

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HÉPARINE SODIQUE INJECTABLE, USP

Produit destiné à la voie sous-cutanée

**5 000 unités USP par 0.5 mL en seringues pré-remplies
(sans agent de conservation)**

Anticoagulant

Sterinova Inc.
3005, avenue José-Maria-Rosell
Saint-Hyacinthe, QC
Canada J2S 0J9

Control No.:226091

Date de révision : 09 Mai 2019

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET CONSERVATION	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
RÉFÉRENCES	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	21

HÉPARINE SODIQUE INJECTABLE, USP

**5 000 unités USP par 0.5 mL en seringues pré-remplies
(sans agent de conservation)**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Excipients d'importance clinique
Injection sous-cutanée	Solution 5 000 unités USP/0.5mL, en seringues pré-remplies à usage unique	N/A

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'Héparine sodique injectable est indiquée pour les emplois suivants :

- prophylaxie de la thrombose veineuse et de sa dissémination;
- prophylaxie de l'embolie pulmonaire;
- prophylaxie des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire;
- prophylaxie de l'embolie artérielle périphérique;

Personnes âgées (> 60 ans) :

Peu d'études comparatives adéquates et bien contrôlées ont été menées chez les patients de 65 ans ou plus. Toutefois, une fréquence d'hémorragie plus élevée a été rapportée chez les patients de plus de 60 ans, particulièrement chez les femmes. Par conséquent, des doses réduites d'héparine pourraient être indiquées chez ces dernières (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Enfants (< 16 ans) :

Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de l'héparine chez les enfants. Héparine sodique injectable USP, 5000 unités USP/0,5 mL, seringue pré-remplie ne doit pas être administrée aux enfants car elle ne permet pas un ajustement de la dose et la dose prévue est beaucoup plus élevée que la dose recommandée basée sur l'expérience clinique (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

CONTRE-INDICATIONS

L'Héparine sodique injectable est contre-indiquée dans les cas suivants :

- patients atteints de thrombocytopénie grave ou qui ont des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIHT);
- patients présentant une hypersensibilité (p. ex., réaction anaphylactoïde) connue à l'héparine, aux produits dérivés du porc ou à toute substance entrant dans la composition du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- patients chez qui les épreuves de coagulation sanguine requises (p. ex., temps de coagulation du sang entier, temps de céphaline) ne peuvent être réalisées à la fréquence appropriée. Cette contre-indication ne concerne que le traitement par l'héparine à pleine dose; il n'est généralement pas nécessaire de surveiller les paramètres de la coagulation chez les patients qui reçoivent de l'héparine à faible dose.
- patients qui présentent une hémorragie évolutive impossible à réprimer (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), sauf si cet état est dû à une coagulation intravasculaire disséminée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes**

Ne pas utiliser l'Héparine sodique injectable comme solution de rinçage/verrou hépariné (« catheter lock flush »). L'Héparine sodique injectable est fournie dans des seringues qui contiennent une dose concentrée de 5000 unités par seringue. Des hémorragies mortelles sont survenues chez des enfants en raison d'erreurs médicales, lorsque des fioles de 1 mL d'Héparine sodique injectable ont été confondues avec des seringues de 1 mL de solution de rinçage/verrou hépariné. Avant d'administrer de l'Héparine sodique injectable, examiner attentivement toutes les seringues pour s'assurer d'avoir choisi le produit approprié.

Généralités

L'héparine n'est pas destinée à l'administration intramusculaire.

Cette seringue pré-remplie d'Héparine sodique n'est pas destinée à l'administration intraveineuse. N'utiliser ce produit que si la solution est translucide et que si le contenant et les sceaux sont intacts.

Hémorragies

Éviter l'emploi de l'héparine en présence d'une hémorragie grave, à moins que les avantages de l'héparine ne l'emportent sur les risques auxquels elle pourrait exposer le patient.

Une hémorragie peut survenir n'importe où dans l'organisme chez les patients qui reçoivent de l'héparine. Des hémorragies mortelles sont survenues. Des cas d'hémorragie dans la glande surrénale (ce qui a donné lieu à une insuffisance surrénale aiguë), d'hémorragie ovarienne et d'hémorragie rétropéritonéale ont été observés pendant le traitement anticoagulant par l'héparine. On a signalé une fréquence accrue d'hémorragie chez les patients de plus de 60 ans, en particulier chez les femmes.

L'hémorragie est une éventualité à considérer lorsque l'on observe une chute inexplicée de l'hématocrite ou de la tension artérielle, ou tout autre symptôme inexplicé.

