

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **HEMANGIOL**

Solution orale de propranolol

3,75 mg/mL de propranolol (sous forme de chlorhydrate de propranolol), administration orale

Bêtabloquant non sélectif (C07AA05)

Pierre-Fabre Dermo-Cosmétique
9955, rue de Châteauneuf, bureau 115
Brossard (Québec), Canada, J4Z 3V5
<http://www.pierre-fabre.com>

Date d'approbation initiale :
2016, SE, 23

Date de révision :
2021, JU, 16

Numéro de contrôle de la présentation : 247151

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Général	2019-10
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Cardiovasculaire – Insuffisance cardiaque	2019-10
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Endocrinien/métabolisme - Hypoglycémie	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Santé reproductive	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, 7.1.3 Enfants	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2021-06
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché	2019-10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	2019-10
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. 4.3 Administration	2019-10

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE2

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Administration	13

4.4	Dose oubliée.....	14
5	SURDOSAGE.....	14
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	15
7.1	Populations particulières.....	20
7.1.1	Femmes enceintes	20
7.1.2	Allaitement.....	21
7.1.3	Enfants	21
7.1.4	Personnes âgées	21
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
8.1	Aperçu des effets indésirables	21
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	21
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	22
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	25
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	25
8.4	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	29
9.4	Interactions médicament-médicament.....	29
9.5	Interactions médicament-aliment.....	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
10.1	Mode d'action	30
10.2	Pharmacodynamie.....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	34
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	34
14 ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	34
14.2 Résultats de l'étude	37
15 MICROBIOLOGIE.....	37
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HEMANGIOL (propranolol) est indiqué dans le traitement de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique :

- Hémangiome entraînant un risque vital ou fonctionnel
- Hémangiome ulcéré douloureux et/ou ne répondant pas à des soins des plaies simples
- Hémangiome associé à un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration

Le traitement doit être initié chez des nourrissons dont l'âge se situe entre 5 semaines et 5 mois. L'âge d'initiation du traitement doit être corrigé chez les enfants nés prématurément.

Le traitement par HEMANGIOL doit être initié et poursuivi sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent quant à l'utilisation de bêtabloquants chez des nourrissons et à la prise en charge de l'hémangiome infantile.

1.1 Enfants

- Enfants (de moins de 5 semaines ou de moins de 5 semaines d'âge corrigé pour les enfants prématurés) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans ces populations pédiatriques n'est pas autorisée par Santé Canada.
- Enfants (moins de 2.5 kg au début du traitement) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- Enfants (de plus de 5 mois au début du traitement) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

- Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation d'HEMANGIOL (propranolol) est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Nourrissons nés prématurément n'ayant pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines
- Nourrissons de moins de 2,5 kg
- Nourrissons allaités dont la mère reçoit des médicaments contre-indiqués avec le propranolol (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))
- Asthme ou antécédents de bronchospasme
- Bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré
- Maladie du nœud sinusal (y compris le bloc sinoauriculaire)
- Bradycardie - les valeurs limites suivantes ont été utilisées dans les études cliniques sur HEMANGIOL :

Âge	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Fréquence cardiaque (battements/minute)	100	90	80

- Hypotension en deçà des valeurs limites suivantes :

Âge	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois
Tension artérielle (systolique/diastolique, mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Choc cardiogène
- Insuffisance cardiaque non maîtrisée par un traitement médicamenteux
- Angor de Prinzmetal
- Troubles graves de la circulation artérielle périphérique (syndrome de Raynaud)
- Patients sujets à l'hypoglycémie
- Phéochromocytome

HEMANGIOL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au propranolol, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des effets secondaires graves ou susceptibles de mettre la vie en danger ont été rapportés chez des patients sous HEMANGIOL (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), notamment :
 - une hypoglycémie accompagnée d'un coma ou de convulsions
 - un bronchospasme et des réactions d'hyperréactivité bronchique
 - une bradycardie
 - une hypotension
 - un bloc cardiaque
- Interactions médicamenteuses (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))
- Le traitement par HEMANGIOL doit être amorcé et poursuivi sous la supervision d'un professionnel de la santé rompu à utilisation de bêtabloquants chez des nourrissons et à la prise en charge de l'hémangiome infantile. La dose initiale et chaque nouvelle dose plus élevée doivent être administrées dans un cadre clinique contrôlé disposant d'installations adéquates pour la prise en charge des effets indésirables, y compris ceux nécessitant des mesures d'urgence.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être initié chez des nourrissons dont l'âge se situe entre 5 semaines et 5 mois.
- L'âge d'initiation du traitement doit être corrigé chez les enfants nés prématurément.
- Le nourrisson doit peser au moins 2,5 kg.
- Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un ajustement posologique en fonction du poids corporel de ce dernier doivent être effectués au moins une fois par mois.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie est exprimée en propranolol base.

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour; la dose thérapeutique est de 3 mg/kg/jour.

La dose initiale doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique comme suit :

- Semaine 1 : 0,5 mg/kg deux fois par jour, le matin et en fin d'après-midi (à au moins 9 heures d'intervalle), à prendre durant ou immédiatement après un repas (dose quotidienne totale de 1 mg/kg)
- Semaine 2 : 1 mg/kg deux fois par jour, le matin et en fin d'après-midi (à au moins 9 heures d'intervalle), à prendre durant ou immédiatement après un repas (dose quotidienne totale de 2 mg/kg)

- À compter de la semaine 3 : 1,5 mg/kg deux fois par jour, le matin et en fin d'après-midi (à au moins 9 heures d'intervalle), à prendre durant ou immédiatement après un repas (dose quotidienne totale de 3 mg/kg)

Durant la phase d'augmentation de la dose, la dose initiale et chaque nouvelle dose plus élevée doivent être administrées sous la supervision d'un professionnel de la santé habitué à l'utilisation de bêtabloquants chez des nourrissons et à la prise en charge de l'hémangiome infantile, dans un cadre clinique contrôlé disposant d'installations adéquates pour la prise en charge des effets indésirables, y compris ceux nécessitant des mesures d'urgence. Après la dose initiale et après chaque augmentation de la dose, la fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées au moins une fois par heure pendant au moins deux heures. L'apparition de signes cliniques d'effets indésirables (par exemple, bradycardie, hypotension, hyperréactivité bronchique et hypoglycémie) doit être surveillée.

Après la phase d'augmentation de la dose, une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un ajustement posologique en fonction du poids corporel de ce dernier doivent être effectués au moins une fois par mois.

Volume d'administration

HEMANGIOL est une solution orale de propranolol base à la concentration de 3,75 mg/mL.

Le volume d'administration nécessaire d'HEMANGIOL peut être déterminé de l'une des deux façons suivantes :

1. Calcul du volume d'administration nécessaire en millilitres (mL) : volume d'administration = dose prescrite par administration en milligrammes (mg)/3,75 (mg/mL), arrondie à la baisse au dixième de millilitre le plus proche ; ou
2. Sélection du volume d'administration nécessaire en fonction du poids corporel du patient en kilogrammes (kg), en utilisant le tableau 2 ci-après. Le poids corporel (kg) doit être arrondi à la baisse au dixième de kilo le plus proche.

Tableau 1 Augmentation de la dose de la solution orale HEMANGIOL à 3,75 mg/mL en fonction du poids

Poids (kg)	Volume administré deux fois par jour (en mL)		
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3 (entretien)
2,5	0,3	0,6	1
2,6	0,3	0,6	1
2,7	0,3	0,7	1
2,8	0,3	0,7	1,1
2,9	0,3	0,7	1,1
3	0,4	0,8	1,2
3,1	0,4	0,8	1,2
3,2	0,4	0,8	1,2
3,3	0,4	0,8	1,3
3,4	0,4	0,9	1,3
3,5	0,4	0,9	1,4
3,6	0,4	0,9	1,4
3,7	0,4	0,9	1,4
3,8	0,5	1	1,5
3,9	0,5	1	1,5
4	0,5	1	1,6
4,1	0,5	1	1,6
4,2	0,5	1,1	1,6
4,3	0,5	1,1	1,7
4,4	0,5	1,1	1,7
4,5	0,6	1,2	1,8
4,6	0,6	1,2	1,8
4,7	0,6	1,2	1,8
4,8	0,6	1,2	1,9
4,9	0,6	1,3	1,9
5	0,6	1,3	2
5,1	0,6	1,3	2

Poids (kg)	Volume administré deux fois par jour (en mL)		
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3 (entretien)
5,2	0,6	1,3	2
5,3	0,7	1,4	2,1
5,4	0,7	1,4	2,1
5,5	0,7	1,4	2,2
5,6	0,7	1,4	2,2
5,7	0,7	1,5	2,2
5,8	0,7	1,5	2,3
5,9	0,7	1,5	2,3
6	0,8	1,6	2,4
6,1	0,8	1,6	2,4
6,2	0,8	1,6	2,4
6,3	0,8	1,6	2,5
6,4	0,8	1,7	2,5
6,5	0,8	1,7	2,6
6,6	0,8	1,7	2,6
6,7	0,8	1,7	2,6
6,8	0,9	1,8	2,7
6,9	0,9	1,8	2,7
7	0,9	1,8	2,8
7,1	0,9	1,8	2,8
7,2	0,9	1,9	2,8
7,3	0,9	1,9	2,9
7,4	0,9	1,9	2,9
7,5	1	2	3
7,6	1	2	3
7,7	1	2	3
7,8	1	2	3,1
7,9	1	2,1	3,1
8	1	2,1	3,2

	Volume administré deux fois par jour (en mL)		
Poids (kg)	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3 (entretien)
8,1	1	2,1	3,2
8,2	1	2,1	3,2
8,3	1,1	2,2	3,3
8,4	1,1	2,2	3,3
8,5	1,1	2,2	3,4
8,6	1,1	2,2	3,4
8,7	1,1	2,3	3,4
8,8	1,1	2,3	3,5
8,9	1,1	2,3	3,5
9	1,2	2,4	3,6
9,1	1,2	2,4	3,6
9,2	1,2	2,4	3,6
9,3	1,2	2,4	3,7
9,4	1,2	2,5	3,7
9,5	1,2	2,5	3,8
9,6	1,2	2,5	3,8
9,7	1,2	2,5	3,8
9,8	1,3	2,6	3,9
9,9	1,3	2,6	3,9
10	1,3	2,6	4
10,1	1,3	2,6	4
10,2	1,3	2,7	4
10,3	1,3	2,7	4,1
10,4	1,3	2,7	4,1
10,5	1,4	2,8	4,2
10,6	1,4	2,8	4,2
10,7	1,4	2,8	4,2
10,8	1,4	2,8	4,3
10,9	1,4	2,9	4,3

Poids (kg)	Volume administré deux fois par jour (en mL)		
	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3 (entretien)
11	1,4	2,9	4,4
11,1	1,4	2,9	4,4
11,2	1,4	2,9	4,4
11,3	1,5	3	4,5
11,4	1,5	3	4,5
11,5	1,5	3	4,6
11,6	1,5	3	4,6
11,7	1,5	3,1	4,6
11,8	1,5	3,1	4,7
11,9	1,5	3,1	4,7
12	1,6	3,2	4,8

Interruption temporaire de l'administration

Le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu dans les cas suivants :

- Vomissements ou alimentation irrégulière ou hypoglycémie soupçonnée
- Infection des voies respiratoires inférieures associée à une dyspnée et à une respiration sifflante
- Effet indésirable grave (sans lien avec l'hémangiome infantile) pouvant augmenter significativement le risque d'effets toxiques reliés au propranolol

L'expérience concernant la reprise du traitement est limitée et la prudence est de mise lorsque le traitement par HEMANGIOL est repris après une interruption temporaire. Il convient d'évaluer la nécessité de reprendre le traitement par HEMANGIOL en respectant les mêmes conditions et le même suivi clinique que lors de l'instauration initiale du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire).

