'il vomit, il est recommandé de ne pas donner la dose.
- Si votre enfant recrache une dose ou si vous n'êtes pas sûr(e) qu'il a pris tout le médicament, ne lui administrez pas une autre dose, attendez la prochaine dose prévue.
- HEMANGIOL et le repas doivent être administrés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de votre enfant.

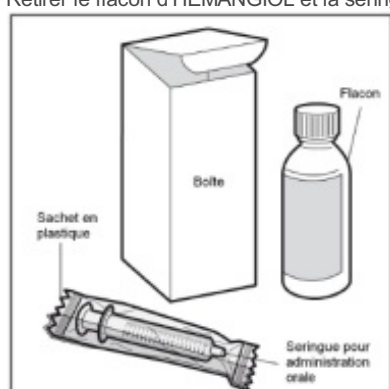
Instructions d'utilisation :

- **Étape 1 : Retirer les éléments de la boîte**

La boîte contient les éléments suivants dont vous aurez besoin pour administrer le médicament :

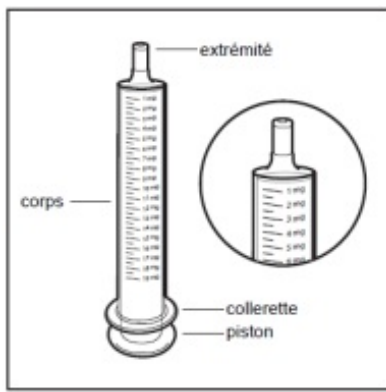
- Le flacon en verre contenant 120 ml de propranolol solution buvable
- La seringue pour administration orale graduée en mg fournie avec ce médicament

Retirer le flacon d'HEMANGIOL et la seringue pour administration orale de la boîte et retirer la seringue du sachet en plastique.



- **Étape 2 : Vérifier la dose**

Vérifier la dose d'HEMANGIOL en milligrammes (mg) prescrite par votre médecin. Repérer le chiffre sur la seringue pour administration orale.



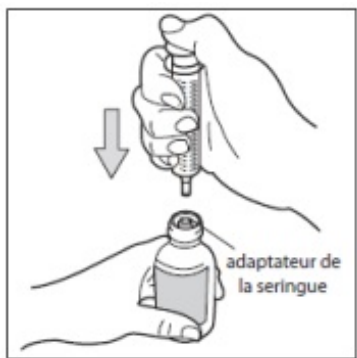
- **Étape 3 : Ouvrir le flacon**

Le flacon est muni d'un bouchon sécurité-enfant. Voici comment l'ouvrir : appuyer sur le bouchon en plastique tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).
Ne pas agiter le flacon avant utilisation.



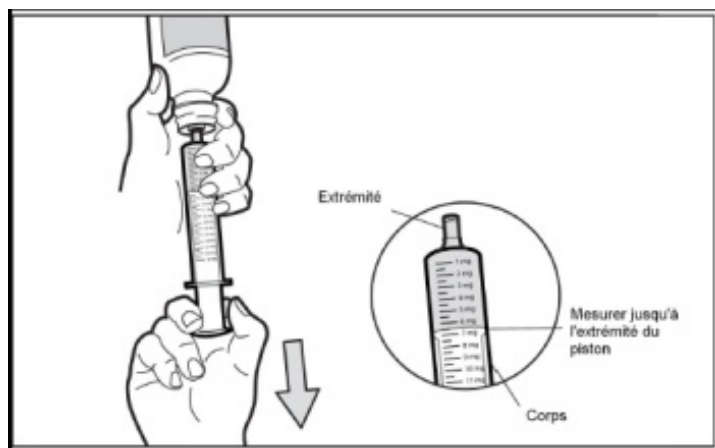
- **Étape 4 : Introduire la seringue**

Introduire l'extrémité de la seringue pour administration orale dans le flacon maintenu en position verticale et enfoncer complètement le piston.
Ne pas retirer l'adaptateur de la seringue du col du flacon.
Utiliser uniquement la seringue pour administration orale fournie avec le médicament pour mesurer et administrer la dose. Ne pas utiliser une cuillère ou tout autre dispositif de délivrance.