Il faut utiliser l'héparine sodique avec une extrême prudence chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie, notamment dans les cas suivants :

- **Troubles cardiovasculaires** : Endocardite bactérienne subaiguë; hypertension grave.
- **Chirurgie** : Pendant et immédiatement après a) une ponction lombaire ou une rachianesthésie ou b) une intervention chirurgicale importante, particulièrement au niveau de l'encéphale, de la moelle épinière ou des yeux.
- **Troubles hématologiques** : Affections associées à une tendance accrue aux hémorragies, telles que l'hémophilie, la thrombocytopenie et certains purpuras vasculaires.
- **Troubles gastro-intestinaux** : Lésions ulcératives et drainage par sonde continu de l'estomac ou de l'intestin grêle, et états cliniques comportant un risque d'hémorragie gastro-intestinale causée par le stress.
- **Patients atteints d'un déficit héréditaire en antithrombine III qui reçoivent en concomitance un traitement substitutif d'antithrombine III (ATIII)** : L'effet anticoagulant de l'héparine est accru par le traitement concomitant par l'ATIII (humaine) chez les patients atteints d'un déficit héréditaire en ATIII. Afin de réduire le risque d'hémorragie, réduire la dose d'héparine pendant le traitement concomitant par l'ATIII (humaine).
- **Autres** : Menstruation, maladie du foie avec troubles de l'hémostase, maladie rénale grave, patients porteurs d'une sonde à demeure.

Hématologie

Thrombocytopénie induite par l'héparine et thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose : La thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) est une réaction grave provoquée par des anticorps et résultant en une agrégation plaquettaire irréversible. La TIH peut évoluer vers la formation de thromboses veineuses et artérielles, un syndrome appelé thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIHT). Les accidents thrombotiques peuvent également être la première manifestation d'une TIHT. Ces accidents thromboemboliques graves sont notamment la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse cérébrale, l'ischémie des membres, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, la thrombose mésentérique, la thrombose artérielle rénale, la nécrose cutanée, la gangrène des membres pouvant mener à l'amputation, et même la mort. Il faut surveiller de près toute thrombocytopénie, quelle que soit son ampleur. Si le nombre de plaquettes chute sous la barre des $100\ 000/\text{mm}^3$ ou en cas de thrombose récidivante, cesser immédiatement l'administration de l'héparine, investiguer la présence possible d'une TIH ou d'une TIHT et, si nécessaire, administrer un anticoagulant de remplacement.

La TIH et la TIHT peuvent survenir plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par l'héparine. Les patients qui présentent une thrombocytopénie ou une thrombose après l'arrêt du traitement par l'héparine doivent faire l'objet d'un examen de dépistage de la TIH et de la TIHT.

Thrombocytopénie : La thrombocytopénie a été observée à une fréquence pouvant atteindre 30% chez les patients qui reçoivent de l'héparine. Il faut faire pratiquer une numération des plaquettes avant la mise en route du traitement par l'héparine, et régulièrement pendant celui-ci. Une thrombocytopénie légère (numération plaquettaire supérieure à $100\ 000/\text{mm}^3$) peut rester stable ou se résorber même si l'administration d'héparine se poursuit. Il faut cependant surveiller de près toute thrombocytopénie, quelle que soit son ampleur. Si le nombre de plaquettes chute sous la barre des $100\ 000/\text{mm}^3$ ou en cas de thrombose récidivante, cesser immédiatement l'administration de l'héparine, investiguer la présence possible d'une TIH ou d'une TIHT et, si nécessaire, administrer un anticoagulant de remplacement.

Résistance à l'héparine

La résistance à l'héparine est un phénomène fréquent dans les cas de fièvre, de thrombose, de thrombophlébite, d'infection pouvant donner lieu à une thrombose, d'infarctus du myocarde ou de cancer, de même que chez les patients qui ont subi une chirurgie ou qui sont atteints d'un déficit héréditaire en antithrombine III. Une surveillance étroite des paramètres de coagulation est recommandée dans ces cas. Un ajustement de la posologie de l'héparine en fonction des mesures de l'anti-facteur Xa pourrait être justifié.

Hypersensibilité à l'héparine

Les patients qui présentent une sensibilité connue à l'héparine ne doivent recevoir ce médicament que dans les situations où leur vie est clairement en danger.

Étant donné que l'Héparine sodique injectable est dérivée de tissus animaux, elle doit être utilisée avec circonspection chez les patients ayant des antécédents d'allergie.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'Héparine sodique injectable. Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir mutagène et les effets sur la fertilité.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes, grossesse de classe C. Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de l'héparine chez la femme enceinte. Selon les rapports publiés d'études réalisées chez les humains, l'exposition à l'héparine pendant la grossesse n'a pas donné lieu à un risque accru d'issue défavorable chez les mères ni chez les fœtus. D'après les études réalisées chez les humains et les animaux, l'héparine sodique ne traverserait pas la barrière placentaire. Chez des animaux femelles gravides, l'administration d'héparine à des doses supérieures aux doses quotidiennes maximales recommandées chez les humains (en fonction de la masse corporelle) a donné lieu à une augmentation des résorptions fœtales.

L'héparine sodique ne doit être utilisée pendant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque auquel elle pourrait exposer le fœtus.

Héparine sodique injectable ne contient aucun agent de conservation. Lorsqu'un traitement par l'héparine est requis pendant la grossesse, il est recommandé d'utiliser l'Héparine sodique injectable sans agent de conservation.