En cas de réactions bronchiques associées à une infection des voies respiratoires inférieures, la reprise du traitement par HEMANGIOL ne doit être envisagée qu'en cas de rétablissement complet de l'enfant confirmé tout au moins par un examen clinique complet (incluant une auscultation pulmonaire) par un médecin.

Arrêt définitif du traitement

La prise d'HEMANGIOL doit être interrompue si l'un ou l'autre des événements suivants survient durant le traitement (et un spécialiste doit être consulté) :

- Infection des voies respiratoires inférieures récurrente associée à une dyspnée et à une respiration sifflante, après une interruption initiale du traitement par HEMANGIOL
- Asthme ou bronchospasme isolé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Respiratoire)
- Effets indésirables cardiovasculaires graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire) :
 - Hypotension grave et/ou symptomatique (tension artérielle systolique < 50 mmHg)
 - Bradycardie grave (< 80 battements par minute) et/ou symptomatique
 - Bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré

Fin du traitement

Le traitement est d'une durée de 6 mois. Il n'est pas nécessaire de réduire graduellement la dose à la fin du traitement.

Le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu s'il n'est pas efficace (absence de toute amélioration au cours des deux premiers mois).

Chez les patients qui présentent une récurrence des symptômes après l'interruption du traitement par HEMANGIOL, il est possible de reprendre ce dernier en respectant les mêmes conditions et le même suivi clinique que lors de l'instauration initiale du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire).

4.3 Reconstitution

Il n'y a pas de reconstitution pour HEMANGIOL.

4.4 Administration

HEMANGIOL doit être donné pendant ou juste après un repas pour éviter le risque d'hypoglycémie.

HEMANGIOL doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en millilitres (mL) fournie avec le flacon de solution orale. Ne pas agiter le flacon avant l'utilisation. La seconde dose quotidienne doit être administrée en fin d'après-midi, afin de réduire le risque qu'un épisode d'hypoglycémie survienne durant la nuit lorsque le nourrisson et ses parents/aidants sont le plus susceptibles de dormir.

Au besoin, 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 médicament ne devrait pas être versé dans un biberon plein. Il est possible de mélanger le médicament avec une cuillerée à thé (environ 5 mL) de lait pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg, ou une cuillerée à soupe (environ 15 mL) de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg. Le mélange doit être administré dans un biberon dans les 2 heures suivant sa préparation afin d'assurer la stabilité de l'ingrédient actif, et peut être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Les patients doivent être nourris à heures régulières. HEMANGIOL et les repas doivent être donnés à l'enfant par une même personne afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie ou d'administration accidentelle d'une double dose.

4.5 Dose oubliée

Si l'enfant recrache une partie ou la totalité du médicament, par exemple s'il régurgite après l'administration, ne pas administrer une autre dose. Administrer la dose d'HEMANGIOL habituelle suivante au moment prévu.

En cas d'oubli d'une dose, sauter cette dernière et administrer la dose suivante au moment prévu. Ne pas doubler la dose pour compenser la dose qui a été oubliée.

5 SURDOSAGE

Des cas isolés de surdosage par HEMANGIOL, certains en raison de l'administration accidentelle d'une dose additionnelle peu après l'administration de la dose prévue, ont été rapportés depuis la commercialisation du produit. En cas de surdosage, le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu; les patients doivent recevoir immédiatement les soins médicaux qui s'imposent, c'est-à-dire être conduits au service des urgences de l'hôpital le plus près.

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

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

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

Soutien et traitement : Le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu. Une surveillance de la fonction cardiaque (à l'aide d'un moniteur cardiaque), des signes vitaux, de l'état mental et de la glycémie doit être mise en place. Une perfusion intraveineuse doit être administrée en cas d'hypotension, et de l'atropine en cas de bradycardie. L'administration de glucagon puis de catécholamines doit être envisagée si le patient ne répond pas adéquatement à la perfusion intraveineuse. Des bêta₂-agonistes peuvent être utilisés en cas de bronchospasme.

Le propranolol n'est pas dialysable.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution orale (liquide) à 3.75mg/ml de propranolol	Acide citrique monohydraté, arôme de fraise, arôme de vanille, eau purifiée, hydroxyéthylcellulose, saccharine sodique.

HEMANGIOL (solution orale de propranolol, 3,75 mg/mL de propranolol, équivalent à 4,28 mg/mL de chlorhydrate de propranolol) est fourni dans un flacon de verre ambré de 120 mL.

Solution claire, incolore ou jaune pâle, sans sucre, à saveur de fraise et de vanille, fournie avec une seringue graduée de polypropylène de 5 mL pour administration orale.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3

Généralités

Avant l'instauration du traitement par HEMANGIOL (propranolol), une évaluation des risques associés à l'utilisation du propranolol doit être réalisée. 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.

Si une anomalie cardiaque est soupçonnée, il convient de consulter un spécialiste avant d'amorcer le traitement afin de statuer sur une quelconque contre-indication sous-jacente.

Les parents/aidants doivent recevoir une formation afin d'être en mesure de repérer et de prendre en charge les signes précurseurs des effets indésirables du propranolol.

Cardiovasculaire

- **Insuffisance cardiaque**

En raison des effets négatifs du propranolol sur le temps de conduction, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de ce médicament à des patients qui présentent un bloc cardiaque du 1^{er} degré.

La stimulation sympathique peut être essentielle pour soutenir la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive, et son inhibition par le bêtabloquant peut aggraver la défaillance. Le traitement d'un enfant souffrant d'insuffisance cardiaque devrait se faire sous la supervision du cardiologue. HEMANGIOL est contre-indiqué chez les patients dont l'insuffisance cardiaque n'est pas maîtrisée par un traitement médicamenteux (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque reliée à l'hémangiome infantile, l'innocuité et l'efficacité cliniques d'HEMANGIOL sont limitées ; une consultation en cardiologie est recommandée et le traitement par HEMANGIOL ne devrait être instauré que si les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques.

- **Bradycardie et hypotension**

En raison de son action pharmacologique, le propranolol peut entraîner ou aggraver une bradycardie, une hypotension ou un bloc cardiaque. Des cas graves ont été rapportés dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments expérimentaux à HEMANGIOL (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Après la dose initiale et après chaque augmentation de la dose, la fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées au moins une fois par heure pendant au moins deux heures (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire).

Un diagnostic de bradycardie sera posé si la fréquence cardiaque diminue de plus de 30 battements par minute par rapport au départ. En cas de bradycardie symptomatique, de bradycardie grave (< 80 battements par minute), d'hypotension grave (tension artérielle systolique < 50 mmHg) ou de bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré, le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)), et un spécialiste doit être consulté immédiatement.

Considérations péri-opératoires

Les bêtabloquants peuvent interagir avec les anesthésiques et entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et un risque accru d'hypotension. L'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par le propranolol. Lorsqu'une chirurgie est prévue, le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu au moins 48 heures avant l'intervention (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Anesthésiques).

Endocrinien/métabolisme

- **Hypoglycémie**

Le propranolol inhibe la réponse des catécholamines endogènes visant à corriger l'hypoglycémie, ce qui peut causer ou aggraver l'hypoglycémie chez les enfants, particulièrement en cas de jeûne, de vomissements, lorsque la demande en glucose est augmentée (rhume, stress, infections) ou en cas de surdosage. Plusieurs cas d'hypoglycémie grave reliés à une crise convulsive hypoglycémique et/ou à un coma ont été signalés chez des patients traités par HEMANGIOL ainsi que dans la littérature.

Les manifestations d'une hypoglycémie provoquée par le propranolol peuvent être atypiques (irritabilité/colère, léthargie, cauchemars/pleurs durant le sommeil, convulsions, somnolence, perte de conscience), puisque le propranolol peut masquer les signes précurseurs adrénergiques d'une hypoglycémie, dont la tachycardie, les tremblements, l'anxiété et la faim. Si des signes cliniques d'hypoglycémie sont observés, il convient de consulter immédiatement un médecin. Le traitement doit être interrompu et un liquide sucré devrait être donné à boire à l'enfant. Une surveillance appropriée de l'enfant sera nécessaire jusqu'à la disparition des symptômes.

Le risque de développer une hypoglycémie reste important pendant toute la période du traitement.

HEMANGIOL doit être administré durant ou tout de suite après un repas afin de réduire le risque d'hypoglycémie. La seconde dose quotidienne doit être administrée en fin d'après-midi, afin de réduire le risque qu'un épisode d'hypoglycémie survienne durant la nuit lorsque le nourrisson et ses parents/aidants sont le plus susceptibles de dormir (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Après la prise de la première dose ainsi qu'après chaque augmentation de la dose, l'apparition de signes cliniques précurseurs d'une hypoglycémie (par exemple, transpiration, tachycardie, tremblements, anxiété et faim) doit être surveillée au moins une fois par heure pendant au moins deux heures (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire). Le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu chez les enfants qui ont des difficultés à s'alimenter ou des vomissements (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Chez l'enfant diabétique, la surveillance glycémique doit être plus fréquente et suivie par un endocrinologue. HEMANGIOL n'a pas fait l'objet d'étude dans cette sous-population.

Le traitement concomitant par des corticostéroïdes oraux peut accroître le risque d'hypoglycémie en raison de l'annulation de la réponse contre-régulatrice du cortisol (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **Hyperkaliémie**

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés chez des patients présentant un hémangiome ulcéré étendu. Une surveillance des électrolytes est recommandée chez ces patients.

Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Insuffisance hépatique**

En l'absence de données, l'administration du produit n'est pas recommandée chez les nourrissons atteints d'insuffisance hépatique.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation d'HEMANGIOL chez des nourrissons atteints d'insuffisance hépatique. Le propranolol est métabolisé par le foie. Selon ce qui a été rapporté, les concentrations de propranolol à l'état d'équilibre étaient trois fois plus élevées et la demi-vie terminale plus longue (11 heures vs 4 heures) chez les patients atteints de cirrhose hépatique, comparativement à des sujets en bonne santé.

Interactions médicamenteuses

En l'absence d'études propres au traitement chez l'enfant, les interactions médicamenteuses avec le propranolol sont celles déjà connues chez l'adulte (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Chez les nourrissons allaités, il convient d'envisager le risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments administrés tant à l'enfant qu'à la mère qui allaite.

Neurologique

La somnolence, les troubles du sommeil, les cauchemars, l'agitation et l'irritabilité ont été plus fréquents chez les patients de l'étude pivot ayant été traités par HEMANGIOL (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les effets neurologiques à long terme du traitement par HEMANGIOL chez les nourrissons ne sont pas connus.

