

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **HÉPARINE SODIQUE EN SOLUTION INJECTABLE CONTENANT DU DEXTROSE À 5 % (PIC)**

Héparine sodique à 20 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %  
Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

Sur ordonnance

Classification thérapeutique : Héparine (B01AB01)

Fabriquée par :

**B | BRAUN**

**B. Braun Medical Inc.**

2525 McGaw Avenue

Irvine, CA 92614-5895 États-Unis

[www.bbraunusa.com](http://www.bbraunusa.com)

Date de la dernière révision :

17 juillet 2012

Distribuée par :

B. Braun Medical Inc.

2000 Ellesmere Road, Unit 16

Scarborough, Ontario (M1H 2W4)

## Table des Matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	22
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	22
CONTRE-INDICATIONS .....	22
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	23
EFFETS INDÉSIRABLES.....	26
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	28
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	30
SURDOSAGE .....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	33
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>38</b>

# HÉPARINE SODIQUE EN SOLUTION INJECTABLE CONTENANT DU DEXTROSE À 5 %

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'Administration	Forme Posologique et Concentration	Ingrédients Non Médicinaux Cliniquement Importants
Intraveineuse (I.V.)	Solution 4 000 unités, 5 000 unités, 10 000 unités	Acide citrique anhydre, USP Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, USP <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % est indiquée pour :

- une anticoagulothérapie;
- la prophylaxie et le traitement d'une thrombose veineuse et de son prolongement;
- la prophylaxie et le traitement d'une embolie pulmonaire;
- une fibrillation auriculaire avec embolisation;
- le diagnostic et le traitement de coagulopathies de consommation chroniques et aiguës (coagulation intravasculaire disséminée);
- la prévention de la formation de caillots dans le cas d'interventions chirurgicales aux artères et au cœur;
- la prophylaxie et le traitement d'une embolie artérielle périphérique.

#### Gériatrie (> 60 ans) :

Les données expérimentales ainsi que celles provenant d'études cliniques semblent indiquer que l'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez la population gériatrique ne sont pas les mêmes que chez les autres patients. Une brève analyse est présentée dans les sections *Mises en garde et précautions* et *Posologie et administration*.

#### Pédiatrie (< 16 ans) :

Aucune donnée connue.

### CONTRE-INDICATIONS

L'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % ne doit pas être administrée aux patients :

- qui souffrent d'une thrombocytopenie grave;

- pour lesquels il est impossible de réaliser des tests de coagulation sanguine convenables (p. ex., temps de coagulation du sang entier, temps de céphaline activé, etc.), à intervalles appropriés (cette contre-indication concerne une dose complète d'héparine; il n'est généralement pas nécessaire de surveiller les paramètres de la coagulation chez des patients recevant de faibles doses d'héparine);
- qui sont victimes d'un saignement non maîtrisé (voir la section *Mises en garde et précautions*), sauf s'il est dû à une coagulation intravasculaire disséminée;
- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, ou encore à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la présente monographie;
- qui présentent une hypersensibilité aux produits à base de maïs, car les solutions contenant du dextrose peuvent être contre-indiquées pour ces patients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises En Garde Et Précautions Importantes

Des cas d'hémorragies mortelles chez des nourrissons et des enfants ont été signalés en raison de la confusion entre des fioles de 1 ml de solution injectable d'héparine sodique et des fioles de 1 ml de « produit de rinçage des cathéters ». Examiner avec soin tous les produits contenant de l'héparine afin de vous assurer d'avoir choisi la bonne dose à administrer.

### Généralités

L'héparine ne doit pas être administrée par voie intramusculaire.

Ne pas utiliser l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % comme « produit de rinçage des cathéters ».

**Hypersensibilité** : Les patients présentant une hypersensibilité avérée à l'héparine doivent recevoir le médicament uniquement dans des situations qui menacent leur vie.

**Hémorragie** : Une hémorragie peut se produire pratiquement à tous les sites d'injection de l'héparine. Une chute inexplicquée de l'hématocrite ou de la tension artérielle, ou tout autre symptôme inexplicqué doit conduire à une prise en compte sérieuse d'un incident hémorragique.

L'héparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence dans les cas de pathologies pour lesquelles il existe un risque accru d'hémorragie. Les situations suivantes présentent un risque accru d'hémorragie :

**Troubles Cardiovasculaires** : Endocardite maligne lente. Hypertension grave.

**Chirurgie** : Pendant ou immédiatement après (a) une ponction lombaire ou une rachianesthésie ou (b) une chirurgie lourde, en particulier une intervention au cerveau, à la moelle épinière ou aux yeux.

**Troubles Hématologiques** : Affections à tendances hémorragiques comme l'hémophilie, la thrombocytopenie et certains purpuras vasculaires.

**Troubles Gastro-intestinaux** : Lésions ulcérées et drainage continu de l'estomac ou de l'intestin grêle à l'aide d'une sonde.

**Autres** : Menstruations, maladie hépatique s'accompagnant de troubles de l'hémostase.

Ce produit contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'occasionner des réactions allergiques, notamment des symptômes anaphylactiques ainsi que des épisodes asthmatiques mortels ou moins graves chez certaines personnes sensibles. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue, mais probablement faible. On observe une plus grande sensibilité aux sulfites chez les personnes asthmatiques que chez celles qui ne le sont pas.

