

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Heparine Natrium B. Braun 25.000 U.I./5 ml, solution pour 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 pour injectable/pour perfusion contient  
12,5 mg d'alcool benzylique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour 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 et maintenir un temps de coagulation 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 adaptation de la dose 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 ne peut toutefois être 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 doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- hypersensibilité connue aux produits porcins ;
- hémorragie active ;
- thrombocytopénie 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 ;
- avortement imminent.

Dans la mesure où Heparine Natrium B. Braun contient de l'alcool benzylique, son utilisation est contre-indiquée chez les nouveau-nés, en particulier chez les nouveau-nés prématurés immatures.

#### **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, en particulier sur le système nerveux central, néphrolithiase ou urétérolithiase, par exemple) ;
- alcoolisme chronique.

Un suivi médical particulièrement 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 ;
- chez les patients qui se trouvent dans un état critique ;
- 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 étaloné 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 avant le début du traitement ainsi que les 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> 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 doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux héparines de bas poids moléculaire.

#### *Tests de coagulation*

Les résultats des tests de coagulation pourraient être altérés si de l'andexanet alfa et de l'héparine sont administrés de façon rapprochée.

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.

### **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). 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).

#### *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.

Compte tenu du risque accru d'accumulation de l'alcool benzylique chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans), en règle générale, ce médicament ne devra pas être administré pendant plus d'une semaine.

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.

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

Ce médicament contient jusqu'à 25 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

#### **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 :

- inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que acide acétylsalicylique à haute dose, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamol et inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa ;
- 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 :

- *doxorubicine* ;
- *andexanet alfa* : les données *in vitro* suggèrent une interaction entre le complexe héparine-antithrombine III (ATIII) et l'andexanet alfa. L'utilisation d'andexanet alfa avant l'héparinisation devra être évitée car une absence de réponse à l'héparine due à l'andexanet alfa a été rapportée dans certains cas.
- *nitrates* : une diminution de l'activité de l'héparine a été rapportée lors de la perfusion intraveineuse simultanée de trinitrate de glycéryle.

- *substances alcalines (phénothiazine, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, par exemple) : affaiblissement de leurs effets respectifs dû à la formation de sels*

#### 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.

L'héparine est connue pour activer la lipoprotéine lipase plasmatique, ce qui doit être pris en compte lorsque l'héparine est administrée en concomitance avec des médicaments dont le taux de liaison aux protéines plasmatiques est connu pour être élevé et qui ont une marge thérapeutique étroite (glycosides cardiaques, par exemple).

#### ***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***

Un nombre modéré de données 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.

Par ailleurs, 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).

La tendance à développer des lésions cutanées est plus importante chez les femmes enceintes que chez les autres femmes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

En ce qui concerne l'utilisation d'héparine en cas d'anesthésie épidurale pendant l'accouchement, voir la rubrique 4.4.

En cas d'avortement imminent, voir également la rubrique 4.3.

Chez les patients atteints du syndrome APLA, une prophylaxie par héparine est recommandée avant l'accouchement.

#### ***Allaitement***

L'héparine/ses métabolites ne sont pas excrétés dans le lait maternel humain. Cependant, 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 pour injection/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***

Aucune donnée relative aux effets indésirables de l'héparine n'est disponible en ce qui concerne la fertilité

### **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 toucher tout organe ou tissu.

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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mais cet effet indésirable peut devenir grave. Il est admis qu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité relayée par des anticorps spécifiques. Pour plus de précisions, 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.

Réactions toxiques dues à l'alcool benzylique.

##### ***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 :

Hypoaldostéronisme 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 toucher tout organe ou tissu.

### ***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 (urticairique, prurit, dyspnée, bronchospasme, hypotension, par exemple).

#### Rare :

- Réactions allergiques à l'alcool benzylique.
- Thrombocytopénie sévère induite par l'héparine, relayée par les anticorps (thrombocytopénie de type II induite par l'héparine, voir les précisions 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 (lésions cutanées, 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 ; possible 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 thrombocytopenie 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.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:–

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### ***Symptômes***

Hémorragies, dans la plupart des cas de la peau, des muqueuses, des plaies, dans le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires et les 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 polysaccharide acide et polydispersé. Comme l'héparine a une charge 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. Seul un tiers environ de la dose d'héparine administrée se lie à l'antithrombine III pour former un complexe, et cette fraction est responsable de son effet anticoagulant. Les deux tiers restants ont une activité anticoagulante minimale (environ 15 %) aux concentrations thérapeutiques, mais lorsque les concentrations dépassent l'intervalle thérapeutique, l'héparine à haute affinité et l'héparine à basse affinité catalysent toutes deux l'effet antithrombotique du cofacteur II de l'héparine (HC II).

L'antithrombine activée inhibe diverses sérines protéases, notamment les facteurs de coagulation XIIa, XIa, Xa, IXa, 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 pour atteindre la valeur des adultes qu'après trois mois. Parallèlement à la nécessité d'une dose plus élevée chez les enfants, le niveau physiologiquement réduit 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 capacité du plasma à générer la thrombine chez les nouveau-nés est à la fois ralentie et réduite, et elle est comparable à celle observée 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 (voir également rubrique 4.2).

## **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 voie parentérale (IV ou SC) ou par inhalation est possible.

### *Biodisponibilité*

Lors de l'administration par voie intraveineuse, l'effet de l'héparine apparaît immédiatement après administration.

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. Cet effet réduit donc la fraction non liée d'héparine et l'activité d'anticoagulation de l'héparine à faible concentration. En outre, lors de la liaison de l'héparine au facteur de Von Willebrand, la fonction plaquettaire est inhibée. La biodisponibilité de l'héparine administrée par voie sous-cutanée est dépendante de la dose. La

biodisponibilité par rapport à l'activité anti-facteur Xa augmente avec la dose administrée et tend à être 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 d'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 éliminée du sang par combinaison d'un mécanisme saturable rapide d'ordre zéro et d'un mécanisme de premier ordre nettement plus lent. La phase saturable de la clairance de l'héparine est imputée à la liaison au système réticulo-endothélial (récepteurs des cellules endothéliales et macrophages, par exemple), au cours de laquelle elle est internalisée et dépolymérisée 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.

La demi-vie interindividuelle serait d'environ 1 à 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, 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 récipient*

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

#### *Après dilution selon les instructions*

Les dilutions réalisées au moyen des solutions mentionnées à la rubrique 6.6 sont 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. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, leurs 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 manipulation**

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 récipient 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 ;
- 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**

11/2024

Date d'approbation : 04/2025