Peau

- **Psoriasis**

Une aggravation de la maladie a été rapportée avec les bêtabloquants chez des patients souffrant de psoriasis. Il convient donc d'évaluer avec soin la nécessité d'amorcer un traitement par HEMANGIOL.

Psychiatrique

La somnolence, les troubles du sommeil, les cauchemars, l'agitation et l'irritabilité ont été plus fréquents chez les patients de l'étude pivot ayant été traités par HEMANGIOL (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les effets psychiatriques à long terme du traitement par HEMANGIOL chez les nourrissons ne sont pas connus.

Rénal

- **Insuffisance rénale**

En l'absence de données, l'administration du médicament n'est pas recommandée chez les nourrissons atteints d'insuffisance rénale.

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation d'HEMANGIOL chez des nourrissons atteints d'insuffisance rénale. Le propranolol et ses métabolites sont excrétés par voie rénale. Une augmentation des concentrations maximales (par un facteur de 3 à 6) et une diminution de la clairance ont été observées lors de l'administration de propranolol à des patients dialysés et à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, respectivement, par comparaison avec des sujets en bonne santé.

Respiratoire

- **Bronchospasme et hyperréactivité bronchique**

Le propranolol peut causer ou aggraver le bronchospasme et l'hyperréactivité bronchique. Des cas graves ont été rapportés dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments

expérimentaux à HEMANGIOL. Dans l'étude pivot, une exacerbation des infections des voies respiratoires inférieures a été observée chez des patients traités par HEMANGIOL (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Advenant une infection des voies respiratoires inférieures associée à une dyspnée et à une respiration sifflante, le traitement par HEMANGIOL doit être interrompu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). L'administration de bêta2-agonistes et de corticostéroïdes en inhalation peut être envisagée. Lorsque l'enfant est complètement rétabli, il est possible de reprendre le traitement par HEMANGIOL sur la foi d'une nouvelle analyse des risques et des bienfaits associés à ce dernier. En cas de récurrence, le traitement doit être arrêté définitivement.

En cas de bronchospasme isolé ou d'asthme, le traitement doit être interrompu de manière définitive (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Chez des rates adultes, le propranolol administré dans l'utérus ou par voie intravaginale est un puissant agent prévenant l'implantation à une dose ≥ 4 mg par animal. Les effets observés sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Chez les rats mâles adultes, l'administration orale de propranolol pendant 60 jours à de 7,5 mg/kg/jour a provoqué des lésions histopathologiques sur les tissus reproducteurs, une diminution de la motilité et de la concentration des spermatozoïdes, des taux plasmatiques de testostérone, ainsi qu'une augmentation des anomalies de la tête et de la queue des spermatozoïdes. Ces effets ont été réversibles 30 jours après l'arrêt du traitement.

Ces effets transitoires sur les organes reproducteurs mâles ont été observés à des doses de 7,5 mg/kg/jour, ce qui correspond à une dose équivalente chez l'humain d'environ 3,525 mg/kg/jour pour un bébé de 2,5 kg, comparativement à la dose thérapeutique de 3 mg/kg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement)

- **Fonction sexuelle**

Aucune information n'est disponible concernant les effets du propranolol sur la fonction sexuelle.

- **Risque tératogène**

Aucune information n'est disponible concernant les effets du propranolol sur le risque tératogène.

Sensibilité/résistance

- **Patients à risque d'anaphylaxie**

Chez les patients à risque d'anaphylaxie, les bêtabloquants peuvent entraîner une résistance à l'épinéphrine administrée aux doses habituelles et aggraver la réaction (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Épinéphrine).

Surveillance et tests de laboratoire

Une surveillance clinique doit être effectuée sous la supervision de professionnels de la santé rompus à l'utilisation de bêtabloquants chez des nourrissons et à la prise en charge de l'hémangiome infantile, dans un cadre clinique contrôlé disposant d'installations adéquates pour la prise en charge des effets indésirables, y compris ceux nécessitant des mesures d'urgence.

Après la dose initiale et après chaque augmentation de la dose, la fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées au moins une fois par heure pendant au moins deux heures. L'apparition de signes cliniques d'effets indésirables (par exemple, bradycardie, hypotension, hyperréactivité bronchique et hypoglycémie) doit être surveillée.

Une surveillance clinique de l'état de l'enfant et un ajustement posologique en fonction du poids corporel de ce dernier doivent être effectués au moins une fois par mois (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés chez des patients présentant un hémangiome ulcéré étendu. Une surveillance des électrolytes est recommandée chez ces patients durant le traitement par HEMANGIOL.

Les parents et les aidants doivent recevoir une formation afin d'être en mesure de repérer les signes précurseurs d'une hypoglycémie et des complications cardiovasculaires et respiratoires liées à HEMANGIOL.

Syndrome PHACE

Les données concernant l'utilisation du propranolol chez des patients atteints d'un syndrome PHACE sont très limitées. Le propranolol peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints d'un syndrome PHACE qui présentent des anomalies cérébrovasculaires importantes en réduisant la tension artérielle et en diminuant l'écoulement sanguin dans les vaisseaux occlus, rétrécis ou sténosés.

Les nourrissons qui présentent un hémangiome infantile facial étendu doivent faire l'objet d'un examen approfondi par angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou et par imagerie cardiaque incluant la crosse aortique pour que toute artériopathie associée à un syndrome PHACE puisse être mise en évidence avant qu'un traitement par HEMANGIOL (propranolol) soit envisagé. Il convient de consulter un spécialiste.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

HEMANGIOL n'est pas destiné aux femmes enceintes.

Dans les études chez l'animal, le traitement par le propranolol a été associé à une embryotoxicité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

HEMANGIOL n'est pas destiné aux femmes qui allaitent. Le propranolol passe dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

- Enfants (de moins de 5 semaines ou de moins de 5 semaines d'âge corrigé pour les enfants prématurés) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans ces populations pédiatriques n'est pas autorisée par Santé Canada.
- Enfants (moins de 2.5 kg au début du traitement) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- Enfants (de plus de 5 mois au début du traitement) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans cette population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les études cliniques, les effets indésirables du médicament les plus fréquemment rapportés ($\geq 3.0\%$) chez les nourrissons traités par HEMANGIOL (propranolol) ont été des troubles du sommeil, une aggravation des infections des voies respiratoires telles que bronchite et une bronchiolite associées à de la toux et de la fièvre, de la diarrhée, des bronchospasmes et des vomissements. Une interruption du traitement en raison d'un effet indésirable, incluant un bronchospasme et une bronchiolite, a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par HEMANGIOL (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets indésirables les plus graves rapportés dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments expérimentaux et dans la littérature incluaient l'hypoglycémie (ainsi que les crises convulsives hypoglycémiques et le coma) et l'aggravation des infections des voies respiratoires accompagnée d'une détresse respiratoire.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer

et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

8.2.1.1 Réactions indésirables rapportées pour HEMANGIOL dans les études cliniques

Au total, 479 patients de la population regroupée aux fins d'analyse de l'innocuité ont été exposés au médicament à l'étude au cours du programme d'études cliniques (456 dans l'étude pivot contrôlée par placebo) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Un total de 435 patients¹ ont été traités par HEMANGIOL à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois, la durée maximale du traitement étant de 6 mois. Dans l'ensemble, l'âge moyen au moment de la répartition aléatoire était de 103,8 jours ; 63,0 % des patients étaient âgés de 91 à 150 jours, et 37,0 %, de 35 à 90 jours.

La durée moyenne du traitement par HEMANGIOL a été de 17,0 semaines ($\pm 6,7$) dans l'analyse des données groupées sur l'innocuité (placebo : $10,4 \pm 5,6$; 1 mg/kg/jour : $17,1 \pm 7,1$; 3 mg/kg/jour : $17,0 \pm 6,3$).

Le tableau qui suit dresse la liste des effets indésirables les plus fréquents par schéma posologique (effets indésirables survenus pendant le traitement à une fréquence ≥ 1 % sous HEMANGIOL à 1 mg/kg/jour ou à 3 mg/kg/jour, et à une fréquence au moins 1 % plus élevée que sous placebo) d'après les données groupées sur l'innocuité tirées des études cliniques sur le traitement par HEMANGIOL chez des patients atteints d'un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement à action générale.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des patients traités par l'une ou l'autre des doses d'HEMANGIOL et à une fréquence au moins 1 % plus élevée que sous placebo (données groupées sur l'innocuité)

Classification par discipline médicale Terme préférentiel	Placebo (tous) n = 236	HEMANGIOL	HEMANGIOL
		1 mg/kg/jour (tous) n = 200	3 mg/kg/jour (tous) n = 224
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
Bronchiolite*	13 (5,5 %)	15 (7,5 %)	14 (6,3 %)
Bronchite*	11 (4,7 %)	16 (8,0 %)	30 (13,4 %)

¹ Parmi ces 435 patients traités avec Hémangioliol dans 3 études cliniques distinctes, 11 patients ont participé à deux de ces études cliniques. Le Tableau 1 faisant état des résultats de patients individuels, 424 patients individuels y sont listés.

Classification par discipline médicale		HEMANGIOL 1 mg/kg/jour (tous) n = 200	HEMANGIOL 3 mg/kg/jour (tous) n = 224
Terme préférentiel			
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION			
Diminution de l'appétit	1 (0,4 %)	5 (2,5 %)	8 (3,6 %)
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES			
Troubles du sommeil*	14 (5,9 %)	35 (17,5 %)	36 (16,1 %)
Cauchemars	4 (1,7 %)	4 (2,0 %)	14 (6,3 %)
Agitation*	5 (2,1 %)	17 (8,5 %)	10 (4,5 %)
Irritabilité	3 (1,3 %)	11 (5,5 %)	3 (1,3 %)
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX			
Somnolence	1 (0,4 %)	10 (5,0 %)	2 (0,9 %)
AFFECTIONS VASCULAIRES			
Extrémités froides*	1 (0,4 %)	16 (8,0 %)	15 (6,7 %)
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES			
Bronchospasme*	4 (1,7 %)	3 (1,5 %)	8 (3,6 %)
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES			
Diarrhée	3 (1,3 %)	9 (4,5 %)	14 (6,3 %)
Vomissements	1 (0,4 %)	6 (3,0 %)	5 (2,2 %)
Constipation	1 (0,4 %)	4 (2,0 %)	6 (2,7 %)
Douleurs abdominales*	1 (0,4 %)	7 (3,5 %)	1 (0,4 %)
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ			
Érythème*	7 (3,0 %)	12 (6,0 %)	14 (6,3 %)
INVESTIGATIONS			

Classification par discipline médicale	Placebo (tous) n = 236	HEMANGIOL	HEMANGIOL
		1 mg/kg/jour (tous) n = 200	3 mg/kg/jour (tous) n = 224
Terme préférentiel			
Diminution de la tension artérielle	1 (0,4 %)	3 (1,5 %)	2 (0,9 %)

1- Un effet indésirable survenu pendant le traitement est défini comme tout effet indésirable (MedDRA version 15.0) apparu ou s'étant aggravé à la dose considérée jusqu'à 5 jours après la date réelle de la dernière prise de la dose en question. Chez les patients des groupes recevant le traitement pendant 3 mois dans le cadre de l'étude 201, les effets indésirables qui sont apparus/se sont aggravés moins de 5 jours après le passage au placebo ont été attribués au propranolol; les effets indésirables qui sont apparus/se sont aggravés plus de 5 jours après la première dose du placebo ont été attribués au placebo.