L'administration de solutions intraveineuses peut donner lieu à un excès de liquide et/ou de soluté entraînant une dilution des concentrations sériques d'électrolytes, une hyperhydratation, des états congestifs ou un œdème pulmonaire. Le risque de dilution est inversement proportionnel aux concentrations des électrolytes. Le risque d'excès de soluté à l'origine des états congestifs s'accompagnant d'un œdème pulmonaire et périphérique est directement proportionnel à la concentration des électrolytes.

Les solutions contenant du dextrose sans électrolytes ne doivent pas être administrées en même temps que le sang avec le même dispositif de perfusion en raison d'une possible agglomération.

Une administration excessive de solutions ne contenant pas de potassium peut provoquer une hypokaliémie importante.

Comme la posologie de ce médicament est ajustée en fonction de la réponse (voir la section *Posologie et administration*), aucun additif ne doit être ajouté à l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %.

Ne pas utiliser de contenant en plastique dans des montages en série.

Si l'administration est contrôlée par un dispositif de pompage, il faut veiller à interrompre l'action de pompage avant que le contenant ne s'assèche, de façon à éviter la possibilité d'une embolie gazeuse.

Ces solutions sont destinées à une administration par voie intraveineuse avec du matériel stérile. Il est recommandé de remplacer, au moins une fois toutes les 24 heures, toute solution d'héparine et les appareils destinés à l'administration intraveineuse qui sont inutilisés.

N'utiliser la solution que si elle est claire et que le contenant et les sceaux sont intacts.

### **Carcinogénèse et Mutagenèse**

Aucune des études suivantes n'a été menée avec l'héparine en solution injectable contenant du dextrose à 5 % : études à long terme menées sur les animaux et visant à évaluer le potentiel cancérigène, études de reproduction chez l'animal afin de déterminer les effets sur la fertilité des mâles et des femelles, et études de détermination du potentiel mutagène.

### **Système Endocrinien et Métabolisme**

On doit utiliser les solutions contenant du dextrose avec prudence chez les patients présentant un diabète subclinique manifeste ou connu, ou une intolérance aux glucides, quelle qu'en soit la raison.

### **Troubles Hématologiques**

**Thrombocytopénie :** Une incidence de thrombocytopénie allant jusqu'à 30 % a été rapportée chez les patients recevant de l'héparine. Des numérations plaquettaires initiales et périodiques devraient être effectuées au cours de la période d'administration de l'héparine. Une thrombocytopénie légère (nombre de plaquettes supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup>) peut demeurer stable, voire se résorber si l'héparine est maintenue. Cependant, toute thrombocytopénie, quel qu'en soit

le degré, doit être suivie attentivement. Si le nombre de plaquettes chute à moins de 100 000/mm<sup>3</sup> ou si une thrombose récurrente est observée, on doit cesser l'utilisation d'héparine et, au besoin, envisager l'administration d'un autre anticoagulant.

**Thrombocytopénie Induite Par l'Héparine (TIH) et Thrombocytopénie et Thrombose Induites Par l'Héparine (TTIH) :** La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est une réaction grave caractérisée par une agrégation plaquettaire irréversible liée à la présence d'anticorps. La TIH peut progresser et entraîner l'apparition de thromboses veineuses et artérielles, une maladie appelée thrombocytopénie et thrombose induites par l'héparine (TTIH). Les incidents thrombotiques peuvent également constituer les premiers symptômes de TTIH. Ces manifestations thrombo-emboliques graves comprennent les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, les thromboses cérébrales, les ischémies périphériques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les infarctus du myocarde, formation de thrombus sur une valvule cardiaque prothétique, les thromboses mésentériques, les thromboses aux artères rénales, les nécroses de la peau et les gangrènes aux extrémités, qui peuvent mener à une amputation et éventuellement à la mort.

**Apparition Tardive de TIH et de TTIH :** La thrombocytopénie induite par l'héparine et la thrombocytopénie et thrombose induites par l'héparine peuvent survenir plusieurs semaines après la fin du traitement à l'héparine. Les patients présentant des symptômes de thrombocytopénie ou de thrombose après l'arrêt de l'héparinothérapie devraient être examinés pour vérifier s'ils sont atteints de TIH ou de TTIH.

### **Sensibilité et Résistance**

On observe fréquemment une plus forte résistance à l'héparine chez des patients victimes de fièvre, de thrombose, de thrombophlébite, d'infections à tendances thrombotiques, d'infarctus du myocarde ou de cancer, ainsi que chez des patients qui viennent de subir une intervention chirurgicale.

### **Populations Particulières**

#### **Femmes Enceintes :**

**Effets Tératogènes. – Grossesse de Catégorie C.** Aucune étude de reproduction animale n'a été menée avec l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %. De plus, on ne sait pas si l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % est susceptible de porter atteinte au fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte ou si elle peut avoir une incidence sur la capacité de reproduction. Il ne faut donc pas en donner à une femme enceinte à moins qu'elle n'en ait manifestement besoin.

**Effets Non Tératogènes :** L'héparine ne traverse pas la barrière placentaire.

**Femmes Qui Allaitent :** L'héparine n'est pas excrétée dans le lait humain.

**Nouveau-nés :** Examiner avec soin tous les contenants de médicaments à base d'héparine afin de confirmer votre choix de la bonne dose avant d'administrer le médicament. Des enfants (y compris des nouveau-nés) sont morts à la suite d'erreurs commises dans la prise des médicaments et pour lesquels il y a eu confusion entre des fioles de solution injectable d'héparine sodique et des fioles de « produits de rinçage des cathéters » (voir la section *Mises en garde et précautions*).

