

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Heparine Natrium B. Braun 25.000 U.I./5 ml, solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 5 000 U.I. d'héparine sodium (provenant de muqueuses de porc) conformément à la norme de l'OMS

1 flacon pour injection (5 ml) contient 25 000 U.I. d'héparine sodium

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 12,5 mg d'alcool benzylique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

Solution aqueuse claire, incolore ou presque incolore.

pH : 5,5-6,0

Osmolalité : 270-330 mOsm/kg

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de la thromboembolie veineuse ou artérielle aiguë (y compris le traitement précoce de l'infarctus du myocarde et de l'angor instable)
- Prophylaxie de la thromboembolie
- Prévention de la coagulation en cas de circulation extracorporelle (p. ex. pontage cardiopulmonaire, hémodialyse)

4.2 Posologie et mode d'administration

Déterminez la dose d'héparine individuellement pour chaque patient.

La posologie dépend des valeurs réelles des paramètres de la coagulation (voir également la rubrique 4.4), du type et de l'évolution de la maladie, de la réponse du patient au traitement, du type et de la gravité des effets indésirables ainsi que de l'âge et du poids corporel (PC) du patient. Il convient de tenir compte du fait que, pendant le traitement, des modifications de la sensibilité et de la tolérance à l'héparine peuvent survenir (voir également la rubrique 4.4).

Posologies recommandées

Traitement de la thromboembolie veineuse ou artérielle aiguë (y compris le traitement précoce de l'infarctus du myocarde et de l'angor instable)

La dose thérapeutique doit être ajustée sur la base d'un contrôle régulier du TCA, voir rubrique 4.4.

Adultes

Bolus	Dose d'entretien
80 U.I./kg PC, par voie intraveineuse	18 U.I./kg PC par heure, par perfusion intraveineuse
5 000 U.I., par voie intraveineuse*	Pas moins de 30 000 U.I. par jour*
5 000 U.I., par voie intraveineuse*	250 U.I./kg PC, deux fois par jour, par voie sous-cutanée
333 U.I./kg PC, par voie sous-cutanée	250 U.I./kg PC, deux fois par jour, par voie sous-cutanée

* La posologie recommandée n'est pas basée sur le poids et est destinée à un patient moyen pesant 70 kilos.

Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST :

Bolus	Dose d'entretien
60-70 U.I./kg PC (dose maximale 5 000 U.I.), par voie intraveineuse	12-15 U.I./kg PC par heure (maximum 1 000 U.I. par heure), par perfusion intraveineuse

Traitement de l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, en combinaison avec des fibrinolytiques :

Bolus	Dose d'entretien
60 U.I./kg PC (maximum 4 000 U.I.), par voie intraveineuse	12 U.I./kg PC par heure (maximum 1 000 U.I. par heure), par perfusion intraveineuse

Population pédiatrique

Administration intraveineuse :

Nouveau-nés : voir rubrique 4.3.

Nourrissons et bébés de 1 mois à 1 an :

Bolus	Dose d'entretien
75 U.I./kg PC	25 U.I./kg PC par heure, ajusté selon le TCA

Bébés, enfants et adolescents de 1 à 18 ans :

Bolus	Dose d'entretien
75 U.I./kg PC	20 U.I./kg PC par heure, ajusté selon le TCA

Administration sous-cutanée :

Nouveau-nés : voir rubrique 4.3.

Nourrissons, bébés, enfants et adolescents de 1 mois à 18 ans :
250 U.I./kg PC, deux fois par jour, ajusté selon le TCA.

Prophylaxie de la thromboembolie*Adultes*

5 000 U.I. toutes les 8 ou 12 heures, par voie sous-cutanée, généralement pendant au moins 5 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si celle-ci a lieu plus tôt.

Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale, la première dose doit être administrée 2 heures avant l'intervention et la thromboprophylaxie doit être poursuivie durant 2 à 3 semaines après l'intervention.

Population pédiatrique

Nouveau-nés : voir rubrique 4.3.

Nourrissons, bébés, enfants et adolescents de 1 mois à 18 ans :

100 U.I./kg PC (max. 5 000 U.I.), deux fois par jour, par injection sous-cutanée, ajusté selon le TCA.

Prévention de la coagulation en cas de circulation extracorporelle (p. ex. pontage cardiopulmonaire, hémodialyse)

Pontage cardiopulmonaire :

300-400 U.I./kg PC + doses supplémentaires pour atteindre ou maintenir un temps de céphaline activée > 480 secondes.

