

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HÉPARINE SODIQUE INJECTABLE, USP

Produit destiné à la voie intraveineuse ou à la voie sous-cutanée

10 000 unités USP par mL

Anticoagulant

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de l'approbation initiale :
1^{er} novembre 2012

Date de révision :
9 janvier 2020

N° de contrôle : 228415

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.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
STABILITÉ ET CONSERVATION	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES.....	23
RÉFÉRENCES.....	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

HÉPARINE SODIQUE INJECTABLE, USP

10 000 unités USP par mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Excipients d'importance clinique
Perfusion intraveineuse, injection intermittente par voie intraveineuse ou injection sous-cutanée profonde	Solution 10 000 unités/mL	Agent de conservation : alcool benzylique (9,45 mg/mL)

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- prophylaxie et traitement de la thrombose veineuse et de sa dissémination;
- prophylaxie et traitement de l'embolie pulmonaire;
- prophylaxie et traitement des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire;
- prévention de la coagulation chez les patients qui subissent une intervention artérielle ou cardiaque;
- prophylaxie et traitement de l'embolie artérielle périphérique;
- comme anticoagulant lors de transfusions sanguines, de recours à la circulation extracorporelle et à la dialyse;
- diagnostic et traitement des coagulopathies de consommation aiguës et chroniques (coagulation intravasculaire disséminée).

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. Les recommandations relatives à la posologie chez les enfants sont fondées sur l'expérience clinique (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

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

- patients atteints de thrombocytopénie sévère ou qui ont des antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et de thrombocytopénie induite par l'héparine avec thrombose (TIHT) ou des antécédents de thrombocytopénie liée au pentosane polysulfate;
- 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.

L'Héparine sodique injectable ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés ni chez les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance, car la préparation contient de l'alcool benzylique (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 fioles contenant différentes concentrations d'héparine, y compris des fioles contenant une solution très concentrée de 10 000 unités dans 1 mL. 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. Avant d'administrer de l'Héparine sodique injectable, examiner attentivement toutes les fioles pour s'assurer d'avoir choisi le produit approprié.

Généralités

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

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 inexplicquée de l'hématocrite ou de la tension artérielle, ou tout autre symptôme inexplicqué.

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 sévère.
- **Chirurgie** : Pendant et immédiatement après a) une ponction lombaire, ou une anesthésie épidurale ou spinale, 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 thrombocytopénie 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 sévère, 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/mm³ 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; elle peut apparaître de 4 à 21 jours après le début du traitement ou même avant en présence d'antécédents de thrombocytopénie induite par 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/mm³) 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/mm³ et que les résultats du test des anticorps anti-plaquettes in vitro sont positifs ou inconnus en présence d'héparine 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.

Anesthésie épidurale ou spinale : Chez les patients ayant subi une anesthésie épidurale ou spinale, ou une ponction lombaire, l'utilisation prophylactique d'héparine a été associée à des hématomes épiduraux ou spinaux pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente. Le risque est accru par l'emploi de cathéters épiduraux ou spinaux destinés à l'administration de l'anesthésie, par l'emploi concomitant de médicaments ayant un effet sur l'hémostase, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antiplaquettaires, ainsi que par des ponctions traumatiques ou répétées.

Hyperkaliémie

L'héparine peut inhiber la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, ce qui peut entraîner une hyperkaliémie, surtout chez les patients exposés à un risque d'hyperkaliémie comme les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, ou ceux prenant des médicaments qui peuvent augmenter les taux plasmatiques de potassium comme les inhibiteurs

de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le risque d'hyperkaliémie semble augmenter avec la durée du traitement, mais cette anomalie est habituellement réversible à l'arrêt du traitement par l'héparine.

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.

Toxicité de l'alcool benzylique

L'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement », et à la mort chez des enfants. Le « syndrome de halètement » (caractérisé par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, une respiration haletante et des concentrations élevées d'alcool benzylique et de métabolites de ce dernier dans le sang et l'urine) a été associé à l'administration de doses d'alcool benzylique > 99 mg/kg/jour à des nouveau-nés et à des nourrissons de faible poids à la naissance. Ce syndrome peut aussi se manifester par une détérioration progressive de l'état neurologique, des convulsions, une hémorragie intracrânienne, des anomalies hématologiques, des ruptures de l'épiderme, une insuffisance hépatique ou rénale, une hypotension, une bradycardie et un collapsus cardiovasculaire.

Bien que les doses thérapeutiques habituelles de ce produit contiennent une quantité d'alcool benzylique considérablement inférieure à celle ayant été signalée en association avec le « syndrome de halètement », la quantité minimale d'alcool benzylique pouvant donner lieu à des manifestations de toxicité est inconnue. Les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité. Le risque de toxicité associée à l'alcool benzylique dépend de la quantité administrée et de la capacité du foie et des reins à détoxifier la substance. Tout professionnel de la santé qui administre ce produit en concomitance avec d'autres médicaments qui contiennent de l'alcool benzylique doit tenir compte de l'apport quotidien global d'alcool benzylique provenant de toutes ces sources.