**Pédiatrie (< 16 ans) :** Erreurs de médicaments pouvant s'avérer mortelles : L'héparine est proposée dans une large gamme posologique. Des cas d'hémorragies mortelles chez des nourrissons et des enfants ont été signalés en raison de la confusion entre des fioles de 1 ml de solution injectable d'héparine sodique et des fioles de 1 ml de « produit de rinçage des cathéters ». Examiner avec soin tous les produits contenant de l'héparine afin de vous assurer d'avoir choisi la bonne dose à administrer.

**Gériatrie (> 60 ans) :** On a rapporté une incidence plus élevée de saignement chez les patients âgés de plus de 60 ans, en particulier chez les femmes. Les études cliniques montrent que des doses plus faibles seraient indiquées pour ces patients (voir les sections *Pharmacologie clinique* et *Posologie et administration*).

### **Surveillance et Essais de Laboratoire**

**Essais de Coagulation :** Lorsque l'héparine sodique est administrée en quantité thérapeutique, sa posologie doit être régulée par de fréquents tests de coagulation. S'ils révèlent un délai excessivement long de la coagulation ou s'il y a hémorragie, interrompre immédiatement l'administration de l'héparine (voir la section *Surdosage*).

On recommande d'effectuer, de façon périodique, des numérations plaquettaires, des hémocrites et des tests de détection de sang occulte dans les selles, pendant toute la durée de l'héparinothérapie, quelle que soit la voie d'administration choisie (voir la section *Posologie et administration*).

Un examen clinique et des dosages périodiques menés en laboratoire sont indispensables au contrôle des variations du bilan hydrique et des concentrations des électrolytes lors d'un traitement parentéral ou si l'état du patient exige de telles évaluations.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu Des Effets Indésirables Au Médicament**

1. Hémorragie.

Il s'agit de la principale complication liée à l'héparinothérapie (voir la section *Mises en garde et précautions*). Un temps de coagulation prolongé ou un saignement léger pendant un traitement peuvent généralement être maîtrisés dès l'arrêt du médicament (voir la section *Surdosage*). **On doit être conscient que des saignements gastro-intestinaux ou urinaires pendant un traitement anticoagulant peuvent indiquer la présence d'une lésion occulte sous-jacente.** Les saignements peuvent se manifester n'importe où, mais certaines complications hémorragiques particulières peuvent s'avérer difficiles à détecter :

  - a. Un cas de surrénalite hémorragique, ayant donné lieu à une insuffisance surrénale aiguë, est survenu lors d'un traitement anticoagulant. Par conséquent, un tel traitement doit être interrompu chez des patients présentant les signes et les symptômes d'une surrénalite hémorragique ou d'une insuffisance surrénale aiguës. L'instauration d'un traitement correctif ne devrait pas dépendre d'une confirmation de diagnostic par un laboratoire dans la mesure où tout retard de décision dans le traitement d'une pathologie aiguë peut entraîner le décès du patient.



- b. On a pu observer des hémorragies ovariennes (corps jaune) chez des femmes en âge de procréer ayant reçu un traitement anticoagulant à court ou à long terme. Si cette complication n'est pas dépistée, elle peut s'avérer mortelle.
  - c. Hémorragie rétropéritonéale.
2. Thrombocytopénie, thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), thrombocytopénie et thrombose induites par l'héparine (TTIH), et apparition tardive de TIH et TTIH. (Voir la section *Mises en garde et précautions.*)
  3. Irritation Locale.  
Une irritation locale, un érythème, une douleur légère, un hématome ou une ulcération peuvent se manifester à la suite d'une injection sous-cutanée profonde (dans la masse grasse) d'héparine sodique. Ces complications surviennent le plus souvent après une injection par voie intramusculaire, et c'est la raison pour laquelle on ne recommande pas une telle administration.
  4. Hypersensibilité.  
Des réactions d'hypersensibilité généralisées ont été signalées, lesquelles s'accompagnent le plus souvent de frissons, de fièvre et d'urticaire et, plus rarement, d'asthme, de rhinite, de larmoiement, de maux de tête, de nausées et de vomissements, ainsi que de réactions anaphylactoïdes, y compris le choc. Des démangeaisons et des brûlures peuvent également se produire, en particulier au niveau de la surface plantaire des pieds. (Voir la section *Mises en garde et précautions.*)  
Une incidence de thrombocytopénie allant jusqu'à 30 % a été rapportée chez les patients recevant de l'héparine. Bien qu'elles soient souvent légères ou de faible importance sur le plan clinique, ces thrombocytopénies peuvent être accompagnées de manifestations thrombo-emboliques graves, notamment une nécrose de la peau, une gangrène aux extrémités, qui peut mener à une amputation, un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral et éventuellement la mort. (Voir la section *Mises en garde et précautions.*)  
Certains épisodes de cyanose ischémique et douloureuse des membres ont, par le passé, été attribués à des réactions angiospastiques allergiques. Il reste encore à déterminer si ces réactions sont effectivement identiques aux complications associées à la thrombocytopénie.
  5. Divers.  
Les autres effets indésirables signalés sont les suivants : ostéoporose à la suite de l'administration à long terme de fortes doses d'héparine, nécrose cutanée après une administration par voie générale, suppression de la synthèse d'aldostérone, alopecie transitoire tardive, priapisme et hyperlipémie rebond à l'arrêt de l'héparine sodique.  
On a observé des hausses importantes des concentrations de l'ASAT et de l'ALAT chez un pourcentage élevé de patients (et de sujets en bonne santé) ayant reçu de l'héparine.  
Des réactions peuvent apparaître, du fait de la solution ou de la technique d'administration utilisée, dont une réaction fébrile, une infection au site d'injection, une thrombose ou une phlébite veineuse se propageant depuis le site d'injection, un épanchement et une hypervolémie.

