

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Heparine LEO 100 UI/ml solution injectable
Heparine LEO 5 000 UI/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Heparine LEO 100 UI/ml solution injectable :
chaque flacon contient 1 000 UI d'héparine sodique.

Heparine LEO 5 000 UI/ml solution injectable :
chaque flacon contient 25 000 UI d'héparine sodique.

Excipients à effet notoire : alcool benzylique (10 mg/ml), parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, et sodium (3,6 mg/ml et 6,5 mg/ml dans Héparine LEO 100 UI/ml et 5 000 UI/ml respectivement).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Heparine LEO 100 UI/ml solution injectable : liquide clair, incolore.

Heparine LEO 5 000 UI/ml solution injectable : liquide clair, incolore à jaune paille.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Héparinothérapie à forte dose

Thrombose veineuse profonde
Embolie pulmonaire

Héparinothérapie à faible dose

Prévention des thromboses veineuses profondes post-opératoires
Traitement de la coagulation intravasculaire disséminée
Circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque
Dialyse extracorporelle
Anticoagulation in vitro
Maintien d'une libre circulation dans les canules et cathéters intraveineux

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les exigences posologiques de l'héparinothérapie à forte dose sont sujettes à des variations interindividuelles et le dosage devra être soigneusement individualisé en se basant sur le poids corporel, l'examen clinique et les tests de laboratoire afin d'obtenir un effet thérapeutique optimal sans encourir de risques hémorragiques.

Le temps de céphaline activée (TCA) est le test de laboratoire le plus communément utilisé pour surveiller l'héparinothérapie à forte dose.

Résumé des caractéristiques du produit

Le temps de coagulation activé (ACT) peut également être utilisé et est particulièrement adapté au suivi de l'activité anticoagulante chez les patients sous circulation extracorporelle, ce test pouvant être effectué au chevet du patient.

La valeur cible thérapeutique du TCA en cas d'héparinothérapie à forte dose est comprise entre 1,5 et 2,5 fois la valeur de contrôle.

Pour l'ACT, la valeur cible thérapeutique est de 2 à 3 fois la valeur de contrôle.

En cas d'administration par perfusion intraveineuse continue, les tests de coagulation doivent être effectués avant le début de la thérapie, toutes les 4 heures pendant les 2 premiers jours du traitement et ensuite toutes les 24 heures.

En cas d'injection intraveineuse discontinue, les tests de coagulation doivent être effectués avant le début de la thérapie, avant l'administration de chaque dose suivante pendant \pm 2 jours au début du traitement et ensuite chaque jour.

La surveillance des tests de coagulation n'est pas nécessaire en cas d'héparinothérapie à faible dose, les paramètres de la coagulation n'étant généralement pas affectés.

A. Héparinothérapie à forte dose

Administration par perfusion I.V. continue

Une injection de 5 000 UI par voie I.V., suivie d'une perfusion continue de 20 000 à 40 000 UI, diluées dans un litre de solution physiologique, administrée pendant 24 heures.

Administration par injection I.V. discontinue

Dose initiale usuelle de 10 000 UI par voie I.V., suivie de 5 000 à 10 000 UI toutes les 4 à 6 heures. Les injections I.V. peuvent être administrées non diluées ou diluées dans 50 à 100 ml de solution physiologique.

Chez l'enfant :

Pour une administration par perfusion intraveineuse continue, la dose initiale préconisée est de 50 UI par kg, suivie d'une perfusion de 100 UI par kg toutes les 4 heures. Alternativement, on peut administrer 20 000 UI par m² de surface corporelle en perfusion continue toutes les 24 heures.

L'héparinothérapie à forte dose est généralement administrée pendant 7 à 8 jours en cas de thrombose veineuse profonde ainsi que pour la prévention de thromboembolies lors de l'immobilisation.

Un dérivé coumarinique est généralement administré pour prendre le relais de l'héparinothérapie à forte dose. L'administration concomitante des deux produits est nécessaire jusqu'à l'obtention d'une réponse satisfaisante aux dérivés coumariniques (allongement du temps de prothrombine (TP)).