Hémodialyse :

50. U.I./kg PC dans la voie artérielle ; dose d'entretien : 500-1 500 U.I. par heure.

Populations spéciales de patients

- Patients dont la fonction hépatique ou rénale est réduite
Chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est réduite, une diminution de la posologie peut être nécessaire. Voir également la rubrique 4.4.

- Personnes âgées
Chez les personnes âgées, une dose plus faible d'héparine peut être nécessaire, en fonction de la situation individuelle du patient (fonction rénale par exemple). Voir également la rubrique 5.2.

- Fumeurs
Selon la quantité de nicotine présente dans l'organisme, une dose plus élevée peut être nécessaire. Voir également la rubrique 4.5.

- Patients obèses
Des études cliniques montrent que pour obtenir un niveau d'anticoagulation adéquat chez des patients atteints d'obésité morbide, une dose plus élevée d'héparine pourrait être nécessaire. Aucune recommandation de posologie spécifique n'a toutefois été formulée.

- Grossesse
Traitement de la thromboembolie :
Injections sous-cutanées deux fois par jour, avec ou sans bolus initial par voie intraveineuse. La posologie doit être ajustée en fonction du TCA mesuré 6 heures après chaque injection. Voir également les rubriques 4.4, 4.6 et 4.8.

Le traitement doit être poursuivi durant au moins 6 semaines après l'accouchement (afin que la durée totale du traitement soit d'au moins trois mois).

- Patients présentant une résistance à l'héparine :
voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Le médicament est administré par injection sous-cutanée ou intraveineuse ou par perfusion intraveineuse après dilution au moyen d'une solution vectrice adéquate.

Instructions relatives à la dilution du médicament avant administration : voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Le médicament ne peut pas être utilisé chez les patients présentant les troubles suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- hémorragie active ;
- thrombocytopénie aiguë de type II induite par l'héparine, connue d'après les antécédents du patient ou suspectée sur la base d'observations cliniques ;
- maladies et anomalies organiques pouvant s'accompagner d'une diathèse hémorragique, telles que :

- coagulopathies ;
- thrombocytopénie ;
- maladies hépatiques ou pancréatiques sévères ;
- maladies avec suspicion de lésion vasculaire, par exemple :
 - ulcère du tractus gastro-intestinal ;
 - hypertension artérielle sévère non maîtrisée, avec une tension diastolique supérieure à 110 mmHg ;
 - hémorragie intracrânienne ;
 - anévrisme artériel cérébral ;
 - rétinopathies, hémorragie dans le corps vitré ;
 - interventions ophtalmologiques ou lésions oculaires ;
 - tuberculose active ;
 - endocardite infectieuse ;
- risque de fausse couche.

Héparine Natrium B. Braun contient de l'alcool benzylique et ne peut pas être utilisé chez les prématurés et les nouveau-nés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration du médicament doit en principe être évitée dans les cas suivants, à moins que l'avantage attendu soit nettement supérieur aux risques possibles :

- risque d'hémorragies (suspicion de tumeur maligne, intervention chirurgicale majeure, notamment lésion du système nerveux central, urolithiase ou urétérolithiase, par exemple) ;
- alcoolisme chronique.

Un suivi médical extrêmement vigilant est requis dans les cas suivants :

- lorsque l'héparine doit être administrée durant de longues périodes pendant la grossesse (voir également les rubriques 4.6 et 4.8) ;
- chez les patients âgés, surtout les femmes ;
- pendant un traitement au moyen de médicaments qui influencent la fonction plaquettaire ou le système de la coagulation (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose lorsque le médicament est administré à des patients atteints d'hypertension.

L'héparine peut réduire la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, provoquant ainsi une hyperkaliémie. Par conséquent, le taux sérique de potassium doit être contrôlé chez les patients exposés à un risque d'hyperkaliémie (en raison de diabète, d'une diminution de la fonction rénale ou de médicaments qui font augmenter le taux sérique de potassium, par exemple). Voir également la rubrique 4.5.

Une anesthésie neuraxiale chez les patients traités par héparine fait augmenter le risque d'hémorragie et de survenue d'un hématome dans le canal rachidien, pouvant provoquer une paralysie de longue durée, voire permanente. Voir également la rubrique 4.8.