En cas d'effet indésirable, interrompre la perfusion, examiner le patient, instaurer des contre-mesures thérapeutiques appropriées et conserver le restant de solution pour examen, si cela est jugé nécessaire.



### **Effets Indésirables au Médicament Déterminés au Cours des Essais Cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés durant les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.*

Aucune donnée sur les effets indésirables déterminés au cours d'essais cliniques n'existe.

### **Effets Indésirables au Médicament Déterminés à la Suite de la Surveillance Après Commercialisation**

Les taux d'effets indésirables associés à l'utilisation d'héparine sodique dans la pratique clinique ont récemment été examinés<sup>1</sup>. Les taux d'incidence présentés dans le tableau ci-dessous sont tirés de cet examen.

<b>Effet indésirable</b>	<b>Incidence</b>
Hémorragie	Saignement important : jusqu'à 7 % Saignement mortel : jusqu'à 2 %
Thrombocytopénie Thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) Thrombocytopénie et thrombose induites par l'héparine (TTIH) Apparition tardive de TIH et TTIH	Taux de TIH : 1 à 3 %
Divers : ostéoporose	Taux d'ostéopénie allant jusqu'au tiers des patients dans le cas d'un traitement à long terme (l'ostéopénie peut mener à l'ostéoporose)

<sup>1</sup> Niccolai, C.S.; Hicks, R.W.; Oertel, L.; Francis, J.L.; Heparin Consensus Group. Unfractionated heparin: focus on a high-alert drug. *Pharmacotherapy*. Août 2004. Vol. 24 (n° 8, partie 2):146S-155S.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Chez les patients recevant de l'héparine, une injection intraveineuse de nitroglycérine peut entraîner une réduction du temps de céphaline activé. En cas d'interruption du traitement par nitroglycérine, un effet rebond peut se manifester. Il est donc recommandé de surveiller étroitement le temps de céphaline activé et la posologie d'héparine lorsque de l'héparine est administrée en association avec des injections intraveineuses de nitroglycérine.

**Anticoagulants Oraux :** L'héparine sodique peut prolonger le temps de Quick. Par conséquent, lorsqu'on administre de l'héparine sodique avec du dicoumarol ou de la warfarine sodique, on doit laisser s'écouler une période d'au moins 5 heures après injection de la dernière dose intraveineuse ou 24 heures après la dernière dose sous-cutanée avant de prélever un échantillon de sang pour l'obtention d'un temps de Quick valide.

**Inhibiteurs de l'Agrégation Plaquettaire :** Des médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, le dextran, la phénylbutazone, l'ibuprofène, l'indométhacine, le dipyridamole, l'hydroxychloroquine, et d'autres médicaments qui interfèrent avec les réactions d'agrégation plaquettaire (la principale défense hémostatique des patients héparinisés) peuvent provoquer des saignements et doivent être utilisés avec prudence chez des patients recevant de l'héparine sodique.

### **Interactions Médicament-Médicament**

Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments qui sont contre-indiqués).

<b>Médicament</b>	<b>Interaction</b>
Anticoagulants oraux : administration d'héparine sodique et de dicoumarol ou de warfarine sodique	Prolongation du temps de Quick; on doit laisser s'écouler une période d'au moins 5 heures après injection de la dernière dose intraveineuse ou 24 heures après la dernière dose sous-cutanée avant de prélever un échantillon de sang pour l'obtention d'un temps de Quick valide.
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, le dextran, la phénylbutazone, l'ibuprofène, l'indométhacine, le dipyridamole, l'hydroxychloroquine et d'autres médicaments qui interfèrent avec les réactions d'agrégation plaquettaire	Saignement
Digitale, tétracyclines, nicotine, antihistaminiques ou nitroglycérine par voie intraveineuse	Annulation partielle de l'effet anticoagulant de l'héparine sodique.

### **Interactions Médicament-Aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interaction Médicament-Herbe Médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

## **Effets du Médicament Sur Les Essais de Laboratoire**

<b>Effet du médicament sur les essais de laboratoire</b>	<b>Importance</b>	<b>Remarques</b>
Hausses importantes des concentrations de l'ASAT ou hausses importantes des concentrations de l'ALAT	Comme le dosage des transaminases est important dans le diagnostic différentiel d'un infarctus du myocarde, d'une affection du foie et d'une embolie pulmonaire, la prudence est de rigueur au moment d'interpréter des hausses susceptibles d'être dues aux médicaments (comme l'héparine).	Hypertransaminosémie : On a observé des hausses importantes des concentrations d'aminotransférase chez un pourcentage élevé de patients (et de sujets en bonne santé) ayant reçu de l'héparine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations Posologiques**

L'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % est indiquée en perfusion intraveineuse continue après une dose thérapeutique initiale d'héparine sodique administrée par voie intraveineuse.