B. Héparinothérapie à faible dose

Traitement d'une coagulation intravasculaire disséminée : la dose usuelle recommandée est de 50 à 100 UI par kg pour les adultes et de 25 à 50 UI par kg pour les enfants, administrée par perfusion intraveineuse continue ou injection intraveineuse toutes les 4 heures. Si aucune amélioration n'est obtenue après 4 à 8 heures, l'administration devra être interrompue.

Circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque : la dose initiale usuelle pour les adultes est égale ou supérieure à 150 UI par kg. Une dose de 300 UI par kg est fréquemment administrée pour des interventions de moins d'une heure, et 400 UI par kg pour des interventions estimées à plus d'une heure.

Dialyse extracorporelle : les instructions d'emploi du fabricant de l'équipement doivent être soigneusement suivies.

Anticoagulation in vitro :

- a. Pour les transfusions sanguines, 7 500 UI d'héparine sont généralement ajoutées à 100 ml d'une solution à 0,9 % de chlorure de sodium et 6 à 8 ml de cette solution sont ajoutés à 100 ml de sang.

Résumé des caractéristiques du produit

b. Pour les prises de sang, 70 à 150 UI sont ajoutés à 10 à 20 ml de sang total.

Maintien d'une libre circulation dans les canules et cathéters intraveineux :

En utilisation de routine, 1 à 2 ml de solution Heparine LEO 100 UI/ml dans la canule ou le cathéter 2 à 3 fois par jour.

Population pédiatrique

Heparine LEO ne doit pas être administré aux nouveau-nés de moins de 4 semaines, sauf en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Heparine LEO 5 000 UI/ml doit être injecté par voie intraveineuse.

Les solutions d'héparine ne doivent pas être administrées par voie intramusculaire à cause de la fréquence des effets secondaires locaux (douleur, irritation, hématomes aux points d'injection).

L'administration de doses élevées doit se faire de préférence par perfusion intraveineuse continue plutôt que par injection intraveineuse discontinue étant donné que dans le premier cas, on obtient un degré d'anticoagulation plus constant ainsi qu'une diminution des complications hémorragiques. Il est préférable d'utiliser une pompe à perfusion.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Thrombocytopénie induite par l'héparine à médiation immunitaire (type II) actuelle ou récidivante (voir rubrique 4.4).

Hémorragie majeure active et facteurs de risque d'hémorragie majeure (à l'exclusion de ceux liés à une CIVD) tels que :

- Hypertension sévère non contrôlée.
- Ulcère ou tumeur ulcérée du tractus gastro-intestinal.
- Endocardite bactérienne aiguë ou subaiguë.
- Chirurgie (ou lésions) du système nerveux central, des yeux et des oreilles.
- Hémorragie cérébrale ou rétinienne.
- Risque de fausse couche.
- Rétinopathie diabétique.
- Insuffisance rénale ou hépatique grave.

Endocardite infectieuse.

Chez les patients recevant de l'héparine en traitement curatif plutôt que prophylactique, l'anesthésie locorégionale est contre-indiquée en cas d'intervention chirurgicale électorale (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si une hypersensibilité à l'héparine est suspectée, il est conseillé d'administrer une petite dose-test avant de commencer le traitement.

La prudence s'impose lorsque Heparine LEO est administré à des patients présentant un risque d'hémorragie (voir rubrique 4.3).

En cas d'hémorragie, l'administration d'héparine doit être arrêtée immédiatement. En cas d'hémorragie grave, voir rubrique 4.9.

L'administration concomitante de médicaments qui affectent la fonction plaquettaire ou le système de coagulation doit être évitée ou soigneusement contrôlée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients subissant une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une ponction lombaire, l'utilisation prophylactique de l'héparine peut très rarement être associée à un hématome péridural ou spinal entraînant une paralysie prolongée ou permanente. Le risque est accru en cas d'utilisation de cathéter péridural ou rachidien pour l'anesthésie et par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants, et en cas de ponction traumatique ou répétée.