Entre la dernière dose d'héparine et l'introduction de l'aiguille en vue de l'anesthésie épidurale ou rachidienne et le retrait du cathéter, une pause d'au moins 4 heures est nécessaire. Si l'héparine est administrée en dose thérapeutique, la normalisation du TCA est requise. L'administration d'héparine peut reprendre 1 heure après l'intervention.

Pendant le traitement par héparine, les injections intramusculaires doivent être évitées en raison du risque d'hématome.

Si des complications thromboemboliques surviennent pendant le traitement par héparine, il convient d'envisager une thrombocytopénie de type II induite par l'héparine et de procéder à une numération des plaquettes.

Chez les patients traités par héparine, tout risque de lésion doit être évité.

Après une administration de longue durée, une ostéoporose peut se développer, notamment chez les personnes chez qui le risque est plus élevé (à savoir les personnes âgées, notamment les femmes post-ménopausées, les femmes enceintes, les femmes qui allaitent et les enfants). Voir également les rubriques 4.6 et 4.8.

L'héparine peut provoquer des menstruations plus abondantes et plus longues. En cas de menstruations anormalement abondantes ou de saignements utérins non liés au cycle menstruel, une maladie organique nécessitant un traitement spécifique doit être exclue au moyen d'un examen gynécologique complémentaire.

La dose thérapeutique d'héparine doit être contrôlée au moyen d'un test de dosage du TCA étalonné en fonction du lieu et dans le cadre duquel un TCA de 1,5-2,5 est recommandé comme valeur cible.

Le TCA doit être mesuré au moins une fois par jour ainsi que 4 heures après chaque ajustement de la dose.

Avant l'administration d'héparine, le temps de thromboplastine partielle et le temps de thrombine doivent être mesurés. Leurs valeurs doivent se situer dans la normale.

Afin de constater au plus vite la survenue d'une thrombocytopénie de type II induite par l'héparine, une numération des plaquettes doit être réalisée au début du traitement ainsi que les 5^e, 7^e et 9^e jours du traitement. Chez les patients traités depuis peu par héparine, une numération des plaquettes doit également être réalisée 12-24 heures après le début du traitement.

L'héparine peut influencer le temps de prothrombine. Il convient d'en tenir compte lors de la détermination de la dose de dérivés de la coumarine.

L'héparine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux héparines de bas poids moléculaire.

Populations spéciales de patients

Patients dont la fonction hépatique ou rénale est réduite

Si l'héparine est administrée à des patients dont la fonction hépatique ou rénale est réduite, un suivi vigilant est essentiel, y compris un contrôle de l'état de la coagulation. Cette mesure vaut également en cas d'emploi de l'héparine pour la prophylaxie d'une thromboembolie (traitement à l'aide d'une dose relativement faible).

Grossesse

Si un traitement par héparine est nécessaire pendant la grossesse, une héparine sans conservateur est recommandée, si elle est disponible. Il n'existe aucun effet indésirable connu en cas de coagulation fœtale associée à l'alcool benzylique utilisé comme conservateur, après l'administration du médicament à la mère. Toutefois, comme l'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire, il est recommandé de ne pas administrer d'héparine contenant de l'alcool benzylique pendant la grossesse. L'administration de doses thérapeutiques d'héparine doit être suspendue au moins 24 heures avant une césarienne ou avant la provocation des contractions.

Population pédiatrique

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans. Voir rubrique 4.8.

Si l'héparine est administrée à des nourrissons ou des enfants, un suivi vigilant est essentiel, y compris un contrôle de l'état de la coagulation. Cette mesure vaut également en cas d'utilisation de l'héparine pour la prophylaxie d'une thromboembolie (traitement à l'aide d'une dose relativement faible).

Résistance à l'héparine

Chez certains patients, des doses inhabituellement élevées d'héparine sont nécessaires pour atteindre la valeur cible du TCA (résistance à l'héparine). Dans certains cas, ce phénomène est imputable à une sensibilité anormale du test de dosage du TCA. Par conséquent, des doses plus élevées d'héparine ne

peuvent être administrées que sur la base de mesures supplémentaires de l'activité anti-facteur Xa (valeur cible entre 0,35-0,7 U.I./ml) chez les patients présentant une résistance à l'héparine.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant les excipients

Ce médicament contient 12,5 mg d'alcool benzylique par ml.

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Voir les rubriques 4.3, 4.4 « Grossesse » et « Population pédiatrique », 4.6 et 4.8.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est en essence « sans sodium ».