Ce médicament doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, qui possède de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticoagulants et dans la prise en charge de patients souffrant d'une thrombose veineuse, d'une embolie pulmonaire, d'une coagulopathie de consommation chronique ou aiguë, ou d'une embolie artérielle périphérique. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si les équipements pour le diagnostic et le traitement sont facilement accessibles.

La posologie de l'héparine sodique doit être ajustée en fonction des résultats des tests de coagulation des patients. Lorsque l'héparine sodique est administrée en perfusion intraveineuse continue, les tests de coagulation doivent être réalisés environ toutes les 4 heures aux premiers stades du traitement. La posologie est considérée comme étant adéquate lorsque le temps de céphaline activé (TCA) est de 1,5 à 2 fois le temps normal ou lorsque le temps de coagulation d'un échantillon de sang entier est de 2,5 à 3 fois plus élevé que celui de la valeur témoin.

On recommande d'effectuer, de façon périodique, des numérations plaquettaires, des hémocrites et des tests de détection de sang occulte dans les selles pendant toute la durée de l'héparinothérapie, quelle que soit la voie d'administration choisie.

Lorsqu'on doit commencer l'administration d'un anticoagulant oral de la coumarine ou d'un type similaire chez des patients recevant déjà de l'héparine sodique, les tests de l'activité prothrombique réalisés au départ et ultérieurement doivent être faits au moment où l'activité de l'héparine est trop faible pour avoir une incidence sur le temps de Quick, soit environ 5 heures après le dernier bolus i.v. et 24 heures après la dernière dose sous-cutanée. En cas de perfusion i.v. continue d'héparine, le temps de Quick peut, en général, être mesuré à tout moment.

Au moment de passer de l'héparine à un anticoagulant oral, ce dernier doit être administré à la dose initiale habituelle et, par la suite, le temps de Quick doit être mesuré aux intervalles habituels. Pour garantir une anticoagulation continue, il est préférable de poursuivre

l'héparinothérapie à dose complète pendant plusieurs jours après que le temps de Quick eut atteint la plage thérapeutique. L'héparinothérapie peut alors être interrompue sans réduction progressive de la posologie.

### **Posologie Recommandée et Modification Posologique**

Même si la posologie doit être ajustée en fonction des résultats des analyses de laboratoire de chaque personne, s'inspirer des schémas posologiques suivants en tant que lignes directrices :

Voie d'Administration	Fréquence	Dose recommandée <sup>1</sup>
	Dose initiale	5 000 unités par injection i.v.
Perfusion intraveineuse continue	Continue	20 000 - à 40 000 unités/24 heures

<sup>1</sup>Pour un patient de 68 kg (150 lb).

### **Enfants et Nourrissons**

Suivre les recommandations des textes de référence appropriés concernant les enfants et les nourrissons. En général, le schéma posologique suivant doit être utilisé en tant que ligne directrice :

Dose initiale : 50 unités/kg (i.v., perfusion).

Dose d'entretien : 20 000 unités/m<sup>2</sup>/24 heures, en continu.

### **Personnes Âgées**

Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent nécessiter des doses plus faibles d'héparine. (Voir la section *Mises en garde et précautions*.)

### **Dose Oubliée**

Ce médicament doit seulement être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, qui possède de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticoagulants. Par conséquent, aucune dose ne devrait être oubliée.

### **Administration**

L'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % doit être administrée seulement par voie intraveineuse de façon continue. Ne pas l'utiliser comme « produit de rinçage des cathéters ».

Confirmer le choix du produit à base d'héparine approprié et sa teneur avant d'administrer le médicament au patient (voir la section *Mises en garde et précautions*). Les solutions injectables d'héparine sodique ne doivent pas être confondues avec des « produits de rinçage des cathéters ».

L'héparine sodique n'est pas efficace si elle est administrée par voie orale. Ne pas administrer de l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % par voie orale.

Ce produit ne doit pas être perfusé sous pression.

Avant leur emploi, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement afin d'y déceler d'éventuelles particules ou une décoloration, si la solution et le contenant le permettent.

### **Compatibilité Avec d'Autres Médicaments**

Comme la posologie de ce médicament est ajustée en fonction de la réponse, aucun additif ne doit être ajouté à l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %.

### **SURDOSAGE**

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

**Symptômes :** Le saignement est le principal signe d'une surdose d'héparine. Des saignements du nez, la présence de sang dans l'urine ou des selles poisseuses peuvent constituer les premiers signes d'un saignement. L'apparition d'ecchymoses au moindre traumatisme ou la formation de pétéchies peuvent précéder un saignement franc.

**Traitement :** Neutralisation de l'effet de l'héparine.

Lorsque les circonstances cliniques (saignement) exigent une inversion de l'héparinisation, le sulfate de protamine (solution à 1 %) en perfusion lente peut être utilisé pour neutraliser l'héparine sodique. **Ne pas administrer plus de 50 mg, très lentement**, toutes les 10 minutes. Chaque milligramme de sulfate de protamine neutralise environ 100 unités d'héparine, USP. La quantité de protamine requise diminue dans le temps au fur et à mesure de la métabolisation de l'héparine. Bien que le métabolisme de l'héparine soit complexe, on peut supposer, pour le choix d'une dose de protamine, atteindre la demi-vie environ une demi-heure après l'injection intraveineuse.

