

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, solution buvable.

2. COMPOSITION

	Quantité pour 1 ml	Quantité pour 120 ml
Principe Actif :		
Chlorhydrate de Propranolol	4,28 mg	513,0 mg
Correspondant au propranolol de base	3,75 mg	450,0 mg

Liste des excipients :

- Hydroxyethylcellulose (250 grade)
- Saccharine sodique
- Arôme fraise (contient du propylène glycol)
- Arôme vanille (contient du propylène glycol)
- Acide citrique monohydrate
- Eau purifiée.

Excipient à effet notoire : Propylène glycol

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Forme pharmaceutique

Solution buvable.

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

Présentation

Solution buvable, boîte de 1 flacon de 120 ml et d'une seringue pour administration orale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La posologie est exprimée en propranolol base.

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

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

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

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

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

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

Durée du traitement

HEMANGIOL doit être administré pendant une période de 6 mois.

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

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

Populations pédiatriques

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

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

Enfants insuffisants hépatiques ou rénaux

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

- Troubles artériels périphériques sévères (syndrome de Raynaud)
- Enfants prédisposés à l'hypoglycémie
- Phéochromocytome

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise sous traitement

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

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

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

Affections cardiovasculaires

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

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

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

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

Hypoglycémie

Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie. Il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie en particulier tachycardie, tremblements, anxiété et faim. Il peut aggraver les hypoglycémies survenant chez l'enfant, notamment en cas de jeûne, de vomissements ou de surdosage.

Ces hypoglycémies associées à la prise de propranolol peuvent se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma.

En cas d'apparition de signes cliniques d'hypoglycémie, il est nécessaire de faire boire à l'enfant une solution liquide sucrée et d'interrompre temporairement le traitement. Une surveillance appropriée de l'enfant sera mise en place jusqu'à disparition des symptômes.

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

Affections respiratoires

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

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

Insuffisance cardiaque

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

Syndrome PHACE

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

Le propranolol peut accroître le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de syndrome PHACE avec des anomalies cérébrovasculaires sévères en réduisant la pression artérielle et en diminuant l'écoulement sanguin des vaisseaux occlus, rétrécis ou sténosés.

Les enfants qui présentent un hémangiome infantile facial étendu doivent faire l'objet d'investigations approfondies pour rechercher une éventuelle artériopathie associée à un syndrome PHACE, par angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou et par imagerie cardiaque pour visualiser la crosse aortique, avant d'envisager un traitement par le propranolol.

Il convient de consulter un spécialiste.

Allaitement

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

Insuffisance hépatique ou rénale

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

Hypersensibilité

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

Anesthésie générale

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

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

Hyperkaliémie

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

Psoriasis

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

Excipients à effet notoire

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

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

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

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

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

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

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

Associations déconseillées

Inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem, vérapamil, bépridil)

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

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Médicaments cardiovasculaires

Antiarythmiques

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

Glycosides digitaliques

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

Dihydropyridines

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

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

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

Médicaments non cardiovasculaires

Corticoïdes

Les patients avec un hémangiome infantile peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie s'ils ont reçu ou s'ils reçoivent simultanément un traitement par corticoïdes car la suppression surrénalienne pourrait entraîner un défaut de réponse à l'hormone de contre-régulation, le cortisol, et ainsi majorer le risque d'hypoglycémie. Ceci s'applique également aux enfants

allaités par leur mère traitée par corticoïdes en cas de posologies élevées ou de traitement prolongé (voir rubrique 4.4 concernant l'hypoglycémie).

Médicaments induisant une hypotension artérielle orthostatique

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

Inducteurs enzymatiques

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

Hypoglycémiant

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

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

Hypolipémiant

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

Anesthésiques halogénés

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

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

Grossesse

Non pertinent.

Allaitement

Mères qui allaitent : voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5.

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

Non pertinent.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés, quelles que soient la dose et la durée du traitement, dans trois études cliniques conduites chez 435 patients traités par HEMANGIOL à la dose de 1 mg/kg/jour ou de 3 mg/kg/jour sur une durée maximale de traitement de 6 mois.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Compte tenu de la taille de la base de données des essais cliniques, les catégories Rare et Très rare ne sont pas représentées.

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Bronchite	Bronchiolite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil	Agitation Cauchemars Irritabilité		

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Marocaine des Médicaments et des Produits de Santé (AMMPS) - Site internet : <https://ammmps.gov.ma/>

4.9. Surdosage

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

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

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

Soutien et traitement :

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

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

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

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

1.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'adulte

Absorption et distribution :

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

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

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

Biotransformation et élimination :

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

1.3. Données de sécurité préclinique

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

Les études d'administration avec l'alimentation, dans lesquelles des souris et des rats ont été traités par le chlorhydrate de propranolol jusqu'à 18 mois à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, n'ont mis en évidence aucun effet tumorigène lié au médicament.

Même si certaines données sont équivoques, sur la base de l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* disponibles, on peut conclure que le propranolol est dépourvu de potentiel génotoxique.

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

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

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

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

2. . DONNÉES PHARMACEUTIQUES

2.1. Incompatibilités

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

2.2. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après première ouverture : 2 mois.

2.3. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue pour administration orale ensemble dans la boîte entre chaque utilisation.

2.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de type III de 120 ml, fermé par un bouchon en polyéthylène haute densité et capsule à vis sécurité-enfant, accompagné d'une seringue pour administration orale graduée en mg de propranolol base.

Boîte de 1 flacon et une seringue pour administration orale.

2.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

3. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration).

Liste I.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : MAPHAR S.A

Date de publication : Septembre 2026