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

Autres médicaments

Renforcement de l'effet de l'héparine

Un renforcement cliniquement significatif de l'effet de l'héparine, associé à une augmentation possible de la tendance aux hémorragies peut être induit par les médicaments suivants :

- inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique à haute dose, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamol et inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa, par exemple) ;
- fibrinolytiques ;
- autres anticoagulants (dérivés de la coumarine, fondaparinux, dabigatran, autres héparines et substances ressemblant à l'héparine, par exemple) ;
- certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétorolac et diclofénac administré par voie intraveineuse, par exemple) ;
- pénicilline à haute dose ;
- médicaments cytostatiques, à l'exception de la doxorubicine ;
- dextrans.

Affaiblissement de l'effet de l'héparine

L'effet de l'héparine peut être affaibli par les médicaments suivants :

- *doxorubicine* ;
- *nitrates* : une diminution de l'activité de l'héparine a été rapportée lors de la perfusion intraveineuse simultanée de trinitrate de glycéryle.

Influence de l'héparine sur l'effet d'autres médicaments :

Les médicaments qui provoquent une élévation du taux sérique de potassium (aliskirène et inhibiteurs de l'ACE, par exemple) ne peuvent être administrés simultanément à l'héparine que moyennant un suivi vigilant. Voir également la rubrique 4.4.

Abus de nicotine

La nicotine peut augmenter la clairance de l'héparine et annuler en partie l'effet anticoagulant de l'héparine. Voir également la rubrique 4.2.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données limitées relatives aux femmes enceintes indiquent que l'héparine ne provoque pas de malformations et n'est pas toxique pour le fœtus/le nouveau-né. Les résultats des expérimentations

animales ne mettent pas en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). L'héparine ne traverse pas la barrière placentaire. Pendant la grossesse, des complications résultant de la maladie sous-jacente et/ou du traitement ne peuvent pas être exclues.

Ce médicament contient de l'alcool benzylique susceptible de traverser la barrière placentaire. Compte tenu de l'action nocive potentielle de l'alcool benzylique sur le fœtus (voir rubriques 4.3 et 4.4), l'avantage de l'héparine pour la mère doit être mis en balance avec le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes enceintes, l'administration de longue durée d'héparine peut accroître le risque d'ostéoporose (voir également la rubrique 4.4). En ce qui concerne l'utilisation d'héparine en cas d'anesthésie épidurale pendant l'accouchement, voir la rubrique 4.4.

En ce qui concerne le risque de fausse couche, voir également la rubrique 4.3.

Allaitement

L'alcool benzylique utilisé comme conservateur dans Heparine Natrium B. Braun est probablement excrété dans le lait maternel et peut être absorbé par le nourrisson. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque Heparine Natrium B. Braun est administré à une mère qui allaite. Si elle est disponible, l'héparine sodium en solution injectable/pour perfusion, sans conservateur, doit être préférée. Chez les femmes qui allaitent, l'administration de longue durée d'héparine peut accroître le risque d'ostéoporose (voir également la rubrique 4.4).

Fertilité

Chez les patientes atteintes du syndrome des anticorps anti-phospholipides, une prophylaxie par héparine est recommandée avant l'accouchement.

Aucune donnée relative aux effets indésirables de l'héparine n'est disponible en ce qui concerne la fertilité. Selon la littérature disponible, l'héparine est généralement considérée plutôt comme bénéfique que comme nocive.

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

L'héparine n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est des hémorragies qui peuvent survenir partout dans l'organisme.

En outre, des réactions locales peuvent se manifester au site d'administration.

Une thrombocytopénie de type II induite par l'héparine survient dans de rares cas ($< 1/1\ 000$), mais cet effet indésirable peut être grave. Il est admis qu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité relayée par des anticorps spécifiques. Pour plus de détails, voir ci-dessous.

Des réactions allergiques locales ou systémiques sont d'autres effets indésirables possibles.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont mentionnés comme suit, en fonction de leur fréquence :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Très rare	($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tous les effets indésirables provenant exclusivement de l'expérience après la mise sur le marché du médicament (déclarations spontanées et littérature) reposent sur une population de patients en grande partie inconnue. Comme aucune fréquence exacte ne peut y être associée, la fréquence « indéterminée » leur est attribuée.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent :

Thrombocytopénie de type I induite par l'héparine

Au début du traitement par héparine, légère thrombocytopénie de type I induite par l'héparine (numération plaquettaire : 100 000-150 000/microlitre), sans thrombose. La thrombocytopénie survient habituellement au cours des cinq premiers jours du traitement et est probablement imputable à un effet direct sur les plaquettes.