L'administration de sulfate de protamine peut causer des réactions anaphylactoïdes et hypotensives graves. Du fait du signalement de réactions mortelles ressemblant souvent à l'anaphylaxie, le médicament ne devrait être administré que lorsque des techniques de réanimation et un traitement de choc anaphylactoïde sont facilement accessibles.

Pour obtenir plus de renseignements, consulter l'étiquette des solutions injectables à base de sulfate de protamine, USP.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'Action**

L'héparine inhibe des réactions qui conduisent à la coagulation sanguine et à la formation de caillots fibrineux, tant *in vitro* qu'*in vivo*. L'héparine agit à plusieurs endroits du système de coagulation normale. De petites quantités d'héparine associées à l'antithrombine III (cofacteur de l'héparine) peuvent inhiber une thrombose en inactivant le facteur X et en inhibant la conversion de la prothrombine en thrombine. Une fois la thrombose active établie, des quantités plus importantes d'héparine peuvent inhiber la coagulation ultérieure en inactivant la thrombine et en empêchant la conversion du fibrinogène en fibrine. L'héparine prévient également la formation d'un caillot fibrineux stable en inhibant l'activation du facteur stabilisant la fibrine.

#### **Pharmacodynamique**

Le temps de saignement n'est habituellement pas influencé par l'héparine. Le temps de coagulation est prolongé par des doses thérapeutiques complètes d'héparine; dans la plupart des cas, il n'est pas influencé de façon notable par de faibles doses d'héparine.

L'héparine n'a pas d'effet fibrinolytique; par conséquent, elle ne peut dissoudre les caillots existants. Le dextrose constitue une source d'énergie et est facilement métabolisé. Il peut réduire les pertes de protéines et d'azote de l'organisme, favoriser le dépôt et les baisses de glycogène ou prévenir la cétose si des doses adéquates sont administrées.

### **Pharmacocinétique**

<b>Absorption:</b>	Les concentrations plasmatiques maximales d'héparine sont atteintes en 2 à 4 heures après l'administration sous-cutanée, même si on observe des variations importantes entre les individus. Les tracés log-linéaires des concentrations plasmatiques d'héparine en fonction du temps pour une gamme importante de doses sont linéaires, ce qui suggère l'absence de processus d'ordre zéro.
<b>Distribution:</b>	L'absence de relation entre la demi-vie de l'anticoagulant et la demi-vie plasmatique peut révéler certains facteurs comme la liaison de l'héparine à des protéines.
<b>Métabolisme:</b>	Le foie et le système réticulo-endothélial constituent les sites de biotransformation. La courbe d'élimination biphasique, une phase alpha à décroissance rapide ( $t_{1/2} = 10$ minutes) et une phase bêta plus lente après 40 ans indiquent une fixation dans les organes.
<b>Excrétion:</b>	La demi-vie plasmatique est d'environ 1,5 heure, mais elle est plus longue lorsque la dose administrée est plus élevée. Ainsi, elle est d'environ 1 heure avec une dose de 100 unités/kg et de 2,5 heures avec une dose de 400 unités/kg. La demi-vie plasmatique peut être plus longue chez les patients souffrant d'une cirrhose ou d'une insuffisance rénale grave. La clairance de l'héparine est plus rapide chez les patients souffrant d'une embolie pulmonaire. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer l'héparine.

### **Populations Particulières et États Pathologiques**

**Personnes Âgées :** Les patients âgés de plus de 60 ans auxquels on administre des doses d'héparine comparables à celles administrées à des patients de moins de 60 ans peuvent présenter une concentration plasmatique d'héparine plus élevée et un temps de céphaline activé (TCA) plus long.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Il faut réduire au minimum l'exposition des produits pharmaceutiques à la chaleur. Éviter la chaleur excessive. Protéger du froid. Il est recommandé de conserver le produit à la température ambiante (25 °C); cependant, une exposition brève à une température ne dépassant pas 40 °C ne compromet pas l'intégrité du produit.

Retourner le contenant et inspecter soigneusement la solution, avec un bon éclairage, pour vous permettre de déceler un éventuel aspect terne ou trouble, ou encore la présence de particules. Ne pas utiliser tout contenant suspect.

Entreposage dans des machines distributrices automatisées : Une brève exposition d'une durée ne dépassant pas deux semaines au rayonnement ultraviolet ou à de la lumière fluorescente n'a aucune incidence défavorable sur la lisibilité de l'étiquette du produit; une exposition prolongée peut entraîner une décoloration de l'étiquette rouge. Faites la rotation des stocks fréquemment.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

L'héparine sodique en solution injectable stérile et apyrogène contenant du dextrose à 5 % est conservée dans des contenants EXCEL®, conditionnés en paquet de 24.

DIN (Canada)	REF	Quantité
Héparine sodique à 20 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %		
02209713	P5671-00	500 ml
Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %		
01935941	P5771-00	500 ml
Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %		
02209721	P5872-00	250 ml

Ingrédients non médicinaux :

Acide citrique anhydre, USP

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, USP

Le contenant EXCEL ne renferme pas de latex, de PVC et de DEHP.