Pour décider de l'intervalle entre la dernière administration d'héparine à doses prophylactiques ($\leq 15\ 000$ UI/jour) et la pose ou le retrait d'un cathéter péridural ou rachidien, les caractéristiques du produit et le profil du patient doivent être pris en compte. La pose ou le retrait du cathéter péridural ou rachidien n'est pas autorisé dans les 4 à 6 heures suivant la dernière administration d'héparine. La dose suivante doit être retardée d'au moins 1 heure après la ponction/manipulation ou retrait du cathéter.

Pour les doses supérieures à $15\ 000$ UI/jour, la pose ou le retrait du cathéter péridural ou rachidien n'est pas autorisé dans les 4 à 6 heures suivant la dernière administration intraveineuse d'héparine. La dose suivante doit être retardée d'au moins 1 heure après la ponction/manipulation ou retrait du cathéter.

Si le médecin décide d'administrer des anticoagulants dans le cadre d'une anesthésie péridurale ou rachidienne, une extrême vigilance s'impose et un contrôle fréquent doit être pratiqué afin de détecter tout signe ou symptôme d'atteinte neurologique, tels que douleur dorsale, troubles sensoriels et moteurs (engourdissement et faiblesse des membres inférieurs) et troubles vésicaux ou intestinaux. Le personnel infirmier doit être formé pour reconnaître ces signes et symptômes. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avertir immédiatement un médecin ou le personnel infirmier s'ils ressentent l'un de ces symptômes. Si on suspecte des signes ou symptômes d'hématome épidual ou rachidien, un diagnostic urgent et un traitement incluant la décompression de la moelle épinière sont nécessaires.

En raison du risque d'hématome, l'héparine ne doit pas être administrée par voie intramusculaire et toute injection intramusculaire concomitante doit aussi être évitée.

L'héparine peut provoquer une thrombocytopénie par effet direct (type I) ou en raison d'une réaction immunologique produisant des anticorps qui induisent l'agrégation plaquettaire (type II). De ce fait, l'agrégation plaquettaire ou le risque de thrombose peuvent aggraver une maladie existante. En raison du risque de thrombocytopénie à médiation immunitaire induite par l'héparine (type II), la numération plaquettaire doit être déterminée avant le début du traitement et régulièrement par la suite. L'utilisation de Heparine LEO doit être immédiatement arrêtée chez les patients qui développent une thrombocytopénie à médiation immunitaire induite par l'héparine (type II) (voir rubriques 4.3 et 4.8). La numération plaquettaire se normalise généralement dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt du traitement.

En cas de thrombocytopénie induite par l'héparine (type II), l'héparine de bas poids moléculaire ne doit pas être utilisée comme alternative à l'héparine.

Les héparines peuvent inhiber la sécrétion d'aldostérone par la glande surrénale, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sont, entre autres : diabète sucré, insuffisance rénale chronique, acidose métabolique préexistante, taux élevé de potassium plasmatique avant le début du traitement, utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'augmenter le potassium plasmatique et traitement à l'héparine de longue durée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients à risque, le taux de potassium doit être mesuré avant d'entamer le traitement avec Heparine LEO et régulièrement ensuite. L'hyperkaliémie liée à l'héparine est généralement réversible après l'arrêt du traitement, bien que d'autres mesures doivent être envisagées si le traitement par l'héparine est jugé vital (par ex. réduction de l'apport en potassium, arrêt d'autres médicaments pouvant affecter le taux de potassium).

Un cathéter péridural ne doit être retiré ou manipulé que lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'héparinothérapie à forte dose prolonge le temps de thromboplastine partielle (PTT) ; en cas d'administration d'anticoagulants oraux, ce paramètre doit être déterminé au moins 4 à 6 heures après l'administration intraveineuse ou 12 à 24 heures après l'administration par voie sous-cutanée.

Avec l'administration par perfusion intraveineuse continue, les valeurs du TCA ne semblent pas être affectées et des échantillons sanguins peuvent être prélevés à tout moment en cours de perfusion.

L'héparine peut interférer avec la détermination de la bromosulfaléine..

L'héparine interfère avec la détermination de la thyroxine sérique par la technique de liaison compétitive aux protéines. Le RIA et le PBI ne sont pas affectés par l'héparine.