* Groupes de termes :

- « Douleurs abdominales » regroupe les termes préférentiels « coliques infantiles », « douleurs abdominales », « douleurs abdominales hautes » et « gêne abdominale ».
- « Agitation » regroupe les termes préférentiels « agitation », « anxiété », « fébrilité », « hyperréactivité psychomotrice », « nervosité » et « stress ».
- « Bronchite » regroupe les termes préférentiels « bronchite », « bronchopneumonie », « infection des voies respiratoires », « infection des voies respiratoires inférieures », « pneumonie » et « sécrétions bronchiques accrues ».
- « Bronchiolite » regroupe les termes préférentiels « bronchiolite », « bronchiolite attribuable au virus respiratoire syncytial », « infection par le virus respiratoire syncytial » et « infection virale des voies respiratoires ».
- « Bronchospasme » regroupe les termes préférentiels « apnée », « asthme », « bronchospasme », « dyspnée », « hyperréactivité bronchique », « obstruction bronchique », « respiration sifflante » et « troubles obstructifs des voies respiratoires ».
- « Érythème » regroupe les termes préférentiels « éruption cutanée », « éruption cutanée et érythème », « érythème », « érythème causé par la chaleur », « macule », « papule ».
- « Extrémités froides » regroupe les termes préférentiels « extrémités froides » et « sensation de froid ».
- « Troubles du sommeil » regroupe les termes préférentiels « hypersomnie », « insomnie », « insomnie d'endormissement », « insomnie du matin », « insomnie du milieu de la nuit », « sommeil de mauvaise qualité » et « troubles du sommeil ».

Électrocardiographie (ECG) : Les modifications du tracé électrocardiographique étaient asymptomatiques. Au jour 0, après la première dose du médicament, la réduction maximale de la fréquence cardiaque moyenne (écart-type [É.-T.]) par rapport au départ était de 10,4 (18,2), 9,8 (18,1), 10,5 (18,3) et 10,1 (19,8) battements par minute 1, 2, 3 et 4 heures après l'administration du médicament chez tous les patients traités par HEMANGIOL. Les effets indésirables survenus pendant le traitement et reliés à une anomalie à l'ECG incluaient le bloc auriculoventriculaire du 2^e degré (1 cas), la bradycardie (2 cas), un bloc de branche droit (2 cas), et un allongement de l'intervalle QT (4 cas : 3 durant la phase d'augmentation de la dose, 1 ayant entraîné l'interruption du traitement, tous ≤ 480 ms, et aucun considéré comme grave par l'investigateur).

8.2.1.2 Effets indésirables du médicament observés dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments expérimentaux à HEMANGIOL chez des nourrissons atteints d'un hémangiome infantile (HI) prolifératif

Depuis la première autorisation dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments expérimentaux le 13 avril 2010 jusqu'au 12 avril 2013, un total de 922 nourrissons atteints d'un hémangiome infantile ont été inscrits au programme en France. L'âge médian était de 3,7 mois au moment de l'instauration du traitement ; le poids médian à la naissance était de 2,94 kg (plage : 0,65-4,6). Deux cent dix (210) patients (23,2 %) étaient nés prématurément, et l'âge corrigé avait été atteint

chez 205 (97,6 %) nourrissons au moment de l'inscription au programme. La dose moyenne d'HEMANGIOL était de 2 mg/kg/jour et la durée moyenne du traitement était de 6,5 mois.

Les effets indésirables du médicament observés dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments expérimentaux ont été comparables à ceux signalés dans les études cliniques sur HEMANGIOL, mais certains étaient plus prononcés et plus graves.

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre du programme d'accès compassionnel aux médicaments expérimentaux, mais n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Affections du système nerveux : crise convulsive hypoglycémique et coma, particulièrement chez les sujets à jeun (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Affections cardiovasculaires : bradycardie symptomatique ou hypotension symptomatique ayant mené à l'abandon du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : détresse ou arrêt respiratoire dans les cas d'infection aiguë grave des voies respiratoires inférieures (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Affections vasculaires : vasoconstriction grave, syndrome de Raynaud.

Ces effets indésirables graves du médicament ont également été rapportés dans la littérature chez des nourrissons atteints d'un hémangiome infantile prolifératif ayant reçu des préparations à base de propranolol autres qu'HEMANGIOL dans une indication non approuvée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Affections cardiaques : bloc auriculoventriculaire du 2^e degré chez un patient présentant un trouble de la conduction sous-jacent, ayant nécessité l'interruption définitive du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, alopecie.

Investigations : hypoglycémie, diminution de la fréquence cardiaque.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les modifications électrocardiographiques observées étaient asymptomatiques.

Les effets indésirables survenus pendant le traitement et reliés à une anomalie à l'ECG incluaient le bloc auriculoventriculaire du 2^e degré (1 cas), la bradycardie (2 cas), un bloc de branche droit (2 cas), et un allongement de l'intervalle QT (4 cas, aucun considéré comme grave par l'investigateur).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants du médicament ont été observés chez des populations adultes et pédiatriques depuis l'homologation du propranolol.

Comme il s'agit de déclarations volontaires d'effets indésirables survenus dans une population dont on ignore la taille, il est impossible d'en estimer avec précision la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose.

Affections du système nerveux et affections psychiatriques : étourdissements, céphalées, anorexie, dépression, difficultés de concentration, amnésie réversible et catatonie, hallucinations, paresthésie, incoordination, diminution des scores aux tests de mémoire à court terme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : purpura, érythème fessier, dermatite psoriasiforme.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

En l'absence d'études propres au traitement chez l'enfant, les interactions médicamenteuses avec le propranolol sont celles déjà connues chez l'adulte. Chez les nourrissons allaités, il convient d'envisager le risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments administrés tant à l'enfant qu'à la mère qui allaite.

Interactions médicamenteuses graves:

- Bloqueurs des canaux calciques induisant une bradycardie
- Épinéphrine
- Anesthésiques à action générale

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions pharmacodynamiques

Antiarythmiques

Les antiarythmiques de classe I (par exemple, le disopyramide) et l'amiodarone peuvent exercer un effet potentialisateur sur le temps de conduction auriculaire et induire des effets inotropes négatifs.

Autres antiarythmiques exerçant un effet dépresseur sur la fonction cardiaque : L'administration antérieure d'autres antiarythmiques tels que la procainamide et la quinidine peut potentialiser l'effet dépresseur cardiaque du chlorhydrate de propranolol. Une digitalisation préalable pourrait être indiquée, et de l'atropine doit être gardée à portée de main afin de maîtriser la bradycardie.

Diurétiques de type thiazidique et vasodilatateurs périphériques

L'association d'HEMANGIOL et d'un diurétique de type thiazidique et/ou d'un vasodilatateur périphérique provoque une chute plus importante de la tension artérielle que l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie, et ce, peu importe l'ordre d'administration des médicaments.

Réserpine ou guanéthidine

Les patients qui reçoivent des médicaments provoquant une déplétion en catécholamines doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si ces médicaments sont administrés conjointement avec HEMANGIOL. L'effet inhibiteur additionnel de ces médicaments sur les catécholamines peut entraîner une réduction excessive de l'activité du système nerveux sympathique au repos.

Glycosides digitaliques

Administrés en association avec des bêtabloquants, les glycosides digitaliques peuvent augmenter le temps de conduction auriculoventriculaire. L'avis d'un cardiologue devrait être obtenu.

Bloqueurs des canaux calciques

L'administration concomitante de bêtabloquants et de bloqueurs des canaux calciques exerçant des effets inotropes négatifs (tels que le vérapamil et le diltiazem) peut entraîner une exagération de ces effets, particulièrement chez les patients dont la fonction ventriculaire est défaillante et/ou ceux qui présentent une anomalie de la conduction auriculoventriculaire ou sinoauriculaire. Il peut en résulter une hypotension grave, une arythmie (par exemple, bradycardie, torsades de pointes) et une insuffisance cardiaque. Il convient de ne pas administrer de bêtabloquant dans les 48 heures suivant l'interruption d'un traitement par les bloqueurs des canaux calciques, et vice versa.

Le traitement concomitant par des bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines (telle la nifédipine) peut augmenter le risque d'hypotension, et une défaillance cardiaque peut survenir chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque latente.

Épinéphrine

L'administration concomitante d'agents sympathomimétiques, comme l'épinéphrine, peut contrer les effets des bêtabloquants. La prudence est de mise lorsque de l'épinéphrine est administrée par voie

parentérale à des patients recevant des bêtabloquants, puisque, dans de rares cas, une vasoconstriction, une hypertension et une bradycardie peuvent survenir.

Chez les patients qui ont une réaction anaphylactique grave, peu importe la cause, en particulier après avoir reçu un produit de contraste iodé, les bêtabloquants peuvent entraîner une résistance à l'épinéphrine administrée aux doses habituelles et aggraver la réaction. Chez les enfants à risque d'anaphylaxie, le ratio risque bénéfice devrait être évalué.

Clonidine

Les bêtabloquants sont susceptibles d'exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'interruption du traitement par la clonidine. Si la clonidine est administrée conjointement avec un bêtabloquant, ce dernier doit être interrompu plusieurs jours avant l'arrêt du traitement par la clonidine. Si la clonidine est remplacée par un bêtabloquant, l'instauration du traitement par le bêtabloquant doit être reportée plusieurs jours après l'interruption du traitement par la clonidine.

Ergotamine, dihydroergotamine (et composés apparentés)

La prudence est de mise si de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou des composés apparentés sont administrés en association avec HEMANGIOL, puisque des réactions vasospastiques ont été rapportées chez quelques patients.

Ibuprofène, indométacine

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (par exemple, ibuprofène et indométacine) peut réduire l'effet hypotensif d'HEMANGIOL.

Anesthésiques

L'utilisation conjointe de bêtabloquants et d'anesthésiques peut entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et accroître le risque d'hypotension. Les anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique, comme les agents halogénés, doivent être évités, et la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de tout anesthésique et d'HEMANGIOL. Si l'administration d'un anesthésique est nécessaire, le traitement par le bêtabloquant doit être interrompu au moins 48 heures avant l'intervention, et l'anesthésiste doit être informé que le patient prenait HEMANGIOL ; l'anesthésique choisi devrait exercer l'activité inotrope négative la plus faible possible.

Corticostéroïdes

Les patients atteints d'un hémangiome infantile peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie s'ils ont reçu ou s'ils reçoivent simultanément un traitement par des corticostéroïdes, car la suppression surrénalienne pourrait entraîner l'annulation de la réponse contre-régulatrice du cortisol. Il en est de même des enfants allaités dont la mère reçoit un traitement par des corticostéroïdes à doses élevées ou sur une période prolongée.

Médicaments induisant une hypotension orthostatique (par exemple, dérivés nitrés, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, agonistes dopaminergiques, lévodopa, amifostine, baclofène)

Les effets des médicaments qui induisent une hypotension orthostatique pourraient s'ajouter à ceux des bêtabloquants. L'avis d'un cardiologue devrait être obtenu.

Hypoglycémiant

Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains des symptômes de l'hypoglycémie, dont les palpitations et la tachycardie.