Carcinogène et mutagène

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 :

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

D'après les études réalisées chez les humains et les animaux, l'héparine sodique ne traverserait pas la barrière placentaire; néanmoins, elle ne doit être utilisée pendant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque auquel elle pourrait exposer le fœtus. Le cas échéant, elle doit être administrée avec prudence durant la grossesse, notamment pendant le dernier trimestre, et son administration doit cesser un ou deux jours avant la date de l'accouchement à cause du risque d'hémorragie fœto-maternelle.

L'utilisation d'héparine pendant la grossesse a été associée à des effets indésirables, y compris le décès périnatal et la prématurité.

L'utilisation à long terme de doses thérapeutiques d'héparine durant la grossesse peut augmenter le risque d'ostéoporose et de fractures vertébrales.

L'Héparine sodique injectable renferme de l'alcool benzylique à titre d'agent de conservation. Il n'existe aucun cas connu d'issue défavorable associée à l'exposition du fœtus à l'agent de conservation (alcool benzylique) lorsque le médicament a été administré à la mère; toutefois, il importe d'administrer avec prudence tout produit qui contient de l'alcool benzylique à une femme enceinte, car il est vraisemblable que ce dernier, vu la petite taille de la molécule, traverse la barrière placentaire tout aussi facilement que la barrière hémato-encéphalique, atteignant ainsi les tissus fœtaux immatures.

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'organogenèse. Le nombre de résorptions précoces s'est accru chez les deux espèces. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé.

Femmes qui allaitent :

En raison de sa masse moléculaire élevée, 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. L'Héparine sodique injectable renferme de l'alcool benzylique à titre d'agent de conservation. Or, l'alcool benzylique présent dans le sérum de la mère pourrait passer dans le lait maternel et être absorbé par la voie orale par le nourrisson. La prudence est donc de mise lorsque l'Héparine sodique injectable est administrée à une femme qui allaite.

Nouveau-nés, nourrissons prématurés et nourrissons de faible poids à la naissance :

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 ») (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ne pas utiliser l'Héparine sodique injectable chez les nouveau-nés ni chez les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance, car la préparation contient de l'alcool benzylique.

Enfants (< 16 ans) :

Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de l'héparine chez les enfants. Les recommandations relatives à la posologie sont fondées 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).

Utilisé comme agent de conservation, l'alcool benzylique a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement », et à la mort chez des enfants de moins de 3 ans (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité de l'alcool benzylique).

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 *et* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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.

Précautions pour l'injection intraveineuse

L'administration de solutions par voie intraveineuse peut causer une surcharge liquidienne et/ou de soluté, et conséquemment, une dilution des électrolytes sériques, une hyperhydratation, une

congestion générale ou un œdème pulmonaire. Le risque d'hyperhydratation est inversement proportionnel à la concentration des électrolytes. Le risque de surcharge de soluté et d'œdème périphérique et pulmonaire résultant de la congestion qui s'ensuit est directement proportionnel à la concentration des électrolytes.

L'administration d'une quantité excessive de solutions exemptes de potassium peut entraîner une hypokaliémie importante.

Ces solutions sont destinées à l'administration intraveineuse au moyen d'un équipement stérile. Il est recommandé de remplacer au moins une fois toutes les 24 heures toute solution d'héparine inutilisée, de même que le dispositif d'administration intraveineuse connexe.

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
- d. Hématome épidural ou spinal

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 sévères 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 thrombocytopénie 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.

Des cas d'hyperkaliémie ont aussi été signalés.

Les réactions pouvant survenir en lien avec la solution ou la technique d'administration sont les réactions fébriles, l'infection du point d'injection, la thrombose veineuse ou la phlébite se propageant à partir du point d'injection, l'extravasation et l'hypervolémie.

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.

L'administration concomitante d'agents thrombolytiques comme l'altéplase ou la streptokinase peut augmenter le risque d'hémorragie.

L'utilisation concomitante de certains produits de contraste peut également influencer sur le processus de coagulation et augmenter le risque d'hémorragie.

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
Médicaments qui accroissent les effets de l'héparine : <u>Médicaments qui entravent l'agrégation plaquettaire</u> : - Dérivés salicylés à action générale - AINS, y compris le célécoxib et l'ibuprofène - Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa - Thiénopyridines - Dipyridamole - Hydroxychloroquine - Dextran - <u>Antithrombine III (humaine)</u>	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.) 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].)
Médicaments qui réduisent les effets de l'héparine : - Glycosides digitaliques - Tétracycline - Nicotine - Dérivés nitrés - Antihistaminiques	Peuvent contrer partiellement l'action anticoagulante de l'héparine sodique. (Surveiller les épreuves de coagulation en conséquence.)