Dans une étude publiée réalisée chez des rats et des lapins, de l'héparine a été administrée par voie intraveineuse (10 000 unités/kg/jour, soit environ 10 fois la dose quotidienne maximale recommandée [en fonction de la masse corporelle]) à des animaux gravides pendant l'organogénèse. Le nombre de résorptions précoces s'est accru chez les deux espèces. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé.

Femmes qui allaitent :

Héparine sodique injectable ne contient aucun agent de conservation. Lorsqu'un traitement par l'héparine est requis pendant l'allaitement, il est recommandé d'utiliser l'Héparine sodique injectable sans agent de conservation. En raison de son poids moléculaire élevé, il est improbable que l'héparine soit excrétée dans le lait humain, et toute héparine qui pourrait être présente dans le lait ne serait pas absorbée par la voie orale par le nourrisson.

Nouveau-nés :

Examiner attentivement tous les contenants de produits contenant de l'héparine afin de confirmer la sélection de la concentration appropriée avant de procéder à l'administration du médicament. De jeunes patients, y compris des nouveau-nés, sont morts en raison d'erreurs médicales, lorsque des fioles d'Héparine sodique injectable ont été confondues avec des fioles de solution de rinçage/verrou hépariné (« catheter lock flush »). Héparine sodique injectable USP, 5000 unités USP/0,5 mL, seringue pré-remplie ne doit pas être administré aux nouveau-nés, car il ne permet pas un ajustement de la dose, et la dose prévue est beaucoup plus élevée que la dose recommandée basée sur l'expérience clinique (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants (< 16 ans) :

Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de l'héparine chez les enfants. Héparine sodique injectable USP, 5000 unités USP/0,5 mL, seringue pré-remplie ne doit pas être administrée aux enfants car elle ne permet pas un ajustement de la dose, et la dose prévue est beaucoup plus élevée que la dose recommandée basée sur l'expérience clinique (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Erreurs médicales fatales : L'héparine est fournie dans un large éventail de concentrations. Des hémorragies mortelles sont survenues chez des enfants en raison d'erreurs médicales, lorsque des fioles de 1 mL d'Héparine sodique injectable ont été confondues avec des fioles de 1 mL de solution de rinçage/verrou hépariné (« catheter lock flush »). Avant d'administrer un produit contenant de l'héparine, examiner attentivement tous les contenants afin de bien choisir la concentration appropriée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes).

Personnes âgées (> 60 ans) :

Une fréquence d'hémorragie plus élevée a été rapportée chez les patients de plus de 60 ans, particulièrement chez les femmes. D'après les études cliniques, des doses réduites d'héparine pourraient être indiquées chez ces dernières (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Surveillance et analyses de laboratoire

Épreuves de coagulation : Lorsque l'héparine sodique est utilisée aux doses thérapeutiques, la posologie doit être surveillée et corrigée au moyen d'épreuves de coagulation sanguine fréquentes. Si celles-ci révèlent une prolongation induite de la coagulation ou en présence d'une hémorragie, cesser immédiatement l'administration de l'héparine (*voir* SURDOSAGE).

Il est recommandé de vérifier périodiquement la numération plaquettaire et l'hématocrite, et de surveiller la présence de sang dans les selles pendant toute la durée du traitement par l'héparine, quelle que soit la voie d'administration utilisée (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une évaluation clinique et des épreuves de laboratoire périodiques sont requises pour surveiller les modifications du bilan hydrique et des concentrations d'électrolytes pendant le traitement parentéral prolongé ou dès que l'état du patient le justifie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

1. Hémorragie

L'hémorragie est la principale complication possible du traitement par l'héparine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Si on constate un allongement indu du temps de coagulation ou une hémorragie mineure en cours de traitement, on peut habituellement y remédier en cessant l'administration du médicament (*voir SURDOSAGE*). **Il faut noter cependant qu'une hémorragie gastro-intestinale ou des voies urinaires observée pendant un traitement anticoagulant peut indiquer la présence d'une lésion occulte sous-jacente.** Une hémorragie peut survenir n'importe où dans l'organisme, mais certaines complications hémorragiques peuvent être particulièrement difficiles à détecter :

- a. Des cas d'hémorragie dans la glande surrénale (ce qui a donné lieu à une insuffisance surrénale aiguë) ont été observés pendant le traitement anticoagulant. Par conséquent, le traitement doit être interrompu chez les patients qui montrent des signes et des symptômes d'hémorragie et d'insuffisance surrénalienne aiguë. La mise en route d'un traitement correctif ne doit pas attendre la confirmation du diagnostic par des épreuves de laboratoire, puisque dans une situation critique, tout délai pourrait entraîner la mort du patient.
- b. Des hémorragies ovariennes (corpus luteum) ont été observées chez des femmes en âge de concevoir qui recevaient un traitement anticoagulant à court terme ou à long terme. Cette complication peut être mortelle si elle n'est pas décelée.
- c. Hémorragies rétropéritonéales

2. Thrombocytopénie, thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIHT) et survenue tardive de TIH et de TIHT (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*)

3. Irritation locale

Une irritation locale, un érythème, une légère douleur, un hématome ou une ulcération peuvent apparaître après l'injection sous-cutanée profonde d'héparine sodique. Ces complications sont beaucoup plus fréquentes après l'administration intramusculaire, et cet usage n'est pas recommandé.

4. Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité généralisée ont été rapportées, les plus fréquentes étant les frissons, la fièvre et l'urticaire, alors que l'asthme, la rhinite, le larmolement, les céphalées, les nausées, les vomissements et les réactions anaphylactoïdes, y compris le choc, ont été observés à une moindre fréquence. Des démangeaisons et une sensation de brûlure, particulièrement sur la plante des pieds, peuvent aussi survenir (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

La thrombocytopénie a été rapportée à une fréquence pouvant atteindre 30 % chez les

patients qui reçoivent de l'héparine. Alors qu'elle est souvent légère et sans importance clinique évidente, elle peut s'accompagner de complications thromboemboliques graves telles que la nécrose cutanée, la gangrène des membres pouvant mener à l'amputation, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, et même la mort (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

On a attribué dans le passé certains épisodes caractérisés par des membres douloureux, ischémiques et cyanosés à des réactions allergiques angiospastiques. La possibilité qu'il puisse en fait s'agir d'autres complications associées à la thrombocytopenie reste à déterminer.

5. Os et articulations

L'administration de doses thérapeutiques d'héparine pendant plus de trois mois a été associée à la présence d'ostéoporose et à des fractures vertébrales spontanées. L'ostéoporose pourrait se résorber après l'arrêt du traitement par l'héparine.

6. Ostéoporose après l'administration prolongée de fortes doses d'héparine

7. Divers

Des cas de nécrose cutanée après l'administration par voie générale, de suppression de la synthèse de l'aldostérone, d'alopécie passagère différée, de priapisme et d'hyperlipémie de rebond à l'arrêt du traitement par l'héparine sodique ont aussi été signalés.

Des hausses significatives des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et d'alanine-aminotransférase (ALAT) ont été observées chez un pourcentage élevé de patients (et de sujets en santé) qui ont reçu de l'héparine.

Les réactions pouvant survenir en lien avec la solution ou la technique d'administration sont les réactions fébriles et l'infection du point d'injection.

En cas de réaction indésirable, cesser l'emploi du médicament, évaluer l'état du patient, procéder à la mise en route des mesures thérapeutiques appropriées et conserver le reste de la solution pour qu'elle soit examinée, si nécessaire.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables du médicament.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Les taux d'effets indésirables associés à l'emploi de l'héparine sodique en pratique clinique ont été examinés¹. Les fréquences qui figurent dans le tableau 1 ont été établies à partir de cet examen.

Tableau 1. Taux d'effets indésirables rapportés dans la littérature médicale

Effet indésirable	Fréquence
Hémorragie	Hémorragie grave : jusqu'à 7 % Hémorragie mortelle : jusqu'à 2 %
Thrombocytopénie Thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) Thrombocytopénie induite par l'héparine et thrombose (TIHT) Survenue tardive de TIH et de TIHT	TIH : 1 à 3 %
Divers - ostéoporose	Jusqu'à un tiers des patients qui suivent un traitement prolongé (l'ostéopénie peut évoluer vers l'ostéoporose)

1. Niccolai CS, Hicks RW, Oertel L, Francis JL : Heparin Consensus Group. Unfractionated heparin: focus on a high-alert drug. *Pharmacotherapy* août 2004;24(8Pt2):146S-155S.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Survol

Anticoagulants pour la voie orale : L'héparine sodique peut prolonger le temps de prothrombine (mesuré en une étape). Par conséquent, lorsque l'héparine sodique est administrée de concert avec du dicoumarol ou de la warfarine sodique, il doit s'écouler au moins 5 heures après la dernière dose administrée par voie intraveineuse ou 24 heures après la dernière dose administrée par voie sous-cutanée avant le prélèvement sanguin si l'on souhaite s'assurer de la validité du temps de prothrombine obtenu.

Inhibiteurs de la fonction plaquettaire : Les médicaments tels que l'acide acétylsalicylique, le dextran, la phénylbutazone, l'ibuprofène, l'indométhacine, le dipyridamole, l'hydroxychloroquine et les autres agents qui entravent l'agrégation plaquettaire (principal mode de défense hémostatique chez les patients sous héparine) peuvent provoquer des troubles hémorragiques et doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui reçoivent de l'héparine sodique.