La prudence est de mise si le propranolol est utilisé de façon concomitante avec un traitement hypoglycémiant chez des patients diabétiques, car il peut prolonger la réponse hypoglycémique à l'insuline. Dans un tel cas, il convient de prévenir le personnel soignant et de renforcer, surtout en début de traitement, la surveillance glycémique.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : La prise concomitante d'alcool peut augmenter les concentrations plasmatiques de propranolol.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction formelle avec d'autres médicaments n'a été établie dans une population pédiatrique. Consulter la section [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) pour une liste d'interactions médicamenteuses potentielles.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Le chlorhydrate de propranolol ne modifie pas les résultats aux tests de la fonction thyroïdienne. Aucune interaction avec d'autres examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action d'HEMANGIOL dans l'hémangiome infantile n'est pas bien connu. Les modes d'action possibles décrits dans la littérature comprennent :

- un effet hémodynamique local (vasoconstriction, la conséquence classique du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, et diminution consécutive de la perfusion de l'hémangiome)
- un effet anti-angiogénique (diminution de la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, réduction de la néovascularisation et de la formation de tubules vasculaires, réduction de la sécrétion des métalloprotéinases matricielles)
- un effet induisant l'apoptose des cellules endothéliales capillaires, entraînant une réduction des voies de signalisation du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et du facteur de croissance de base des fibroblastes (bFGF), et donc de l'angiogenèse/prolifération

10.2 Pharmacodynamie

Le propranolol est un bêtabloquant doté des propriétés pharmacologiques suivantes :

- absence d'activité bêtabloquante cardiosélective sur les récepteurs bêta₁
- effet antiarythmique
- absence d'activité agoniste partielle (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque)

10.3 Pharmacocinétique

Adultes

Absorption

Le propranolol est presque complètement absorbé après son administration par voie orale. Il subit toutefois un métabolisme de premier passage important par le foie, si bien qu'une proportion d'à peine 25 % en moyenne atteint la circulation générale. La concentration plasmatique maximale est obtenue de 1 à 4 heures environ après l'administration par voie orale. L'ingestion d'aliments riches en protéines augmente la biodisponibilité du propranolol d'environ 50 %, sans modifier l'intervalle avant l'atteinte de la concentration maximale.

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

Distribution :

Environ 90 % du propranolol en circulation est lié aux protéines plasmatiques (albumine et glycoprotéine alpha₁-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.

Métabolisme :

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

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

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du propranolol varie de 3 à 6 heures. Le propranolol est largement métabolisé, et la plupart de ses métabolites se retrouvent dans l'urine. Une proportion inférieure à 1 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**

La pharmacocinétique d'HEMANGIOL et du 4 hydroxypropranolol a été évaluée dans une étude ouverte sur l'administration de doses répétées chez 19 nourrissons atteints d'un hémangiome et âgés de 35 à 150 jours. Les nourrissons ont été stratifiés en fonction de l'âge (35 à 90 jours et 91 à 150 jours). Le propranolol a été administré aux nourrissons des deux groupes à raison de 3 mg/kg/jour en deux prises, après une période d'augmentation de la dose de 2 semaines. L'évaluation de la pharmacocinétique a été réalisée à l'état d'équilibre après 1 ou 3 mois de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques ont été établis à partir d'un faible volume d'échantillons provenant d'un petit nombre de patients, et doivent donc être interprétés avec prudence.

À l'état d'équilibre, le propranolol était rapidement absorbé, et la concentration plasmatique maximale était atteinte dans les 2 heures suivant l'administration par voie orale, correspondant en moyenne à environ 79 ng/mL, peu importe l'âge des nourrissons. La clairance du propranolol chez les nourrissons était comparable dans les différents groupes d'âge (2,71 L/h/kg chez les nourrissons âgés < 90 jours et 3,27 L/h/kg chez les nourrissons âgés > 90 jours) et comparable à celle observée chez les adultes après ajustement en fonction du poids corporel. Les concentrations plasmatiques de propranolol sont à peu près proportionnelles à l'augmentation de la dose pour les doses allant de 1,2 mg/kg/jour à 3,4 mg/kg/jour.

L'exposition plasmatique au métabolite principal (4 hydroxypropranolol) correspondait à moins de 10 % de l'exposition plasmatique au propranolol (valeurs observées : 3 à 6 %).

- **Sexe :**

Les données sont insuffisantes chez les nourrissons concernant la variabilité de la pharmacocinétique du propranolol en fonction du sexe.

- **Origine ethnique :**

Les données sont limitées chez les nourrissons concernant la variabilité de la pharmacocinétique du propranolol en fonction de l'origine ethnique.

Dans une étude menée auprès d'un petit nombre d'adultes de race blanche et d'origine afro-américaine, la clairance du (R)-(+)-propranolol et du (S)-(-)-propranolol a été environ 76 % et 53 % plus élevée respectivement chez les sujets d'origine afro-américaine que chez les sujets de race blanche.

La proportion de propranolol non lié dans le plasma était de 18 % à 45 % plus élevée chez les adultes d'origine chinoise que chez les sujets de race blanche, ce qui a été associé à une concentration plasmatique inférieure en glycoprotéine alpha1-acide.

- **Insuffisance hépatique :**

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation d'HEMANGIOL chez des nourrissons atteints d'insuffisance hépatique. Le propranolol est métabolisé par le foie. Selon ce qui a été rapporté, les concentrations de propranolol à l'état d'équilibre étaient trois fois plus élevées et la demi-vie terminale plus longue (11 heures vs 4 heures) chez les patients atteints de cirrhose hépatique, comparativement à des sujets en bonne santé.

- **Insuffisance rénale :**

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'utilisation d'HEMANGIOL chez des nourrissons atteints d'insuffisance rénale. Le propranolol et ses métabolites sont excrétés par voie rénale. Une augmentation des concentrations maximales (par un facteur de 3 à 6) et une diminution de la clairance ont été observées lors de l'administration de propranolol à des patients dialysés et à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, respectivement, par comparaison avec des sujets en bonne santé.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Présentation

Offert dans un flacon de verre ambré, muni d'une capsule à vis en polypropylène à l'épreuve des enfants.

Chaque flacon est fermé par un bouchon en polyéthylène basse densité.

Une seringue graduée de 5 mL pour administration par voie orale et un feuillet de renseignements destinés aux patients sont fournis avec chaque flacon.

Température

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Ne pas congeler.

Lumière

Conserver le flacon dans la boîte afin de le protéger de la lumière.

Incompatibilités

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

Autres

La durée de conservation du produit avant ouverture est de 3 ans.

La durée de conservation du produit après ouverture est de 2 mois.

Garder le produit dans un lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Traitement des déchets

Utiliser un service de traitement des déchets pharmaceutiques pour jeter HEMANGIOL.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit est fourni dans un flacon de verre et une boîte. Manipuler avec soin pour éviter de briser le flacon de verre. Aucune autre instruction particulière de manipulation n'est recommandée (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

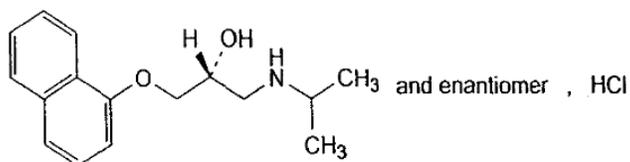
Nom propre : chlorhydrate de propranolol

Nom chimique : chlorhydrate de (2RS)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-(naphtalène-1-yloxy)-propan-2-ol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, 295,8 g/mol

$C_{16}H_{21}NO_2$, 259,3 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de propranolol est un solide cristallin blanc et stable, facilement soluble dans l'eau et l'éthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Étude 201 : étude chez des nourrissons atteints d'un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique

L'étude 201 était une étude clinique adaptative de phase 2/3 avec répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de quatre schémas de traitement par HEMANGIOL (propranolol) (1 mg/kg/jour ou 3 mg/kg/jour pendant 3 ou 6 mois) à celles d'un placebo. Il n'a pas été nécessaire de réduire graduellement la dose d'HEMANGIOL à la fin du traitement. Les patients étaient des nourrissons âgés de 35 jours à 5 mois au moment de leur admission à l'étude, et étaient atteints d'un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique. Les patients atteints d'un hémangiome infantile associé à un risque vital ou fonctionnel, ou d'un hémangiome ulcéré douloureux et ne répondant pas à des soins des plaies simples, ont été exclus de l'étude pour des questions d'éthique, puisque ces patients ne devraient pas recevoir un placebo.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était de nature binaire (succès/échec), et a été évalué à l'insu par comparaison indépendante, qualitative et centralisée des photographies de

l'hémangiome infantile prises au début de l'étude et à 24 semaines chez un même patient. Le succès était défini comme une disparition complète ou presque complète (note : les réponses complètes et presque complètes n'ont pas été distinguées pour le paramètre principal) de l'hémangiome ciblé par le traitement, une disparition presque complète correspondant à une distorsion des repères anatomiques, une enflure des tissus mous, un épaississement de la peau, un érythème et/ou une télangiectasie minime. L'analyse principale a comparé le taux de succès d'un traitement de 6 mois par le propranolol à 3 mg/kg/jour à celui du traitement par le placebo.

La principale raison ayant motivé l'abandon du traitement était le manque d'efficacité, et quatre patients ont interrompu le traitement par HEMANGIOL (propranolol) en raison d'une intolérance.

Les caractéristiques démographiques des patients et des hémangiomes étaient généralement comparables entre les cinq groupes de traitement (voir tableaux 2 et 3 suivants).

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour un hémangiome infantile (HI)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
201	Étude clinique randomisée, contrôlée par placebo, double aveugle, adaptative	Quatre schémas de traitement avec HEMANGIOL : - 1 mg/kg/jour pendant 3 mois; - 1 mg/kg/jour pendant 6 mois; - 3 mg/kg/jour pendant 3 mois; - 3 mg/kg/jour pendant 6 mois;	Patients atteints d'un hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique (456)	104 jours (de 35 jours à 5 mois à l'admission)	131 (28.7%) Masculin 325 (71.3%) Féminin

Tableau 5 – Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales

Caractéristiques	HEMANGIOL					Total (N = 456)
	Placebo (N = 55)	1 mg/kg/jour 3 mois (N = 98)	1 mg/kg/jour 6 mois (N = 102)	3 mg/kg/jour 3 mois (N = 100)	3 mg/kg/jour 6 mois (N = 101)	
Sexe						
Masculin	17 (30,9 %)	30 (30,6 %)	32 (31,4 %)	21 (21,0 %)	31 (30,7 %)	131 (28,7 %)
Féminin	38 (69,1 %)	68 (69,4 %)	70 (68,6 %)	79 (79,0 %)	70 (69,3 %)	325 (71,3 %)
Âge au moment de la répartition aléatoire (jours)						
Moyenne (É.-T.)	104 (31,1)	104 (33,1)	103 (30,1)	108 (30,1)	102 (31,0)	104 (31,0)
Patient né prématurément						
		*				*
Oui	19 (34,5 %)	21 (21,6 %)	28 (27,5 %)	30 (30,0 %)	24 (23,8 %)	122 (26,8 %)
Non	36 (65,5 %)	76 (78,4 %)	74 (72,5 %)	70 (70,0 %)	77 (76,2 %)	333 (73,2 %)
Groupe d'âge au départ						
35-90 jours	20 (36,4 %)	36 (36,7 %)	38 (37,3 %)	36 (36,0 %)	37 (36,6 %)	167 (36,6 %)
> 90 jours	35 (63,6 %)	62 (63,3 %)	64 (62,7 %)	64 (64,0 %)	64 (63,4 %)	289 (63,4 %)

* : On ne disposait pas de l'information concernant la prématurité ou non d'un des patients.