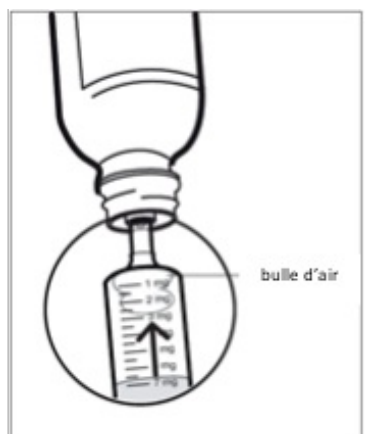
- **Étape 5 : Prélever la dose**

Avec la seringue pour administration orale en place, retourner le flacon, tête en bas.
Tirer le piston de la seringue jusqu'au nombre de mg dont vous avez besoin.



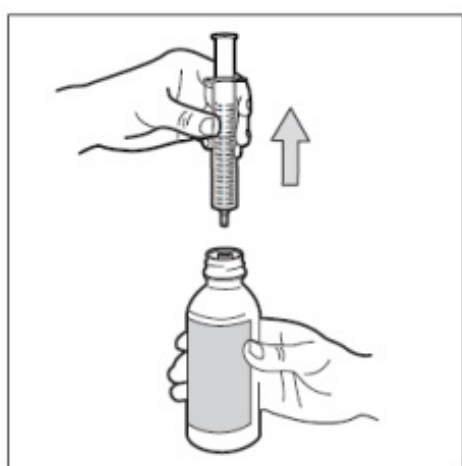
- **Étape 6 : Vérifier les bulles d'air**

Si vous voyez des bulles d'air dans la seringue pour administration orale, tenir la seringue en position droite, pousser le piston vers le haut suffisamment pour expulser complètement les grosses bulles d'air puis réajuster à la dose prescrite par votre médecin.



- **Étape 7 : Retirer la seringue**

Retourner le flacon en position verticale et retirer complètement la seringue du flacon. Veiller à ne pas appuyer sur le piston au cours de cette étape.



- **Étape 8 : Fermer le flacon**

Replacer le bouchon en plastique sur le flacon en le tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite).



- **Étape 9 : Administrer HEMANGIOL à votre enfant**

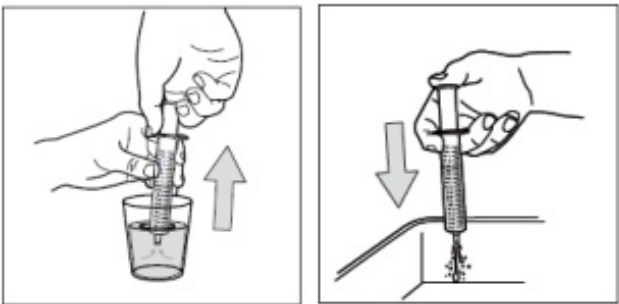
Introduire la seringue dans la bouche de votre bébé et la placer contre l'intérieur de la joue.
 Vous pouvez maintenant pousser lentement HEMANGIOL de la seringue directement dans la bouche de votre bébé.
 Ne pas allonger l'enfant immédiatement après l'administration du médicament.



- **Étape 10 : Nettoyer la seringue**

Ne pas désolidariser la seringue. Rincer la seringue vide après chaque utilisation dans un verre d'eau propre :

- 1- Prendre un verre d'eau propre
- 2- Tirer le piston
- 3- Jeter l'eau dans l'évier
- 4- **Répéter ce processus de nettoyage 3 fois.**



N'utiliser ni savon ni produit alcoolisé pour nettoyer la seringue. Essuyer l'extérieur de la seringue.

Ne pas placer la seringue dans un stérilisateur ou au lave-vaisselle.