Si l'héparine est utilisée comme anticoagulant in vitro, la détermination des leucocytes devra être faite dans les 2 heures après l'addition d'héparine.

Ne pas utiliser de sang hépariné pour la détermination de la vitesse de sédimentation, la numération plaquettaire ou les tests de fragilité des érythrocytes et la détermination du complément ou des iso-agglutinines.

Heparine LEO contient de l'alcool benzylique, du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et du sodium

Le parahydroxybenzoate de méthyle ou de propyle peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) et dans des cas exceptionnels des bronchospasmes.

Heparine LEO contient un agent de conservation sous la forme de 10 mg/ml d'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et au décès de nouveau-nés (syndrome de respiration haletante) et il ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés âgés de moins de 4 semaines (voir rubrique 4.2). Le seuil de toxicité minimal de l'alcool benzylique n'est pas connu. Compte tenu du risque d'accumulation d'alcool benzylique, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine chez les enfants de moins de 3 ans.

L'utilisation de grandes quantités se fera avec prudence et uniquement en cas de nécessité, en particulier chez les personnes dont la fonction hépatique ou rénale est altérée, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Pour Heparine LEO 100 UI/ml

Héparine LEO contient 36 mg de sodium par 10 ml flacon, ce qui équivaut à 1,8 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g pour un adulte.

Pour Heparine LEO 5 000 UI/ml

Héparine LEO contient 33 mg de sodium par 5 ml flacon, ce qui équivaut à 1,7 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g pour un adulte.

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

L'effet anticoagulant de Heparine LEO peut être renforcé par l'administration concomitante d'autres médicaments qui affectent le système de coagulation, tels que les médicaments inhibant la fonction plaquettaire (par ex. acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)), agents thrombolytiques, antagonistes de la vitamine K, protéine C activée et inhibiteurs directs de la thrombine. De telles combinaisons doivent être évitées ou soigneusement contrôlées (voir rubrique 4.4).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire tels que salicylés, dipyridamole et substituts du plasma tels que le dextran.

L'utilisation de trinitrate de glycérol par voie intraveineuse peut affaiblir l'effet anticoagulant de l'héparine.

Population pédiatrique

On ne sait pas si l'ampleur des interactions pour la population pédiatrique est similaire à celle observée pour les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour les femmes enceintes, tout traitement par anticoagulants doit être réalisé par un spécialiste.

Un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 grossesses) indiquent que l'héparine ne provoque pas de malformations et n'est pas toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

L'héparine ne traverse pas le placenta et peut être utilisée pendant tous les trimestres de la grossesse si cela est cliniquement nécessaire.

La prudence s'impose en raison du risque de saignement, en particulier pendant l'accouchement et l'anesthésie péridurale (voir rubriques 4.3 et 4.4).

En raison du risque d'hématome rachidien, l'administration d'héparine à dose curative est contre-indiquée chez les patients recevant une anesthésie neuraxiale (voir rubrique 4.3). Par conséquent, l'anesthésie péridurale chez les femmes enceintes doit toujours être retardée d'au moins 4 à 6 heures après l'administration intraveineuse de la dernière dose. Néanmoins, des doses prophylactiques peuvent être utilisées à condition de respecter un intervalle minimum de 4 à 6 heures entre la dernière administration d'héparine et l'insertion de l'aiguille ou du cathéter (voir rubrique 4.4).

Ce médicament contient de l'alcool benzylique qui peut s'accumuler et provoquer une acidose métabolique. L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire. En raison de la nocivité potentielle de l'alcool benzylique pour le fœtus, le bénéfice de l'héparine pour la mère doit être mis en balance avec le risque potentiel pour le fœtus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

L'héparine/métabolites ne sont pas excrétés dans le lait maternel. Le conservateur alcool benzylique présent dans Heparine LEO est probablement excrété dans le lait maternel et peut être absorbé par un nourrisson. L'alcool benzylique peut s'accumuler et provoquer une acidose métabolique (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il faut donc procéder avec prudence quand Heparine LEO est administré à une mère qui allaite. Si disponible, une solution d'héparine sodique pour injection/perfusion sans conservateur doit être préférée.