É.-T. : écart-type

Les groupes race/origine ethnique étaient les suivants : race blanche/origine non hispanique (72 %), suivi par race blanche/origine hispanique et autres/origine hispanique, chacun de ces derniers groupes représentant 7 %.

Dans l'ensemble, l'hémangiome ciblé se situait au niveau de la tête chez 70 % des patients et sur le reste du corps chez 30 %. Une vaste majorité des hémangiomes infantiles étaient localisés (89,0 %). Les emplacements les plus fréquents étaient, en ordre décroissant : les joues (12,9 %), le front (10,7 %), la région péri-buccale, la lèvre supérieure ou la lèvre inférieure (9,0 %), le cuir chevelu (8,6 %), la région périoculaire (7,2 %), la pointe du nez (6,1 %), et la poitrine (5,5 %).

Étude 102 : étude sur la pharmacocinétique du propranolol chez des nourrissons traités pour un hémangiome infantile prolifératif

L'efficacité et l'innocuité du propranolol ont été évaluées chez 23 patients (dont 22 ont participé à l'étude jusqu'à sa fin) qui étaient atteints d'un hémangiome infantile prolifératif notamment associé à un risque fonctionnel ou situé sur une partie du corps plus susceptible de laisser une cicatrice ou une difformité permanente, ou encore d'un hémangiome infantile facial étendu, d'un hémangiome infantile plus petit, mais sur une partie du corps exposée aux regards, d'un hémangiome infantile ulcéré grave ou d'un hémangiome infantile pédonculé.

Selon l'évaluation des hémangiomes infantiles ciblés réalisée sur place par l'investigateur à la semaine 12, le traitement par HEMANGIOL a entraîné une disparition complète ou presque complète chez 36,4 % des patients.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 6 – Résultats de l'étude 201 pour l'hémangiome infantile (HI)

	Placebo (N = 55)	HEMANGIOL 1 mg/kg/jour 3 mois (N = 98)	HEMANGIOL 1 mg/kg/jour 6 mois (N = 102)	HEMANGIOL 3 mg/kg/jour 3 mois (N = 100)	HEMANGIOL 3 mg/kg/jour 6 mois (N = 101)
Principal paramètre d'efficacité :					
Disparition complète ou presque complète de l'hémangiome infantile ciblé à 24 semaines	2 (3,6 %)	8 (8,2 %)	50 (49,0 %)	12 (12,0 %)	61 (60,4 %)
Analyse principale* (valeur p)					< 0,0001

Les analyses exploratoires n'ont pas montré de différences significatives quant à la disparition complète ou presque complète de l'hémangiome en fonction de l'âge (35-90 jours vs 91-150 jours), du sexe et de l'emplacement de l'hémangiome (tête vs corps). Le nombre de patients d'origines afro-américaine et asiatique était trop peu élevé pour permettre d'évaluer adéquatement les différences quant à l'efficacité dans ces populations.

Pendant la période de suivi de 72 semaines après le traitement, une récurrence est survenue chez 11,5 % des patients (7/61) ayant reçu la dose de 3 mg/kg/jour pendant 6 mois, et chez 18,0 % des patients (9/50) ayant reçu la dose de 1 mg/kg/jour pendant 6 mois.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Chez la souris adulte, après l'administration d'une dose aiguë, le propranolol a été associé à des effets toxiques modérés, la DL₅₀ orale étant d'environ 600 mg/kg. Les principaux effets non létaux rapportés après l'administration répétée de propranolol chez des rats adultes et de jeunes rats ont été une diminution transitoire du poids corporel et une augmentation du poids corporel associé à une diminution transitoire du poids des organes. Ces effets ont été complètement réversibles à l'arrêt du traitement.

Cancérogénicité : Dans des études au cours desquelles des souris et des rats ont reçu des doses de chlorhydrate de propranolol allant jusqu'à 150 mg/kg/jour dans leurs ratios pendant une période d'au plus 18 mois, aucun signe de tumorigénèse reliée au médicament n'a été constaté.

D'après les résultats différents observés aux tests de mutation réversible sur des bactéries (test d'Ames) réalisés par divers laboratoires, il y a des signes équivoques de mutagénicité pour l'une des souches (*S. typhimurium* TA 1538).

Génotoxicité : Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer la génotoxicité d'HEMANGIOL.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Chez des rates adultes, le propranolol administré dans l'utérus ou par voie intravaginale est un puissant agent prévenant l'implantation à une dose ≥ 4 mg par animal, les effets observés étant réversibles à l'arrêt du traitement.

Chez les rats mâles adultes, l'administration répétée par voie orale de propranolol pendant 60 jours à des doses de 7,5 et 15 mg/kg/jour a provoqué des lésions histopathologiques au niveau des testicules, de l'épididyme et des vésicules séminales, une diminution de la motilité des spermatozoïdes, de la concentration des spermatozoïdes et des taux plasmatiques de testostérone, ainsi qu'une augmentation significative des anomalies de la tête et de la queue des spermatozoïdes. Ces effets ont été réversibles 30 jours après l'arrêt du traitement. Des effets transitoires sur les organes reproducteurs mâles ont donc été observés à des doses de 7,5 mg/kg/jour et plus, ce qui correspond à une dose équivalente chez l'humain d'environ 3,525 mg/kg/jour pour un bébé de 2,5 kg, en fonction de la surface corporelle, comparativement à la dose thérapeutique de 3 mg/kg/jour. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été rapportée dans cette étude.

Des résultats comparables ont été obtenus après l'administration intratesticulaire de propranolol ainsi que dans des modèles in vitro.

Toxicité juvénile :

Dans une étude sur la toxicité développementale, de jeunes rats ont reçu des doses quotidiennes de propranolol de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg/jour par voie orale du jour 4 suivant la naissance jusqu'au jour 21 suivant la naissance, soit la période de développement correspondant à la petite enfance, à l'enfance et à l'adolescence. Le propranolol n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles de l'étude. Pour ce qui est du développement de l'appareil reproducteur, de la croissance et du développement neurologique, il n'y a pas eu d'effet lié au propranolol ni d'effet toxique significatif 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, d'après l'exposition moyenne au propranolol 21 jours après la naissance. Une toxicité générale, incluant le décès (probablement non relié au propranolol), a été observée à la dose de 40 mg/kg/jour, d'où une DSENO de 20 mg/kg/jour chez les jeunes rats pour ce qui est de la toxicité générale.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrHEMANGIOL®

solution orale de propranolol

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à donner **HEMANGIOL** à votre enfant et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de l'état de santé et du traitement de votre enfant avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **HEMANGIOL**.

Mises en garde et précautions importantes

- HEMANGIOL peut causer des effets secondaires graves ou susceptibles de mettre la vie en danger, notamment :
 - une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) accompagnée d'un coma ou de convulsions;
 - des problèmes respiratoires ou une respiration sifflante (ce qu'on appelle un **bronchospasme**);
 - une baisse inédite ou encore plus prononcée de la fréquence cardiaque;
 - une hypotension (faible tension artérielle)
 - des troubles de la conduction ou du rythme cardiaque (ce qu'on appelle un **bloc cardiaque**).
- Certains médicaments interagissent avec HEMANGIOL, et peuvent causer des effets secondaires graves s'ils sont administrés avec HEMANGIOL.
- L'initiation et la surveillance du traitement de votre enfant doivent relever d'un professionnel de la santé spécialiste du diagnostic, du traitement et de la prise en charge de l'hémangiome infantile. Ne modifiez jamais vous-même la dose que vous administrez à votre enfant. Toute augmentation ou modification de la dose en fonction du poids de votre bébé doit être effectuée par le médecin. La dose ne doit être modifiée que dans un cadre où il sera possible de prendre en charge les effets secondaires graves énoncés précédemment.

Pour quoi HEMANGIOL est-il utilisé?

HEMANGIOL est utilisé pour traiter l'hémangiome infantile prolifératif lorsque celui-ci :

- menace la vie de l'enfant;
- limite le bien-être ou les activités de l'enfant;
- consiste en une plaie ouverte douloureuse qui ne cicatrise pas, même après l'administration de soins à cet effet;
- risque de causer des cicatrices permanentes ou de défigurer l'enfant.

Le traitement par HEMANGIOL doit être amorcé à un âge compris entre 5 semaines et 5 mois. Si l'enfant est né prématurément, le traitement par HEMANGIOL ne doit pas être amorcé avant l'âge corrigé de 5 semaines.

Comment HEMANGIOL agit-il?

HEMANGIOL est un bêtabloquant. Il est souvent utilisé dans le traitement de divers troubles du cœur et des vaisseaux sanguins. Le mode d'action d'HEMANGIOL dans l'hémangiome prolifératif n'est pas tout à fait clair.

Quels sont les ingrédients dans HEMANGIOL?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de propranolol.

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique monohydraté, arôme de fraise, arôme de vanille, eau purifiée, hydroxyéthylcellulose, saccharine sodique.

HEMANGIOL contient moins de 23 mg de sodium par dose. Ainsi, HEMANGIOL peut être considéré comme essentiellement 'sans sodium'.

HEMANGIOL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution orale à 3,75 mg/mL.

Chaque flacon de verre ambré contient 120 mL de solution. Le flacon est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants. Une seringue de 5 mL pour administration orale est également fournie.

Ne donnez pas HEMANGIOL à votre enfant si votre enfant :

- est né prématurément et n'a pas atteint l'âge corrigé de 5 semaines.
- pèse moins de 2,5 kg (5 ½ livres).
- est allergique au propranolol ou à l'un des ingrédients de ce médicament.
- est asthmatique ou a des antécédents de **bronchospasme**.
- a un problème cardiaque, ou une fréquence cardiaque basse pour son âge.
- a une tension artérielle basse.
- a des problèmes de circulation qui peuvent se traduire par un engourdissement et une pâleur des orteils et des doigts (ce qu'on appelle le **syndrome de Raynaud**).
- est à risque d'hypoglycémie, par exemple, s'il n'est pas en mesure de se nourrir ou s'il a des troubles d'alimentation.
- a une tension artérielle élevée causée par une tumeur de la glande surrénale (ce qu'on appelle un **phéochromocytome**).
- est allaité et que la mère prend certains médicaments (voir la liste dans la section ci-dessous).

Consultez votre professionnel de la santé avant de donner HEMANGIOL à votre enfant, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé de votre enfant, notamment :

- tout problème touchant les reins ou le foie.
- toute réaction allergique.
- le psoriasis.
- les évanouissements, convulsions ou autres troubles du système nerveux central.
- le diabète.
- le syndrome PHACE (un trouble associé à de nombreuses anomalies congénitales pouvant toucher le cerveau, le cœur, les yeux, la peau et les artères).

Autres mises en garde à connaître :

On ne sait pas si HEMANGIOL aura des effets à long terme chez votre enfant, ou s'il exercera des effets psychiatriques ou neurologiques durables.