Le contenant en plastique est fabriqué à partir d'un film multicouche spécialement conçu pour les médicaments administrés par voie parentérale. Il ne contient aucun plastifiant et quasiment aucune substance relargable. La couche en contact avec la solution est un copolymère caoutchouté d'éthylène et de propylène. Le contenant est non toxique et biologiquement inerte. L'unité contenant-solution est un système fermé, qui ne nécessite pas l'apport d'air extérieur au cours de l'administration. Le contenant est lui-même enveloppé afin de le protéger du milieu physique environnant et d'offrir une barrière supplémentaire contre l'humidité lorsque cela est nécessaire.

Le système de fermeture est doté de deux ports dont l'un, pour le dispositif d'administration, possède un capuchon protecteur inviolable en plastique. Se reporter au mode d'emploi du contenant.

### **Mode d'Emploi du Contenant EXCEL**

Ne pas administrer avec d'autres médicaments.

**Attention :** Ne pas utiliser de contenant en plastique dans des montages en série.

Ne pas retirer l'enveloppe avant l'utilisation.

### **Ouverture**

Déchirer l'emballage à l'encoche et retirer le contenant de solution. Vérifier s'il y a présence de petites fuites en serrant fermement le contenant. Si une fuite est détectée, ne pas utiliser la solution puisque sa stérilité peut être compromise.

**REMARQUE :** Avant toute utilisation, procéder aux vérifications suivantes :

- Inspecter chaque contenant. Lire l'étiquette. S'assurer que la solution est bien celle commandée et que la date de péremption n'est pas dépassée.



- Retourner le contenant et inspecter soigneusement la solution, avec un bon éclairage, pour vous permettre de déceler un éventuel aspect terne ou trouble, ou encore la présence de particules. Ne pas utiliser tout contenant suspect.
- N'utiliser la solution que si elle est claire et que le contenant et les sceaux sont intacts.

#### **Préparation à L'Administration**

1. Retirer le capuchon protecteur en plastique du port du dispositif stérile, au fond du contenant.
2. Raccorder le dispositif d'administration. Consulter les directives complètes accompagnant ce dispositif.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance Pharmaceutique

Nom propre : Héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

Nom chimique : Héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

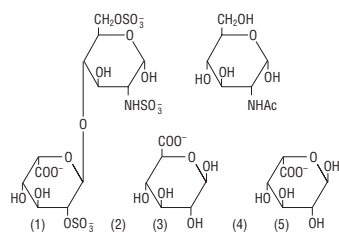
Formule moléculaire et poids moléculaire : L'héparine est un groupe hétérogène de chaînes linéaires anioniques de mucopolysaccharides appelées glycosaminoglycanes à propriétés anticoagulantes. Bien qu'on puisse en trouver d'autres, les principaux sucres contenus dans l'héparine sont : (1) acide alpha-L-iduronique 2-sulfate; (2) 2-désoxy-2-sulfamino-alpha-D-glucose 6-sulfate; (3) acide bêta-D-glucuronique; (4) 2-acétamido-2-désoxy-alpha-D-glucose; et (5) acide alpha-L-iduronique. Ces sucres sont présents en quantité décroissante, habituellement selon un ordre (2) > (1) > (4) > (3) > (5) et sont reliés entre eux par des liaisons glycosidiques, formant des polymères de différentes tailles. L'héparine est fortement acide en raison de la présence de groupements acides carboxyliques et sulfates reliés entre eux par des liaisons covalentes. Dans l'héparine sodique, les protons acides des unités sulfates sont partiellement remplacés par des ions sodium.

Formules des excipients :

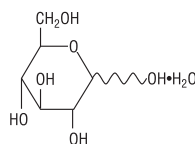
Ingredients	Formule moléculaire	Poids moléculaire
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, USP	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	268,07
Acide citrique anhydre, USP	$\text{CH}_2(\text{COOH})\text{C}(\text{OH})(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	192,12

Formule développée :

Structure de l'héparine sodique (sous-unités types) :



Structure du dextrose hydraté, USP :



(poids moléculaire : 198,17)

Propriétés Physicochimiques : L'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % est une solution stérile, apyrogène, préparée à partir d'héparine sodique (provenant de la muqueuse intestinale de porc et normalisée à des fins d'activité anticoagulante) et de dextrose hydraté, USP en solution aqueuse pour injection, USP. L'activité est établie par un dosage biologique utilisant un produit standard, USP de référence fondé sur l'activité du nombre d'unités d'héparine par milligramme.

Composition de 100 ml de solution :					Concentration des électrolytes (mEq/litre)			pH	Osmolarité calculée mOsmol/litre
Solution	Héparine sodique, USP	Dextrose hydraté, USP	Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, USP	Acide citrique anhydre, USP	Sodium	Phosphate (HPO <sub>4</sub> <sup>-</sup> )	Citrate		
Héparine sodique à 20 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %	4 000 unités	5 g	0,41 g	0,093 g	38	30	15	5,6 (4,5 à 7,0)	315
Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %	5 000 unités	5 g	0,41 g	0,093 g	38	30	15	5,6 (4,5 à 7,0)	315
Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %	10 000 unités	5 g	0,41 g	0,093 g	38	30	15	5,6 (4,5 à 7,0)	315

Métabisulfite de sodium NF (antioxydant) < 0,07 g  
Eau pour solution injectable USP (en quantité suffisante)

## IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % est indiquée pour :

- un traitement visant à interrompre la coagulation sanguine;
- la prévention et l'arrêt de la propagation de caillots sanguins dans vos veines;
- la prévention et l'arrêt de la propagation de caillots sanguins dans vos poumons;
- la prévention de la formation de caillots sanguins causés par un rythme cardiaque anormal;
- le traitement de certains troubles liés à la formation de caillots sanguins;
- la prévention de la formation de caillots sanguins pendant une intervention chirurgicale;
- la prévention et le traitement de caillots sanguins dans vos artères.