Fertilité

Aucune étude clinique sur l'effet de l'héparine sur la fertilité n'a été réalisée.

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

Heparine LEO 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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les saignements et l'érythème.

Tableau des effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables est basée sur une analyse groupée de données provenant d'études cliniques et de notifications spontanées.

Résumé des caractéristiques du produit

Les effets indésirables sont classés selon la classification MedDRA par système-organe, l'effet le plus fréquent étant classé en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont énumérés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Thrombocytopénie (type I et type II)
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Réaction anaphylactique ^a (y compris réactions anaphylactoïdes et choc anaphylactique) Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Hyperkaliémie ^a
Affections vasculaires	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Hémorragie Hématome ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent : ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)	Érythème
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Nécrose cutanée ^a Éruption ^{*a} Urticaire ^a Prurit ^a Alopécie *Différents types d'éruptions cutanées ont été rapportés, tels que éruptions érythémateuses, généralisées, maculaires, maculo-papulaires, papulaires et prurigineuses.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Ostéoporose ^a (en lien avec un traitement de longue durée)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Priapisme ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent : ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)	Réaction au site d'injection ^a
Études	
Fréquent : ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)	Augmentation des transaminases
Peu fréquent :	Allongement du temps de céphaline activée en dehors de la

(≥1/1000 et <1/100)	plage thérapeutique
---------------------	---------------------

^a Cet effet indésirable a été signalé spontanément pendant la surveillance suivant la mise sur le marché et n'a pas été observé lors d'études cliniques. La fréquence est calculée selon la règle suivante : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la fréquence est inférieure ou égale à 3/X, où X est égal à 1798, le nombre de patients exposés au cours des études cliniques et épidémiologiques.

^b Très rarement, des cas d'hématomes épiduraux et rachidiens ont été rapportés en association avec l'utilisation de l'héparine dans le cadre d'une anesthésie péridurale ou spinale et d'une ponction lombaire. Ces hématomes ont provoqué des atteintes neurologiques à des degrés divers, y compris des paralysies prolongées ou permanentes (voir rubrique 4.4).

Description d'effets indésirables particuliers

L'hémorragie peut se produire dans n'importe quel organe et peut être de gravité variable (voir rubrique 4.4). Des complications peuvent survenir, surtout lorsque des doses élevées sont administrées. Bien que les hémorragies graves soient peu fréquentes, des cas de décès ou d'invalidité permanente ont été signalés.

La thrombocytopénie induite par l'héparine à médiation immunitaire (type II) est un effet secondaire peu fréquent, mais connu, du traitement à l'héparine. La thrombocytopénie induite par l'héparine à médiation immunitaire (type II) se manifeste principalement dans les 5 à 14 jours suivant l'administration de la première dose. Une apparition rapide a en outre été décrite chez des patients précédemment exposés à l'héparine. La thrombocytopénie induite par l'héparine à médiation immunitaire (type II) peut s'accompagner de thrombose artérielle et veineuse. Dans tous les cas de thrombocytopénie induite par l'héparine à médiation immunitaire (type II), le traitement par l'héparine doit être interrompu (voir rubrique 4.4).

Dans de rares cas, l'héparine peut provoquer une hyperkaliémie à la suite d'un hypoaldostéronisme. Les patients à risque sont notamment les personnes souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé est similaire chez les enfants et les adolescents. Il existe toutefois un risque accru de toxicité due à l'exposition à l'alcool benzylique chez les enfants de moins de 3 ans (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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmops.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmops.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

La principale complication du surdosage est l'hémorragie.

Traitement

Si l'hémorragie n'est pas grave, il suffit d'arrêter le traitement, l'héparine étant rapidement éliminée.

Résumé des caractéristiques du produit

Les hémorragies plus graves peuvent nécessiter l'administration de sulfate de protamine en antidote. Les patients doivent être soigneusement contrôlés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

L'héparine est un produit biologique qui se trouve normalement dans l'organisme humain ; il s'agit d'un mélange hétérogène de glycosaminoglycanes sulfatés de masse moléculaire moyenne d'environ 12 000.