Fréquence indéterminée :

Éosinophilie.

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée :

Paralysie permanente ou temporaire due à des hématomes sous-arachnoïdiens ou épiduraux après une anesthésie neuraxiale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :

Alopécie transitoire après une administration de longue durée, nécroses cutanées.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée :

Ostéoporose (après l'administration de longue durée d'héparine) (voir également les rubriques 4.4 et 4.6).

Atteintes endocriniennes

Rare :

Hypoadostéronisme entraînant une hyperkaliémie et une acidose métabolique, surtout chez les patients présentant une fonction rénale réduite et atteints de diabète. Voir également la rubrique 4.4.

Affections vasculaires

Très fréquent :

Hémorragie ; voir également les rubriques 4.4 et 4.9.

Selon la posologie, augmentation de la fréquence des hémorragies susceptibles de se produire partout dans l'organisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent :

Réactions tissulaires locales à l'endroit de l'injection, par exemple une induration, une rougeur, une décoloration et de petits hématomes.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent :

Tous types de réactions allergiques, de degré de gravité et de forme variables.

Rare :

- Réactions toxiques ou allergiques à l'alcool benzylique.
- Thrombocytopénie sévère induite par l'héparine, relayée par les anticorps (thrombocytopénie de type II induite par l'héparine, voir détails ci-dessous).

Très rare :

- Choc anaphylactique, surtout chez les patients sensibilisés qui ont déjà reçu de l'héparine antérieurement.

- Survenue d'une thrombocytopénie de type II apparaissant de manière tardive, jusqu'à plusieurs semaines après la fin de l'administration d'héparine.

Fréquence indéterminée :

- Réaction d'hypersensibilité de type IV (papules ou plaques érythémateuses au site d'injection, par exemple) pouvant se manifester avec une latence de quelques mois au maximum.

Affections hépatobiliaires

Très fréquent :

Élévation des enzymes hépatiques (augmentation de la concentration sérique de transaminases (ASAT, ALAT), gamma-glutamyltranspeptidase, lactate déshydrogénase et lipase ; pouvant entraîner une augmentation des acides gras libres)). Ces réactions sont toutefois réversibles.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare :

Priapisme.

Informations relatives aux effets indésirables particuliers

Thrombocytopénie de type II induite par l'héparine

La thrombocytopénie grave induite par l'héparine, relayée par les anticorps, (thrombocytopénie de type II, HiT II) se caractérise par une numération plaquettaire nettement inférieure à 100 000 par microlitre ou par une diminution rapide jusqu'à moins de 50 % de la valeur initiale, accompagnée d'une thrombose ou d'une embolie artérielle ou veineuse, d'une coagulopathie de consommation et de nécroses cutanées à l'endroit de l'injection. L'effet anticoagulant de l'héparine peut être réduit.

Chez les patients qui ne présentaient pas déjà une hypersensibilité à l'héparine, la diminution du nombre de plaquettes débute généralement de 5 à 14 jours après le début du traitement par héparine. Chez les patients qui ont déjà des anticorps anti-héparine, cette diminution peut apparaître après quelques heures. Plus le trauma est grand et donc, plus la quantité de PF4 libérée est grande, plus le risque que le patient développe des anticorps anti-HiT et qu'une HiT clinique survienne est grand.

L'administration d'héparine doit être arrêtée dès l'apparition d'une thrombocytopénie de type II. Le traitement d'urgence dépend de la nature et de la sévérité des symptômes. Il est absolument contre-indiqué de recommencer à administrer de l'héparine par voie parentérale au patient.

Patients sous circulation extracorporelle

En principe, les mêmes effets indésirables que chez les autres patients peuvent se manifester. Chez les patients hémodialysés, il peut exister un risque accru de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

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 la santé sont priés de déclarer tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Hémorragies, dans la plupart des cas de la peau, des muqueuses, des plaies, du tractus gastro-intestinal, des voies urinaires et des voies génitales. Des complications dues à des hémorragies peuvent

également toucher les organes, par exemple le cerveau ou les poumons. Une baisse de la tension artérielle, une baisse de l'hématocrite ou d'autres symptômes peuvent indiquer une hémorragie cachée.