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau 2 sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 2. Résumé des interactions médicament-médicament avec l'héparine

Médicament	Interaction
<p>Médicaments qui accroissent les effets de l'héparine :</p> <p><u>Médicaments qui entravent l'agrégation plaquettaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dérivés salicylés à action générale - AINS, y compris le célécoxib et l'ibuprofène - Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa - Thiénopyridines - Dipyridamole - Hydroxychloroquine - Dextran <p>- <u>Antithrombine III (humaine)</u></p>	<p>Peuvent provoquer des saignements. Prolongent le temps de prothrombine (mesuré en une étape). (Il doit s'écouler au moins 5 heures après la dernière dose administrée par voie intraveineuse ou 24 heures après la dernière dose administrée par voie sous-cutanée avant le prélèvement sanguin si l'on souhaite s'assurer de la validité du temps de prothrombine obtenu).</p> <p>Accroît l'effet anticoagulant de l'héparine chez les patients atteints d'un déficit héréditaire en antithrombine III. (Pour réduire le risque d'hémorragie, il est recommandé de réduire la dose d'héparine pendant le traitement par l'ATIII [humaine].)</p>
<p>Médicaments qui réduisent les effets de l'héparine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glycosides digitaliques - Tétracycline - Nicotine - Dérivés nitrés - Antihistaminiques 	<p>Peuvent contrer partiellement l'action anticoagulante de l'héparine sodique. (Surveiller les épreuves de coagulation en conséquence.)</p>

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Tableau 3. Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire	Pertinence	Remarques
Augmentation significative des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) ou Augmentation significative des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT)	La détermination des taux d'aminotransférase est importante pour le diagnostic différentiel de l'infarctus du myocarde, des maladies du foie et des embolies pulmonaires, de sorte que les augmentations pouvant être causées par des médicaments (telle l'héparine) doivent être interprétées avec circonspection.	Hyperaminotransférasémie : Des augmentations significatives des taux d'aminotransférase ont été observées chez un pourcentage élevé de patients (et de sujets en santé) qui ont reçu de l'héparine.
Temps de prothrombine	L'héparine sodique peut prolonger le temps de prothrombine (mesuré en une étape).	En cas de traitement concomitant par l'héparine sodique et la warfarine, il doit s'écouler au moins 5 heures après la dernière dose administrée par voie intraveineuse ou 24 heures après la dernière dose administrée par voie sous-cutanée avant le prélèvement sanguin si l'on souhaite s'assurer de la validité du temps de prothrombine obtenu.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans l'administration d'agents anticoagulants et la prise en charge de patients atteints de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de coagulopathies de consommation aiguës et chroniques et d'embolie artérielle périphérique. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations diagnostiques et thérapeutiques adéquates sont facilement accessibles.

Préparation en vue de l'administration

Confirmer la sélection de la fiole appropriée d'Héparine sodique injectable, et faire en sorte de ne pas confondre la seringue avec une seringue de solution de rinçage/verrou hépariné (« catheter lock flush ») ou un autre médicament avec la mauvaise concentration (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Avant de procéder à l'administration d'un produit par voie parentérale, il faut, chaque fois que la solution et le contenant le permettent, inspecter le produit à la recherche de particules ou d'un changement de couleur. N'utiliser ce produit que si la solution est translucide et que si le contenant est intact. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.

L'Héparine sodique injectable doit être administrée par injection sous-cutanée profonde (dans la masse grasse, c'est-à-dire au-dessus de la crête iliaque ou de la couche de graisse abdominale). L'Héparine sodique injectable n'est pas destinée à l'administration intramusculaire (i.m.) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*, Irritation locale).

Pour éviter toute perte de la solution lors de l'utilisation des seringues pré-remplies, la petite bulle d'air présente dans la seringue ne doit pas être expulsée avant l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli pincé de la peau, qui devrait se tenir doucement mais fermement jusqu'à ce que l'injection ait été achevée. Le site d'injection ne doit pas être frotté. Utilisez un site différent pour chaque injection pour prévenir le développement d'hématome. Ce produit ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Épreuves de laboratoire pour la surveillance de l'efficacité et de la sécurité

Ajuster la posologie en fonction des résultats des épreuves de coagulation du patient. La posologie est considérée adéquate lorsque le temps de céphaline activée est entre 1,5 et 2 fois supérieur à la normale ou lorsque le temps de coagulation du sang entier atteint environ 2,5 à 3 fois la valeur de référence. Après les injections sous-cutanées profondes, il faut idéalement prélever les échantillons de 4 à 6 heures après les injections pour vérifier si la posologie est adéquate.

Il est recommandé de vérifier la numération plaquettaire et l'hématocrite à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement par l'Héparine sodique injectable, quelle que soit la voie d'administration utilisée.

Enfants

Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de l'héparine chez les enfants.

Personnes âgées

Des doses réduites d'héparine pourraient être indiquées chez les patients de plus de 60 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Faible-dose d'Héparine Sodique sous-cutanée

La posologie la plus utilisée a été de 5 000 unités 2 heures avant la chirurgie, et après celle-ci, de 5 000 unités toutes les 8 à 12 heures pendant 7 jours ou jusqu'à ce que le patient soit pleinement ambulatoire, selon ce qui représente la période la plus longue. Administrer l'héparine par injection sous-cutanée profonde (dans la masse grasse, c'est-à-dire au-dessus de la crête iliaque ou de la couche de graisse abdominale). Choisir un endroit différent pour chaque injection afin de prévenir la formation d'hématomes.