##### Les effets de ce médicament :

L'héparine inhibe des réactions qui conduisent à la coagulation sanguine et à la formation de caillots. Si un caillot sanguin s'est formé, une grande quantité d'héparine peut empêcher la formation d'autres caillots. Les concentrations maximales d'héparine sont atteintes en 2 à 4 heures après son administration par voie intraveineuse, même si on observe des variations importantes entre les individus.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Veillez consulter votre médecin AVANT d'utiliser de l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 % et si vous souffrez des problèmes de santé suivants :

- réduction importante de la quantité de plaquettes sanguines;
- saignement non maîtrisé (voir la section *Mises en garde et précautions*), sauf s'il est dû à une coagulation intravasculaire disséminée;
- hypersensibilité ou allergie à ce médicament ou à tout ingrédient de sa formulation, ou encore à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez

consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la présente monographie;

- hypersensibilité (allergie) aux produits à base de maïs.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Héparine sodique en solution contenant du dextrose à 5 %

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, USP

Acide citrique anhydre, USP

Consultez la section 1 de la monographie du produit pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux.

##### Les formes posologiques sont :

Héparine sodique à 20 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

Héparine sodique à 25 000 unités, en solution injectable contenant du dextrose à 5 %

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en Garde et Précautions Importantes**

Des cas de saignements mortels chez des nourrissons et des enfants ont été signalés en raison de la confusion entre des fioles de 1 ml de solution injectable d'héparine sodique et des fioles de 1 ml de « produit de rinçage des cathéters ».

Un saignement peut se produire quasiment à tous les sites d'injection de l'héparine.

On observe fréquemment une plus forte résistance à l'héparine chez des patients victimes de fièvre, souffrant de caillots sanguins, d'une inflammation veineuse associée à un caillot sanguin, d'une infection à tendances thrombotiques, d'un infarctus du myocarde ou de cancer, ainsi que chez des patients qui viennent de subir une intervention chirurgicale.

L'héparine sodique doit être utilisée avec une extrême prudence dans les cas de pathologies pour lesquelles il existe un risque accru de saignement. Les situations suivantes présentent un risque accru de saignement :

- Infections du cœur et des valvules cardiaques.  
Hypertension artérielle grave.
- Pendant ou immédiatement après (a) une ponction lombaire ou une rachianesthésie ou (b) une chirurgie lourde, en particulier une intervention au cerveau, à la moelle épinière ou aux yeux.
- Affections à tendances hémorragiques comme l'hémophilie, la thrombocytopenie (insuffisance de plaquettes) et certains purpuras vasculaires.
- Ulcères à l'estomac et drainage continu de l'estomac ou de l'intestin grêle.

- Menstruations, maladie hépatique s'accompagnant de problèmes de coagulation.
- L'héparine ne doit pas être administrée par voie intramusculaire.
- Une réaction allergique à ce médicament peut survenir. Si c'est le cas, cessez la prise du médicament et consultez votre médecin.
- La quantité de plaquettes doit être testée et surveillée.

Ce produit contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'occasionner des réactions allergiques, notamment des symptômes anaphylactiques ainsi que des épisodes asthmatiques mortels ou moins graves chez certaines personnes sensibles. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale est inconnue, mais probablement faible. On observe une plus grande sensibilité aux sulfites chez les personnes asthmatiques que chez celles qui ne le sont pas.

Une administration excessive de solutions ne contenant pas de potassium peut donner lieu à de très faibles concentrations de potassium dans le sang.

Aucun additif ne doit être ajouté à l'héparine sodique en solution injectable contenant du dextrose à 5 %.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### **Dose habituelle:**

Ce médicament doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, qui possède de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticoagulants et dans la prise en charge de patients souffrant d'une thrombose veineuse, d'une embolie pulmonaire, d'une coagulopathie de consommation chronique ou aiguë, ou d'une embolie artérielle périphérique. Une gestion appropriée du traitement et des complications est seulement possible lorsque les équipements pour le diagnostic et le traitement sont facilement accessibles.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits médicaux au Programme Canada vigilance, de l'une des trois façons suivantes :**

- **en ligne sur le site**  
[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- **par téléphone au numéro sans frais :**  
**1 866 234-2345;**
- **par l'intermédiaire du Formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance que vous devrez envoyer :**
  - **par télécopieur, au : 1 866 678-6789**
  - **par la poste à l'adresse suivante :**  
**Programme Canada Vigilance, services de la santé**  
**Indice de l'adresse 0701D au Canada**  
**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Des étiquettes affranchies, le Formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et des lignes directrices sur la manière de signaler des effets indésirables sont disponibles sur le site web MedEffect<sup>MC</sup> Canada à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-fra.php>.**

**REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer des effets indésirables, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.**

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec B. Braun Medical Inc. au numéro suivant :  
1 800 854-6851

Le présent dépliant a été préparé par B. Braun Medical Inc.

Dernière révision : 17 juillet 2012

EXCEL est une marque de commerce de  
B. Braun Medical Inc.