Traitement

Hémorragie légère ou modérée, ne mettant pas la vie du patient en danger

L'administration d'héparine doit être arrêtée.

Hémorragie sévère, mettant la vie du patient en danger

Après l'exclusion d'autres causes, telles qu'un déficit en facteurs de coagulation ou une coagulopathie de consommation : administration de protamine afin d'annuler l'effet de l'héparine.

La protamine doit être administrée avec une grande prudence et uniquement en cas d'hémorragie potentiellement mortelle, car la neutralisation complète de l'héparine accroît le risque de thrombose.

La demi-vie sérique et la voie d'administration de l'héparine doivent également être prises en considération.

La protamine est éliminée de la circulation sanguine plus rapidement que l'héparine. L'action de neutralisation doit être contrôlée au moyen de dosages du TCA.

L'héparine n'est pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antithrombotiques – groupe de l'héparine, code ATC : B01AB01

Mécanisme d'action, effet thérapeutique

L'héparine est un glycosaminoglycane fortement sulfaté, qui se compose de deux disaccharides sulfatés qui se répètent de manière variable : le D-glucosamine acide L-iduronique et le D-glucosamine acide D-glucuronique. Comme l'héparine a une charge fortement négative, elle forme des complexes avec certaines protéines, induisant ainsi une modification de la bioactivité de ces protéines.

L'antithrombine III (AT), en particulier, voit son activité renforcée par un facteur d'environ 1 000 lorsqu'elle forme un complexe avec l'héparine. Le site de liaison de l'antithrombine à l'héparine est une séquence spécifique de cinq saccharides incluant un glucosamine-3-O-sulfate.

L'antithrombine activée inhibe diverses sérines protéases, notamment les facteurs de coagulation XIIa, XIa, Xa, VIIa et IIa. Le facteur VIIa n'est que modérément sensible. Les facteurs IIa (thrombine) et Xa, en revanche, sont très sensibles à l'action du complexe formé par l'antithrombine et l'héparine. Une dose faible d'héparine accélère principalement l'inactivation du facteur Xa. Ceci explique l'efficacité d'une héparine faiblement dosée lors de la prophylaxie de la thromboembolie. L'effet anticoagulant de l'héparine dépend de la concentration d'antithrombine et de fibrinogène. Une dose élevée d'héparine inactive l'excédent de thrombine formée et prévient ainsi la formation de fibrine à partir de fibrinogène. L'héparine influence également la fonction plaquettaire.

Certaines substances présentes dans les plaquettes (facteur plaquettaire 4) neutralisent l'héparine.

Effet sur la formation de tissu osseux :

Il a été démontré qu'indépendamment de son action d'anticoagulation, l'héparine combat la formation d'ostéoblastes et active les ostéoclastes.

Population pédiatrique

La concentration plasmatique physiologique d'antithrombine est faible à la naissance (environ 0,5 U.I./ml) et n'augmente qu'après trois mois, jusqu'à atteindre la valeur des adultes. Parallèlement à la nécessité d'une dose plus élevée chez les enfants, une concentration plasmatique physiologiquement faible d'antithrombine durant les premiers mois de la vie peut limiter l'efficacité de l'héparine non fractionnée, tout comme les pathologies qui font diminuer davantage la concentration plasmatique d'antithrombine (syndrome néphrotique, cirrhose hépatique, traitement par L-asparaginase en cas de leucémie aiguë lymphoblastique) et la concentration plasmatique accrue de protéines de la phase aiguë qui lient l'héparine.

Par rapport aux adultes, la formation de thrombine dans le plasma est moins rapide chez les nouveau-nés et est comparable à la formation de plasma chez les adultes qui reçoivent des doses thérapeutiques d'héparine. Après le stade du nourrisson, le degré de formation de thrombine dans le plasma augmente mais reste inférieur d'environ 25 % à celui des adultes durant toute l'enfance.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Compte tenu de sa masse moléculaire relative élevée et de sa tension superficielle négative, l'héparine n'est pas absorbée dans les intestins, mais une absorption par inhalation est possible.