Conversion à la warfarine

Afin d'assurer un effet anticoagulant continu lorsque l'on passe de l'Héparine sodique injectable à la warfarine, continuer le traitement habituel par l'héparine pendant plusieurs jours, jusqu'à ce que le rapport international normalisé (temps de prothrombine) ait atteint une plage thérapeutique stable. Le traitement par l'héparine peut alors être interrompu sans réduction progressive de la dose (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Dose oubliée :

Ce produit ne doit être administré que sous la supervision de professionnels de la santé qualifiés et ayant de l'expérience dans l'administration d'agents anticoagulants, de sorte que l'oubli de doses est improbable.

SURDOSAGE

Pour connaître la marche à suivre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes : Le saignement est le principal signe du surdosage de l'héparine. Le premier signe d'une hémorragie peut être un saignement de nez, la présence de sang dans l'urine ou des selles goudronneuses. La formation rapide et facile d'ecchymoses ou de pétéchies peut précéder le saignement véritable.

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

Lorsque les circonstances cliniques (hémorragie) exigent que l'on freine l'effet de l'héparine, l'administration de sulfate de protamine (solution à 1 %) en perfusion lente neutralise l'héparine sodique. Il faut administrer **très lentement** une **quantité ne dépassant pas 50 mg** par période de 10 minutes. Chaque mg de sulfate de protamine neutralise approximativement 100 unités d'héparine USP. La quantité de protamine requise diminue avec le temps, à mesure que l'héparine est métabolisée. Pour déterminer la quantité de protamine à administrer, bien que la biotransformation de l'héparine soit complexe, on peut tenir compte d'une demi-vie d'environ 0,5 heure après l'administration intraveineuse.

L'administration de sulfate de protamine peut déclencher de graves réactions hypotensives et anaphylactoides. Comme on a signalé des réactions mortelles ressemblant souvent à l'anaphylaxie, on ne doit administrer ce médicament que lorsque l'on a sous la main les ressources nécessaires pour la réanimation du patient et le traitement du choc anaphylactique.

Pour plus d'information à ce sujet, consulter la monographie du sulfate de protamine pour injection, USP.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'héparine inhibe les réactions qui entraînent la coagulation du sang et la formation de caillots de fibrine, tant in vitro qu'in vivo. Elle agit sur divers éléments intervenant dans la cascade de coagulation normale. Lorsque l'héparine, en petite quantité, se lie à l'antithrombine III (cofacteur de l'héparine), elle peut inhiber la thrombose en inactivant le facteur X activé, empêchant ainsi la prothrombine de se convertir en thrombine. Lorsqu'une thrombose se produit, l'héparine, en plus grande quantité, peut freiner la coagulation en inactivant la thrombine, ce qui prévient la transformation du fibrinogène en fibrine. L'héparine peut également prévenir la formation d'un caillot de fibrine stable en inhibant l'activation du facteur XIII, le facteur de stabilisation de la fibrine. L'héparine n'exerce aucune activité fibrinolytique.

Pharmacodynamique

L'héparine n'a généralement aucun effet sur le temps de saignement. Les pleines doses thérapeutiques allongent le temps de coagulation, tandis que les faibles doses n'ont pas une incidence appréciable sur ce paramètre dans la plupart des cas.

Étant donné qu'elle n'exerce aucune activité fibrinolytique, l'héparine ne peut détruire les caillots existants.

Pharmacocinétique

<u>Absorption</u>	Après l'administration sous-cutanée de l'héparine, le pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures, bien que l'on observe des variations individuelles très importantes. Les tracés linéaires logarithmiques des concentrations plasmatiques d'héparine en fonction du temps sont linéaires pour une vaste gamme posologique, ce qui porte à croire en l'absence d'un processus d'ordre zéro.
<u>Distribution</u>	L'absence de lien entre la demi-vie de l'effet anticoagulant et la demi-vie de la concentration pourrait être attribuable à certains facteurs, tels que la fixation de l'héparine aux protéines.
<u>Biotransformation</u>	La biotransformation se fait dans le foie et le système réticulo-endothélial. La courbe d'élimination biphasique, qui se caractérise par une décroissance rapide de la phase alpha ($t_{1/2} = 10$ minutes) et une prolongation de la phase bêta après l'âge de 40 ans, est un signe d'absorption dans les organes.
<u>Excrétion</u>	La demi-vie plasmatique est d'environ 1,5 heure; cependant, elle augmente avec la dose, variant d'environ 1 heure, à la dose de 100 unités/kg, à environ 2,5 heures, à la dose de 400 unités/kg. La demi-vie plasmatique peut être plus longue chez les patients présentant une cirrhose ou une atteinte rénale grave. Cependant, la clairance de l'héparine peut être plus rapide en cas d'embolie pulmonaire. L'héparine n'est pas éliminée par l'hémodialyse.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : Comparativement aux patients plus jeunes, les patients de plus de 60 ans peuvent présenter des concentrations plasmatiques d'héparine et un temps de céphaline activée supérieurs après l'administration de doses similaires d'héparine.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Éviter autant que possible d'exposer le produit à la chaleur. Éviter la chaleur excessive. Garder à l'abri du gel.