Si votre enfant présente de larges plaies non cicatrisées, il est plus susceptible de présenter une augmentation du taux sanguin de potassium. C'est ce qu'on appelle une **hyperkaliémie**.

Bronchospasme : N'ADMINISTREZ PAS une dose à l'enfant s'il a un rhume accompagné d'un essoufflement et d'une respiration sifflante. Si une telle situation se présente, contactez votre professionnel de la santé immédiatement.

Faible taux de sucre dans le sang : HEMANGIOL peut réduire le taux de sucre dans le sang de votre enfant, ce qui peut mener à des convulsions et un coma. Votre enfant est à risque d'avoir de faibles taux de sucre dans le sang pendant toute la durée du traitement avec HEMANGIOL. HEMANGIOL peut aussi aggraver un faible taux de sucre dans le sang, particulièrement si votre enfant n'est pas suffisamment nourri, s'il a une infection, s'il vomit s'il a froid ou stressé et s'il a reçu une dose trop élevée pour lui (surdosage).

Pour éviter un faible taux de sucre dans le sang pendant le traitement de votre enfant avec HEMANGIOL:

- Votre enfant doit être nourri suffisamment et régulièrement pendant le traitement.
- Seule la personne qui nourrit l'enfant devrait administrer la dose d'HEMANGIOL. Si plusieurs personnes sont responsables de l'enfant, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de ce dernier. Prenez en note chaque dose d'HEMANGIOL administrée, ainsi que chaque fois où l'enfant est nourri.
- N'administrez HEMANGIOL que pendant ou tout de suite après un repas et évitez de donner une dernière dose peu avant le coucher ou la nuit. Votre enfant doit être suffisamment et régulièrement nourri pendant le traitement.
- Si l'enfant ne mange pas, s'il vomit ou si une autre maladie apparaît, sautez la dose. N'ADMINISTREZ PAS HEMANGIOL À VOTRE ENFANT JUSQU'À CE QU'IL SOIT À NOUVEAU BIEN NOURRI.
- Si l'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 plutôt la prochaine dose prévue. NE MODIFIEZ PAS la dose.

Pour plus d'informations sur les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, consultez le tableau ci-dessous **Effets secondaire graves et mesures à prendre**.

Surveillance et tests de laboratoire : HEMANGIOL peut fausser les résultats des analyses de sang. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces analyses et en interprétera les résultats. Votre professionnel de la santé examinera et pèsera régulièrement votre enfant pendant le traitement. Ceci devrait être réalisé au moins une fois par mois. Lors de ces rendez-vous, votre professionnel de la santé déterminera si la dose doit être changée. Assurez-vous d'être présent à vos rendez-vous.

Si votre enfant souffre de diabète, vous devez surveiller son taux de glucose sanguin plus souvent pendant le traitement avec HEMANGIOL.

Chirurgie : Si votre enfant doit recevoir une chirurgie impliquant une anesthésie générale, prévenez votre professionnel de la santé que votre enfant prend HEMANGIOL. Votre enfant pourrait avoir un rythme cardiaque ralenti ou une faible tension artérielle. Le traitement avec HEMANGIOL pourrait devoir être interrompu au moins 48 h avant l'anesthésie.

Allaitement : Si vous allaitez votre enfant pendant son traitement avec HEMANGIOL, avisez le professionnel de la santé de votre enfant des médicaments que vous prenez, incluant si vous buvez de l'alcool. Le professionnel de la santé de votre enfant vous dira s'il faut cesser l'allaitement pendant que votre enfant est traité avec HEMANGIOL.

Il vous dira aussi s'il faut changer la dose de vos médicaments. N'arrêtez pas ou ne commencez pas un traitement médicamenteux sans avoir d'abord parlé au professionnel de la santé de votre enfant.
HEMANGIOL n'est pas destiné aux femmes qui allaitent. HEMANGIOL passe dans le lait maternel.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que votre enfant prend, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses prévues avec HEMANGIOL s'inspirent de celles qui ont été observées chez l'adulte.

Des interactions médicamenteuses peuvent survenir lorsqu'HEMANGIOL est administré à votre enfant :

- si votre enfant prend d'autres médicaments.
- si votre enfant est allaité par une mère qui prend d'autres médicaments.

Les médicaments qui entraînent des interactions graves avec HEMANGIOL comprennent :

- les inhibiteurs calciques, par exemple certains médicaments utilisés contre les troubles cardiaques ou la tension artérielle élevée (hypertension); ils peuvent causer une bradycardie.
- l'épinéphrine (utilisée pour traiter les réactions allergiques graves).
- les médicaments utilisés pour l'anesthésie.

Les médicaments utilisés pour traiter les conditions suivantes peuvent interagir avec HEMANGIOL:

- Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière
- Hypertension
- Troubles respiratoires (par exemple, la théophylline)
- Problèmes de santé mentale
- Anxiété et dépression
- Épilepsie
- Diabète
- Tuberculose
- Douleur et inflammation
- Hyperlipidémie (taux élevé de lipides dans le sang)
- Brûlures ou ulcères d'estomac
- Caillots sanguins

Les médicaments de la classe des corticostéroïdes utilisés par voie orale et l'alcool peuvent aussi interagir avec HEMANGIOL.

HEMANGIOL est dégradé par le foie. Certains médicaments peuvent influencer la façon dont le foie élimine HEMANGIOL de l'organisme. Ces médicaments peuvent accroître les effets secondaires d'HEMANGIOL, ou en diminuer l'efficacité.

Comment donner HEMANGIOL à votre enfant :

- Administrez le médicament exactement comme prescrit. Vérifiez auprès du professionnel de la santé de votre enfant si vous n'êtes pas certain.
- Ne changez jamais la dose que vous donnez à votre enfant par vous-même. Toutes les augmentations ou toutes les modifications à la dose basées sur le poids de votre enfant doivent être faites dans un milieu médical, sous la supervision du professionnel de la santé de votre enfant, où votre enfant peut être surveillé adéquatement.
- Avant d'administrer HEMANGIOL à un enfant, vous devez recevoir la formation nécessaire. Ceci vous aidera à repérer les effets secondaires et à les prendre en charge. Ayez toujours à portée de main les coordonnées de la personne à contacter en cas d'urgence. Si vous soupçonnez un effet secondaire ou si l'état de santé de votre enfant vous préoccupe, n'administrez pas HEMANGIOL. Communiquez avec le professionnel de la santé de votre enfant ou rendez-vous immédiatement avec l'enfant au service des urgences de l'hôpital le plus près.
- HEMANGIOL est donné directement dans la bouche de l'enfant.

Mélange d'HEMANGIOL

Au besoin, vous pouvez mélanger HEMANGIOL avec une **petite quantité de lait maternisé, de lait maternel ou de jus**.

- Pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg : diluez la dose dans **1 cuillerée à thé** (5 mL).
- Pour les enfants de plus de 5 kg : diluez la dose dans **1 cuillerée à table** (15 mL).

Administrez le mélange à l'enfant à l'aide d'un biberon, dans les 2 heures suivant sa préparation. Conservez le mélange à la température ambiante.

- **Vous NE devez PAS :**
 - diluer le médicament dans un biberon plein de lait maternisé, de lait maternel ou de jus.
 - mélanger HEMANGIOL avec d'autres médicaments.

Dose habituelle :

Dose initiale : 0,5 mg/kg deux fois par jour

Ainsi, votre enfant recevra une dose de 1 mg/kg/jour.

Dose thérapeutique : 1,5 mg/kg deux fois par jour

Ainsi, votre enfant recevra une dose de 3 mg/kg/jour.

Le professionnel de la santé vous indiquera le nombre de millilitres (mL) à administrer à l'enfant.

- Mesurez toujours la dose à l'aide de la seringue pour administration orale fournie.
- La dose est établie en fonction du poids de votre enfant.
- Une dose quotidienne est prescrite.
- La dose quotidienne totale est divisée en deux. Administrez la moitié de la dose totale le matin, et l'autre moitié à la fin de l'après-midi.
 - De cette façon, l'adulte responsable de l'enfant sera éveillé et pourra observer l'enfant au moment où un épisode d'hypoglycémie est le plus susceptible de survenir.
- Laissez s'écouler au moins 9 heures entre deux doses.

- La dose est augmentée de façon graduelle **sous la supervision d'un professionnel de la santé**.
- La dose ne doit être modifiée que dans un cadre où il sera possible de prendre en charge les effets secondaires graves ou susceptibles de menacer la vie de l'enfant.
- La décision d'augmenter hebdomadairement la dose incombe au professionnel de la santé. Le schéma suivant pourrait être adopté :
 - Semaine 1 : 0,5 mg/kg deux fois par jour
 - Semaine 2 : 1 mg/kg deux fois par jour
 - Semaine 3 et jusqu'à la fin du traitement : 1,5 mg/kg deux fois par jour

Fin du traitement

Le traitement dure habituellement 6 mois.

Le professionnel de la santé devrait interrompre le traitement si aucune amélioration n'est observée au cours des 2 premiers mois.

Dans de rares cas, une récurrence peut survenir. Le cas échéant, le professionnel de la santé pourrait décider de reprendre le traitement par HEMANGIOL.

Posologie et mode d'emploi détaillé

Étape 1 : Retirez les articles de la boîte.

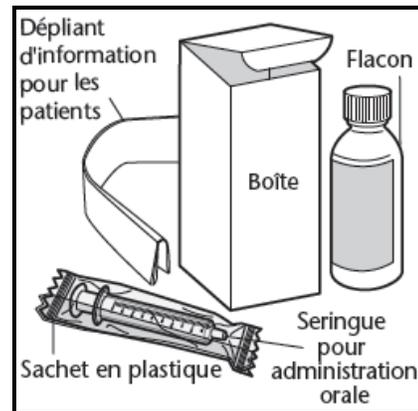
La boîte contient les articles suivants :

- Flacon de verre renfermant HEMANGIOL
- Seringue pour administration orale. Seule cette seringue doit être utilisée pour administrer HEMANGIOL.
- Renseignements destinés aux patients

Sortez le flacon et la seringue pour administration orale de la boîte. Retirez la seringue du sachet en plastique.

S'il n'y a pas de seringue dans l'emballage, communiquez avec le pharmacien pour échanger la boîte.

Conservez la boîte pour l'entreposage du médicament.

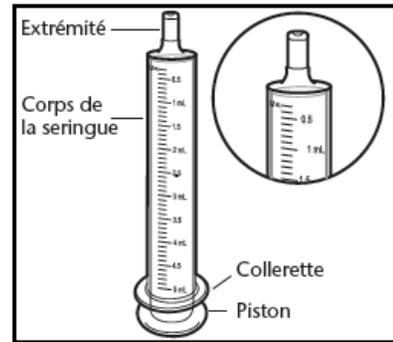


Étape 2 : Vérifiez la dose.

Les lignes sur le corps de la seringue indiquent le nombre de millilitres (mL).

Observez ces lignes.

Trouvez la ligne qui correspond à la dose d'HEMANGIOL en mL qui a été prescrite par le professionnel de la santé.



Étape 3 : Ouvrez le flacon.

N'agitez pas le flacon avant de l'ouvrir.

Le flacon est muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

Pour ouvrir le flacon, appuyez sur le bouchon en plastique tout en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).