Conserver le flacon et la seringue ensemble dans la boîte jusqu'à la prochaine utilisation, dans un lieu sûr où votre enfant ne peut pas les voir ou les prendre. Jeter la seringue lorsque le flacon est vide.

Si vous avez administré plus d'HEMANGIOL à votre enfant que vous n'auriez dû

Si vous avez administré plus d'HEMANGIOL à votre enfant que vous n'auriez dû, veuillez consulter immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'administrer HEMANGIOL à votre enfant

N'administrez pas la dose oubliée ni de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'administrer. Poursuivez le traitement à la fréquence habituelle : une dose le matin et une dose en fin d'après-midi.

Si vous arrêtez d'administrer HEMANGIOL à votre enfant

HEMANGIOL peut être arrêté en une seule fois à la fin du traitement comme indiqué par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4 QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les signes importants annonciateurs d'effets indésirables potentiels, comme une pression artérielle basse, une fréquence cardiaque basse, un faible taux de sucre dans le sang ou un bronchospasme (difficultés à respirer), doivent être surveillés après l'administration d'HEMANGIOL. Veuillez vous reporter à la rubrique 2 de cette notice.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Bronchite (inflammation des bronches),
- Troubles du sommeil (insomnie, mauvaise qualité de sommeil et difficultés à se réveiller),
- Diarrhée et vomissements.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Bronchospasme (difficultés à respirer),
- Bronchiolite (inflammation des petites bronches avec des difficultés à respirer et un sifflement dans la poitrine associée à une toux et une fièvre),
- Diminution de la pression artérielle,
- Diminution de l'appétit,
- Agitation, cauchemars, irritabilité,
- Somnolence,
- Extrémités froides,
- Constipation, douleur abdominale,
- Erythème (rougeur de la peau),
- Erythème fessier.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Troubles de la conduction ou du rythme du cœur (battements cardiaques lents ou irréguliers),
- Urticaire (réaction allergique de la peau), alopecie (perte de cheveux),
- Diminution du taux de sucre dans le sang,
- Réduction du nombre de globules blancs.

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Convulsions (crises convulsives) liées à une hypoglycémie (taux de sucre dans le sang anormalement bas),
- Bradycardie (fréquence cardiaque anormalement basse),
- Pression artérielle basse,
- Taux très faibles de globules blancs, les cellules chargées de combattre les infections,
- Problèmes circulatoires qui entraînent un engourdissement et une pâleur des orteils et des doigts,
- Taux élevé de potassium dans le sang.

Déclaration des effets secondaires :

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5 COMMENT CONSERVER Hemangiol 3,75 mg/ml, solution buvable?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Conserver la seringue pour administration orale avec le flacon dans la boîte entre chaque utilisation. Le médicament ne doit pas être congelé.

Le médicament doit être utilisé au cours des 2 mois suivant la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6 CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient HEMANGIOL :

- La substance active est le propranolol. Chaque ml contient 4,28 mg de chlorhydrate de propranolol correspondant à 3,75 mg de propranolol.
- Les autres composants sont l'hydroxyéthylcellulose, la saccharine sodique, l'arôme fraise (contient du propylène glycol), l'arôme vanille (contient du propylène glycol), l'acide citrique monohydraté, l'eau purifiée. Voir rubrique 2 'HEMANGIOL contient du sodium et du propylène glycol' pour plus d'information.

Qu'est-ce que HEMANGIOL et contenu de l'emballage extérieur ?

- HEMANGIOL est une solution buvable limpide, incolore à légèrement jaune, avec une odeur fruitée.
- Il est présenté en flacon en verre brun de 120 ml fermé par un bouchon à vis sécurité-enfant. Boîte de 1 flacon.
- Une seringue pour administration orale en polypropylène graduée en mg de propranolol, est fournie avec chaque flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 Place Abel Gance
92100 boulogne
FRANCE

Fabricant

FARMEA

10 rue Bouché Thomas
ZAC Sud d'Orgemont
49000 ANGERS
FRANCE

Ou

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament :
<http://www.ema.europa.eu>.