Retourner le contenant et inspecter attentivement la solution sous un bon éclairage afin d'en vérifier la limpidité et de déceler toute présence de particules. Si un contenant présente un aspect suspect, ne pas l'utiliser.

On recommande de conserver le produit à la température ambiante (entre 15°C et 25°C), dans les blisters d'origine et protéger du gel.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Héparine sodique injectable, USP 5000 unités par 0,5 mL (10 000 unités par 1 mL), dose unique et sans agent de conservation est fournie dans des seringues en verre pré-remplies équipées d'une aiguille 27G de ½ pouce, adaptée pour injection sous-cutanée et avec un dispositif de sécurité de l'aiguille. Le système de fermeture se compose d'un capuchon et bouchon-piston. Les seringues sont fournies dans des blisters dans une boîte (1 seringue par blister et 10 blisters par boîte).

Ingrédients non médicamenteux :

Chaque seringue pré-remplie contient de l'eau pour injection et peut contenir de l'hydroxyde de sodium et / ou de l'acide chlorhydrique (pour ajuster le pH).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

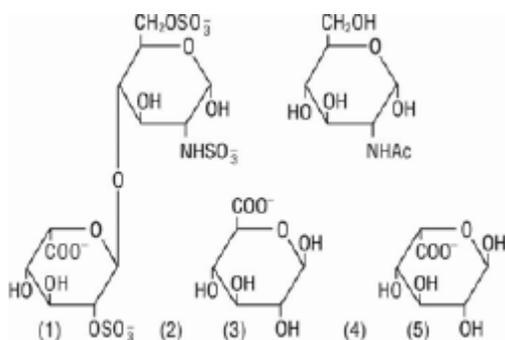
Dénomination commune: héparine sodique

Nom chimique : héparine sodique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

L'héparine forme un groupe hétérogène de mucopolysaccharides anioniques à chaîne droite, appelés glycosaminoglycanes, dotés de propriétés anticoagulantes. Bien que d'autres sucres puissent être présents, les principaux que l'on retrouve dans l'héparine sont : 1) l'acide 2-sulfate α -L-iduronique, 2) le 2-désoxy-2-sulfamino- α -D-glucose 6-sulfate, 3) l'acide β -D-glucuronique, 4) le 2-acétamido-2-désoxy- α -D-glucose, 5) l'acide α -L-iduronique. Ces sucres sont présents en quantité décroissante, habituellement selon un ordre 2) > 1) > 4) > 3) > 5), et sont reliés par des liens glucosidiques formant des polymères de tailles variées. L'héparine est fortement acide en raison de sa teneur en groupes sulfate et acide carboxylique liés de façon covalente. Dans l'héparine sodique, les protons acides des unités sulfates sont partiellement remplacés par des ions sodium.

Structure moléculaire de l'héparine sodique (unités représentatives) :



Propriétés physicochimiques : L'héparine brute est extraite de tissus intestinaux porcins provenant d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud ou d'Europe.

Description : Poudre de couleur blanche ou presque blanche

Solubilité : Très soluble dans l'eau

pH : Entre 5,5 et 8,0 pour une solution aqueuse à 1 %

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique de l'héparine dans les indications susmentionnées a été établie par de nombreuses années d'utilisation et décrite dans plusieurs études publiées et lignes directrices cliniques.

RÉFÉRENCES

1. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981, 26:115-117.
2. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, Minden JH, Hudecki SM. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973, 288:545-551.
3. Gårdlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996, 347:1357-1361.
4. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982, 96:561-565.
5. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:2994-3018.
6. Ibarra-Perez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubiate S, Arevila-Ceballos N, Fong JH, Sanchez-Martinez R, Dominguez MV, Elizalde-Gonzalez J. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988, 39:505-513.
7. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349:1569-1581.
8. Vardi M, Zittan E, Bitterman H. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Héparine sodique injectable, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de l'Héparine sodique injectable pour la vente au Canada 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 injectable. 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 injectable est indiquée pour usage sous-cutané et:

- prévenir les caillots sanguins dans les veines;
- prévenir les caillots sanguins vers les poumons;
- prévenir les complications de caillots sanguins associées au cœur;
- prévenir les caillots sanguins dans les artères.

Les effets de ce médicament

L'héparine freine les réactions qui entraînent la coagulation du sang et la formation de caillots. En présence d'un caillot, on peut administrer de plus grandes quantités d'héparine afin d'empêcher la formation d'autres caillots.