Date d'expiration :

Inscrivez sur la boîte la date à laquelle vous ouvrez le flacon pour la première fois. Jetez le flacon 2 mois après l'ouverture initiale.

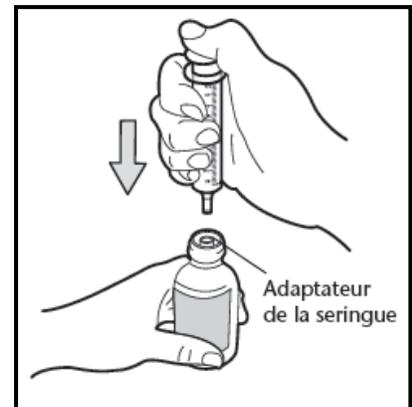


Étape 4 : Insérez la seringue.

Maintenez le flacon en position verticale et insérez-y l'extrémité de la seringue, puis enfoncez complètement le piston.

Ne retirez pas l'adaptateur de la seringue du goulot du flacon.

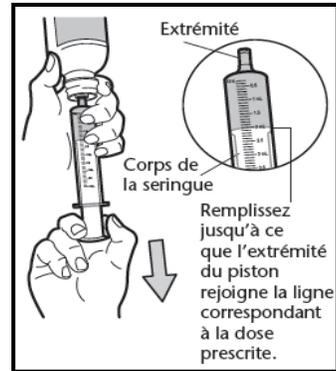
Mesurez toujours la dose à l'aide de la seringue pour administration orale fournie.



Étape 5 : Prélevez la dose.

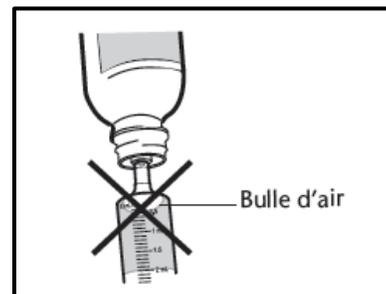
D'une main, maintenez la seringue en place.
De l'autre main, tournez le flacon à l'envers.
Tirez sur le piston jusqu'à ce que son extrémité rejoigne la ligne sur le corps de la seringue correspondant à la dose d'HEMANGIOL prescrite par le professionnel de la santé.

La dose de votre enfant peut différer de celle illustrée dans la figure.



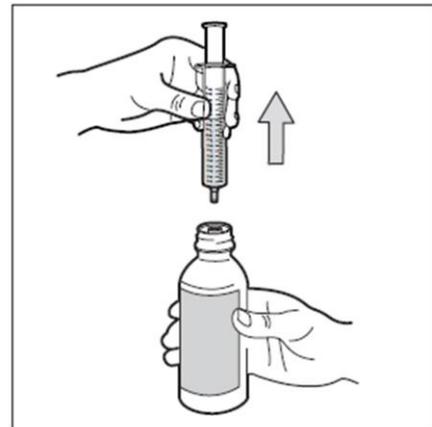
Étape 6 : Vérifiez s'il y a des bulles d'air.

Si vous voyez des bulles d'air dans la seringue, tenez celle-ci en position verticale, enfoncez le piston suffisamment pour expulser complètement les grosses bulles d'air, puis réajustez à la dose prescrite par le professionnel de la santé.



Étape 7 : Retirez la seringue.

Retournez le flacon à l'endroit et retirez la seringue du flacon. Veillez à ne pas appuyer sur le piston au cours de cette étape.



Étape 8 : Fermez le flacon.

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

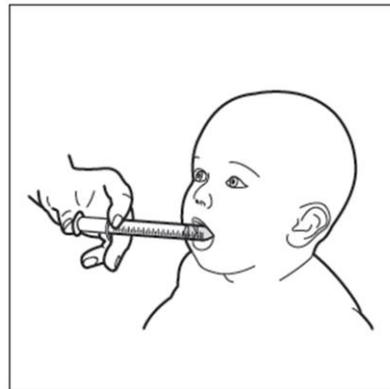


Étape 9 : Administrez HEMANGIOL à votre enfant.

Placez la seringue pour administration orale contre l'intérieur de la joue de l'enfant.
Expulsez lentement la solution HEMANGIOL dans la bouche de votre enfant.

Tout de suite après l'administration d'HEMANGIOL, assurez-vous de maintenir l'enfant en position verticale pendant quelques minutes, afin d'éviter qu'il ne s'étouffe en avalant.

Au besoin, vous pouvez mélanger HEMANGIOL avec une **petite** quantité de lait maternisé, de lait maternel ou de jus. Pour ce faire, lisez la section **Mélange d'HEMANGIOL** plus haut.

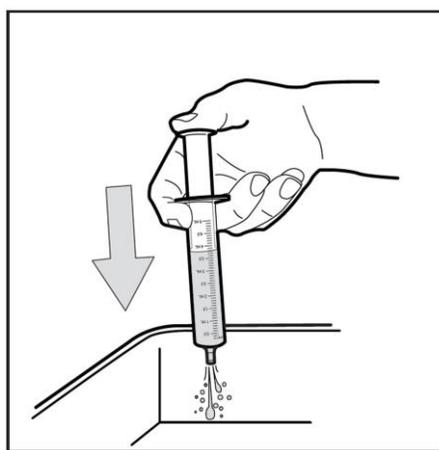
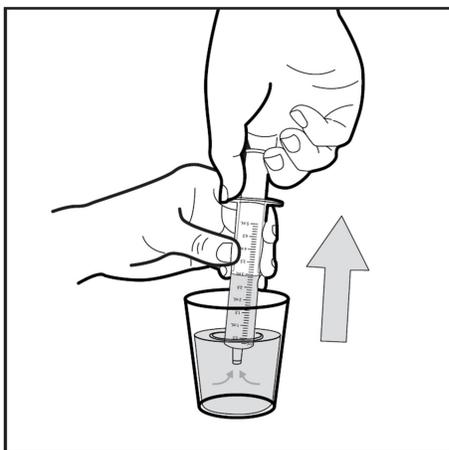


Étape 10 : Nettoyez la seringue pour administration orale.

NE DÉSASSEMBLEZ PAS la seringue pour administration orale.

Nettoyez la seringue pour administration orale après chaque utilisation en la rinçant avec de l'eau du robinet :

1. Remplissez un verre d'eau propre.
2. Plongez la seringue dans l'eau.
3. Aspirez 5 mL d'eau avec la seringue.
4. Expulsez l'eau aspirée dans l'évier.
5. Répétez 3 fois les étapes 2 à 4 inclusivement.
6. Séchez la seringue en laissant le piston à la ligne de 5 mL.
7. Rangez la seringue l'extrémité pointant vers le bas afin de permettre à l'eau résiduelle de s'écouler.



N'UTILISEZ PAS de savon ni de produit à base d'alcool pour nettoyer la seringue.

Essuyez l'extérieur de la seringue.

NE METTEZ PAS la seringue dans un stérilisateur ou un lave-vaisselle.

Étape 11 : Entreposage et mise au rebut

Conservez le flacon et la seringue ensemble dans la boîte dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée de votre enfant, et ce, jusqu'à la prochaine utilisation. Jetez la seringue lorsque le flacon est vide. Rapportez le flacon vide à la pharmacie pour qu'il soit correctement disposé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Rapportez à votre pharmacien les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Surdosage :

Si vous pensez avoir administré une trop grande quantité d'HEMANGIOL à votre enfant, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il n'est pas nécessaire de compenser une dose qui a été oubliée. Sautez la dose oubliée, puis administrez la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose.

Si l'enfant recrache une partie ou la totalité du médicament, NE LUI ADMINISTREZ PAS une autre dose. Administrez la dose d'HEMANGIOL suivante au moment prévu.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HEMANGIOL?

Voici certains des effets secondaires possibles que votre enfant pourrait ressentir lorsqu'il prend HEMANGIOL. Si votre enfant manifeste des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- troubles du sommeil, somnolence, cauchemars
- diminution de l'appétit
- mains et pieds froids
- rougeur de la peau
- agitation ou irritabilité
- constipation, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales
- perte des cheveux
- érythème fessier

Après la première dose et après chaque augmentation de la dose, l'état de l'enfant doit être évalué au moins une fois par heure pendant au moins deux heures.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Bronchite (inflammation des voies respiratoires de gros calibre et de calibre moyen; aussi appelée rhume de poitrine ou infection des voies respiratoires) : toux, mucus, respiration sifflante, essoufflement, fièvre.			✓
Bronchiolite (inflammation des plus petites voies respiratoires, habituellement chez les enfants de moins de 2 ans) : toux, respiration sifflante, fièvre et essoufflement. Une difficulté à s'alimenter, une léthargie et un grunting (gémissement respiratoire) peuvent survenir. Coloration bleuâtre de la peau.			✓
Bronchospasme, asthme et difficulté à respirer : toux, respiration rapide ou difficile ou respiration sifflante associée ou non à une coloration bleuâtre de la peau, sifflement dans la poitrine associée à une toux, fièvre, essoufflement, asthme.			✓
PEU COURANT			
Bloc cardiaque (trouble de la conduction ou du rythme cardiaque) : battements cardiaques lents ou irréguliers.			✓
Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : Votre enfant pourrait ne présenter qu'un seul ou quelques-uns des signes suivants, car HEMANGIOL peut cacher certains des signes typiques. transpiration, pâleur, fatigue,			✓ Si votre enfant présente des signes d'hypoglycémie, faites-lui boire un liquide sucré et obtenez immédiatement des soins médicaux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
tremblements, palpitations, battements cardiaques rapides, anxiété, irritabilité/colère, faim, alimentation déficiente, somnolence, cauchemars/pleurs durant le sommeil, sommeil excessif, difficulté à réagir. Les symptômes comprennent aussi parfois : brèves pauses dans la respiration, baisse de la température corporelle, convulsions (crises convulsives), perte de conscience et coma.			
Bradycardie (fréquence cardiaque anormalement basse) : fatigue, sensation de froid, pâleur, coloration bleuâtre de la peau ou évanouissement.			✓
Hypotension (tension artérielle basse) : fatigue, sensation de froid, pâleur, coloration bleuâtre de la peau ou évanouissement.			✓
RARE			
Syndrome de Raynaud : doigts, orteils, nez ou lobes d'oreilles pâles, douloureux, engourdis ou froids.			✓
Agranulocytose (très faible taux de globules blancs) : fièvre, infection.			✓
Purpura : éruption de taches rouge-brun ou pourpres à la surface de la peau.			✓
Psoriasis (plaques de peau présentant une anomalie) : plaques de peau rouges, squameuses et accompagnées de démangeaisons.			✓
Hallucinations : perception de sons ou visions étranges.			✓
Hyperkaliémie : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire empêchant votre enfant de vaquer à ses occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue dans la boîte afin de le protéger de la lumière.

Utiliser HEMANGIOL avant la date d'expiration imprimée sur le flacon et la boîte. La date d'expiration réfère au dernier jour du mois.

Jeter le flacon 2 mois après l'ouverture initiale. Pour vous aider à vous rappeler quand jeter le flacon, inscrivez sur la boîte la date à laquelle vous l'avez ouvert pour la première fois.

Garder le produit dans un lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de HEMANGIOL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-441-2011.

Le présent dépliant a été rédigé par Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Canada Inc

Dernière révision [2021 JU 16].