L'héparine se lie à l'antithrombine III et induit dans cette molécule un changement de conformation stérique, augmentant l'effet inhibiteur de cette dernière sur la thrombine, le facteur X activé et les facteurs IX, XI et XIII.

L'inactivation de la plasmine et de la kallikréine est également accélérée.

De plus, il se produit une certaine inhibition de l'agrégation plaquettaire.

À haute concentration plasmatique (lors de l'administration intraveineuse), l'effet sur les facteurs de la coagulation est le mécanisme d'action prédominant.

À taux plasmatiques faibles (administration sous-cutanée), seule l'influence sur l'agrégation plaquettaire est démontrable.

L'héparine, contrairement aux anticoagulants oraux, possède un effet anticoagulant aussi bien in vitro qu'in vivo.

L'allongement du temps de coagulation provoqué par l'héparine se manifeste immédiatement après l'administration et persiste 4 à 6 heures après l'injection intraveineuse et environ 12 heures après l'injection sous-cutanée.

L'héparine est fortement liée aux lipoprotéines de basse densité (LDL), aux globulines ainsi qu'au fibrinogène. Elle ne traverse pas le placenta et n'est pas excrétée dans le lait maternel.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie d'élimination de l'héparine varie de 1 heure à 2,5 heures chez les adultes sains. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de l'héparine est prolongée.

Même si le métabolisme n'a pas été complètement élucidé, il semble que la substance soit éliminée de la circulation sanguine principalement par le système réticulo-endothélial ou neutralisée dans le plasma par un certain nombre de facteurs tels que le facteur plaquettaire 4 et le fibrinogène ou encore métabolisée dans le foie avec transformation en urohéparine, qui est une forme partiellement désulfatée d'héparine.

Une faible fraction de la dose est excrétée telle quelle dans l'urine.

L'héparine n'est pas éliminée par hémodialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de données disponibles présentant un intérêt pour le médecin prescripteur qui ne soient pas mentionnées ailleurs dans le texte.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Heparine LEO 100 UI/ml : Alcool benzylique – Parahydroxybenzoate de méthyle – Parahydroxybenzoate de propyle – Citrate de sodium – Chlorure de

Résumé des caractéristiques du produit

sodium – Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) – Eau pour préparations injectables jusqu'à 1 ml.

Heparine LEO 5 000 UI/ml : Alcool benzylique – Parahydroxybenzoate de méthyle – Parahydroxybenzoate de propyle – Citrate de sodium – Chlorure de sodium – Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), concentré – Eau pour préparations injectables jusqu'à 1 ml.

6.2 Incompatibilités

La dilution de l'héparine à l'aide de

- 1) Solution physiologique (Na Cl 0,9 %)
- 2) Glucose 5 %
- 3) Bicarbonate de sodium 84 g/l pour perfusion
- 4) Vamine + glucose, Vitrum
- 5) Invertose
- 6) Ringer-glucose
- 7) Glucose 55 mg/ml
- 8) Ringer
- 9) Ringer-acétate spécial

est stable pendant 24 heures à température ambiante.

On évitera les mélanges avec d'autres médicaments.

Des problèmes d'incompatibilité peuvent apparaître en cas de mélange avec l'amiodarone et avec certains antibiotiques, des analgésiques et des psychotropes.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité chimique et physique d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 30 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit peut être conservé à moins de 30 °C pendant une durée maximale de 28 jours après la première ouverture. Les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Heparine LEO 100 IU/ml : boîte de 10 flacons de 10 ml en verre incolore.

Heparine LEO 5 000 IU/ml : boîte de 1 et 50 flacons de 5 ml en verre incolore.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

LEO Pharma N.V./S.A.

Résumé des caractéristiques du produit

Duwijkstraat 17
B-2500 Lier
Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Heparine LEO 100 UI/ml, solution injectable : BE : BE183942 / LU : 2009100587 (0242709)
Heparine LEO 5 000 UI/ml, solution injectable : BE : BE013587 / LU : 2009100588 (0053018, 0231885)

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

Date de première autorisation : 2 avril 1962
Date de dernier renouvellement : 17 octobre 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025