La concentration maximale d'héparine est atteinte de 2 à 4 heures après l'administration intraveineuse, bien que ce taux varie considérablement d'une personne à l'autre.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Consultez votre médecin AVANT de commencer à prendre de l'Héparine sodique injectable si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- diminution importante du nombre de plaquettes sanguines;
- hémorragie évolutive impossible à arrêter (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), sauf si cet état est dû à une coagulation intravasculaire disséminée;
- hypersensibilité ou allergie à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'une des composantes de son contenant. Pour obtenir la liste complète de ces substances, voir la rubrique **Les ingrédients non médicinaux importants**.

L'ingrédient médicinaux

Héparine sodique

Les ingrédients non médicinaux importants

L'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) et eau pour injection.

La présentation

L'Héparine sodique injectable est offerte à la concentration de 5000 unités USP par 0,5 mL, en dose unique, fournie dans des seringues en verre pré-remplies équipées d'une aiguille 27G de ½ pouce, et adaptée pour injection sous-cutanée et avec un dispositif de sécurité de l'aiguille.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des hémorragies mortelles sont survenues chez des enfants en raison d'erreurs médicales, lorsque des fioles de 1 mL d'Héparine sodique injectable ont été confondues avec des fioles de 1 mL de solution de rinçage/verrou hépariné (« catheter lock flush »).

Héparine sodique injectable USP, 5000 unités USP/0,5 ml, seringue pré-remplie ne doit pas être administrée aux enfants car elle ne permet pas un ajustement de la dose et la dose prévue est beaucoup plus élevée que la dose recommandée basée sur l'expérience clinique.

Une hémorragie peut survenir n'importe où dans l'organisme chez les patients qui reçoivent de l'héparine.

Une augmentation de la résistance à l'héparine est un phénomène fréquent dans les cas de fièvre, de caillot sanguin, d'inflammation d'une veine associée à un caillot sanguin, d'infection pouvant donner lieu à la formation d'un caillot sanguin, de crise cardiaque ou de cancer, de même que chez les patients qui ont subi une chirurgie.

Il faut utiliser l'héparine sodique avec une extrême prudence en présence d'un risque élevé d'hémorragie, notamment dans les cas suivants :

- infections du cœur et des valvules cardiaques; hypertension grave;
- pendant et immédiatement après a) une ponction lombaire ou une rachianesthésie ou b) une intervention chirurgicale importante, particulièrement au niveau du cerveau, de la moelle épinière ou des yeux;
- affections associées à une tendance accrue aux hémorragies, telles que l'hémophilie, la thrombocytopénie (nombre insuffisant de plaquettes) et certains purpuras vasculaires;
- ulcères d'estomac et drainage par sonde continu de l'estomac ou de l'intestin grêle;
- menstruation, maladie du foie avec trouble de la coagulation.

L'administration d'une quantité excessive de solutions exemptes de potassium peut entraîner une diminution importante du taux de potassium dans le sang.

L'héparine n'est pas destinée à l'administration intramusculaire.

Si vous avez une réaction allergique à ce médicament, cessez de le prendre et consultez votre médecin.

Il faut mesurer régulièrement le nombre de plaquettes dans le sang.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose habituelle

Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans l'administration d'agents anticoagulants et la prise en charge de patients atteints de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de coagulopathies de consommation aiguës et chroniques et d'embolie artérielle périphérique. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations diagnostiques et thérapeutiques adéquates sont facilement accessibles.

Instructions pour les professionnels de la santé pour l'utilisation d'un dispositif de sécurité de l'aiguille :

Important : Ne pas retirer le capuchon de protection de l'aiguille avant d'éloigner le dispositif de sécurité du capuchon de protection de l'aiguille.



1) Premièrement, éloignez le dispositif de sécurité du capuchon de protection de l'aiguille jusqu'à ce que celui-ci soit à environ 90 degrés du capuchon de protection de l'aiguille.
2) Retirez le capuchon de protection de l'aiguille.



Effectuez l'injection sous-cutanée telle que prescrite.

Important : Ne pas utiliser vos doigts pour sécuriser l'aiguille dans le dispositif de sécurité.



Sécurisez l'aiguille en plaçant le dispositif de sécurité contre une surface dure, stable, en tenant la seringue d'une seule main afin que l'aiguille pénètre dans le dispositif de sécurité. Ensuite, appuyez vers le bas sur la seringue.



Pliez l'aiguille dans le dispositif de sécurité à environ 90 degrés jusqu'à ce que l'aiguille émette un clic audible dans le dispositif de sécurité.



Jetez la seringue dans le contenant pour objets pointus le plus proche.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1 866-678-6789, ou
- par la poste au :

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

ENTREPOSAGE

On recommande de conserver le produit à la température ambiante (entre 15°C et 25°C), dans les blisters d'origine et protéger du gel. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le fabricant, Sterinova Inc., au 1-844-329-2939 ou par courriel à : medinfo@sterinova.com.

Ce dépliant a été préparé par : Sterinova Inc., St-Hyacinthe, QC, J2S 0J9

Dernière mise à jour : 09 Mai 2019