Biodisponibilité

Lors de l'administration par injection intraveineuse, l'effet de l'héparine est immédiat. Après administration sous-cutanée, l'héparine suit une cinétique non linéaire car la clairance combine une cinétique de premier ordre et une cinétique de saturation. En présence d'une concentration faible, la fraction non liée d'héparine et l'activité d'anticoagulation de l'héparine sont donc plus faibles. En outre, lors de la liaison de l'héparine au facteur de Von Willebrand, la fonction plaquettaire est inhibée. La bioactivité de l'héparine administrée par voie sous-cutanée demeure donc imprévisible. La biodisponibilité par rapport à l'activité anti-facteur Xa augmente avec la dose administrée et varie généralement d'environ 30 % à une dose faible jusqu'à 100 % à une dose élevée. De ce fait, après une injection sous-cutanée, le début de l'effet de l'héparine est reporté à environ 0,5-1 heure après l'administration.

Si un effet anticoagulant immédiat est requis, la dose initiale administrée par voie sous-cutanée doit être accompagnée de l'injection intraveineuse d'un bolus.

Distribution

L'héparine est fortement liée aux protéines plasmatiques (LDL, globulines, notamment antithrombine et fibrinogène). Par conséquent, le volume de distribution est généralement limité au volume plasmatique. C'est également le cas pour les adultes dialysés, chez qui le volume de distribution serait d'environ 0,07 l/kg.

Biotransformation et élimination

Après administration parentérale, l'héparine est d'abord éliminée du sang lors d'une étape de cinétique de saturation, où elle se lie au système réticulo-endothélial (récepteurs des cellules endothéliales et macrophages, par exemple) et est absorbée et polymérisée par les cellules de ce système. Ensuite, elle est décomposée par les héparinases dans le foie et excrétée dans l'urine, notamment sous la forme d'héparine inactivée dépolymérisée. L'héparine est excrétée à la fois via la filtration glomérulaire et via la sécrétion tubulaire.

La demi-vie interindividuelle serait d'environ 2 heures. Elle dépend de la dose réellement administrée, de la fonction hépatique et rénale et des maladies existantes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Seuls des effets déjà décrits à la rubrique 4.8, tels que l'ostéoporose et les hémorragies, ont été observés chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique (conservateur antimicrobien), 12,5 mg/ml

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

L'héparine forme des sels avec des substances médicamenteuses alcalines (antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques ou quinine), ce qui a pour résultat d'affaiblir réciproquement leurs effets.

L'héparine est incompatible avec de nombreuses préparations injectables, par exemple avec certains antibiotiques, analgésiques opioïdes et antihistaminiques.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Non ouvert

3 ans

Après la première ouverture du flacon pour injection

La stabilité chimique et physique après la première ouverture a été démontrée pendant 14 jours à température ambiante.

Du point de vue microbiologique, le produit peut être conservé à température ambiante pendant une durée maximale de 14 jours après la première ouverture.

Les autres durées et conditions de conservation après la première ouverture relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après la première utilisation, un flacon pour injection peut être conservé au maximum 14 jours, à condition que la solution ait été prélevée dans des conditions aseptiques strictes. La date de la première ouverture doit être notée sur l'étiquette.

Après dilution selon les instructions

Il a été démontré que les dilutions au moyen des solutions mentionnées à la rubrique 6.6 demeurent stables, d'un point de vue chimique et physique, pendant 48 heures à température ambiante.

Du point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement, sauf si l'ouverture/la reconstitution/la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Si la dilution n'est pas utilisée immédiatement, ses durées et conditions de conservation avant usage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons pour injection en verre (type II Ph. Eur.), fermé par un bouchon en caoutchouc
Contenu : 5 ml
Format de l'emballage : 10 x 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres instructions

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Ne pas administrer si la solution présente des signes de dégradation, à savoir un aspect trouble, un dépôt ou une décoloration, ou si le flacon pour injection est abîmé.

En vue de la perfusion intraveineuse, Heparine Natrium B. Braun peut être dilué à l'aide des solutions pour perfusion suivantes :

- Chlorure de sodium 9 mg/ml, solution pour perfusion ;
- Glucose 50 mg/ml ou 100 mg/ml, solution pour perfusion ;
- Chlorure de sodium 4,5 mg/ml et glucose 25 mg/ml ;
- Liquide de Ringer, solution pour perfusion.

Les dilutions réalisées au moyen de ces solutions sont stables pendant 48 heures à température ambiante.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Allemagne

Tél. : +49 5661 71 0

Fax : +49/5661 71 4567

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE134312

Mode de délivrance

Sur prescription médicale.

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

Date de première autorisation : 30/05/1986

Date du renouvellement de l'autorisation : 30/05/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024

Date d'approbation : 07/2024