Effet de l'héparine sur d'autres médicaments

L'héparine peut accentuer l'effet des antidiabétiques oraux comme les sulfonylurées, des benzodiazépines (chlordiazépoxyde, diazépam, oxazépam) et du propranolol.

Interactions médicament-aliment

Les personnes ayant l'habitude de consommer de l'alcool de façon excessive s'exposent à un risque accru d'hémorragie majeure associée à l'héparine comparativement à celles qui en consomment de façon modérée ou qui n'en consomment pas du tout.

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 notables 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 fiole de 1 mL avec une fiole de solution de rinçage/verrou hépariné (« catheter lock flush ») ou une autre fiole de 1 mL de 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 et les sceaux sont intacts. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.

Lorsque l'Héparine sodique injectable est ajoutée à une solution pour la perfusion intraveineuse continue, retourner le contenant au moins six fois afin de garantir un mélange adéquat et d'éviter une mauvaise répartition de l'héparine dans la solution. La durée totale de conservation de la solution préparée pour la perfusion ne doit pas dépasser 4 heures à la température ambiante, ou 24 heures si la solution est conservée à une température de 2 à 8 °C. La solution d'héparine sodique est incompatible avec certaines substances en solution (p. ex. : altéplase, sulfate d'amikacine, bésylate d'atracurium, ciprofloxacine, cytarabine, daunorubicine, dropéridol, lactobionate d'érythromycine, sulfate de gentamicine, idarubicine, sulfate de kakamycine,

chlorhydrate de mitoxantrone, sulfate de polymyxine B, chlorhydrate de prométhazine, sulfate de streptomycine, sulfate de tobramycine).

L'Héparine sodique injectable peut être administrée par injection intermittente par voie intraveineuse, perfusion intraveineuse ou 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).

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. Lors de la mise en route du traitement par l'Héparine sodique injectable au moyen d'une perfusion intraveineuse continue, déterminer les paramètres de coagulation initiaux (temps de céphaline activée, rapport international normalisé, numération plaquettaire) et continuer de surveiller le temps de céphaline activée toutes les 4 heures environ, et à intervalles appropriés par la suite. Lorsque le médicament est administré par injection intraveineuse intermittente, effectuer des épreuves de coagulation avant chaque injection au début du traitement, et à intervalles appropriés par la suite. 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.

Effet anticoagulant du traitement par l'héparine à pleine dose

Les recommandations posologiques figurant au tableau 4 sont fondées sur l'expérience clinique. Bien que la posologie doive être ajustée pour chaque patient en fonction des résultats des épreuves de laboratoire appropriées, les schémas posologiques qui suivent peuvent servir de ligne directrice :

Tableau 4. Schéma posologique recommandé chez l'adulte pour le traitement par l'héparine à pleine dose pour l'obtention d'un effet anticoagulant thérapeutique

MODE D'ADMINISTRATION	FRÉQUENCE	DOSE RECOMMANDÉE*
Injection sous-cutanée profonde Choisir un endroit différent pour chaque injection afin de prévenir la formation d'hématomes	Dose initiale	333 unités/kg s.c.
	Toutes les 12 heures	250 unités/kg s.c.
Injection intermittente par voie intraveineuse	Dose initiale	10 000 unités, soit non diluées, soit dans 50 à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP
	Toutes les 4 à 6 heures	De 5 000 à 10 000 unités, soit non diluées, soit dans 50 à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP
Perfusion intraveineuse continue	Dose initiale	5 000 unités par injection i.v.
	Continue	De 20 000 à 40 000 unités par 24 heures dans 1 000 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP ou de dextrose à 5 % pour perfusion

* Pour un patient de 68 kg (150 lb)

Enfants

Ne pas utiliser l'Héparine sodique injectable chez les nouveau-nés ni chez les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance. L'agent de conservation (alcool benzylique) peut causer des effets indésirables graves et la mort lorsqu'il est administré par voie intraveineuse à des nouveau-nés ou à des nourrissons.

Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur l'emploi de l'héparine chez les enfants. Les recommandations relatives à la posologie sont fondées sur l'expérience clinique. En général, les schémas posologiques qui suivent peuvent servir de ligne directrice chez les enfants :

Dose initiale : De 75 à 100 unités/kg (en bolus i.v. sur 10 minutes).

Dose d'entretien : **Nourrissons** : de 25 à 30 unités/kg/heure.

Les nourrissons de moins de 2 mois ont besoin de la dose la plus élevée (moyenne de 28 unités/kg/heure).

Enfants de plus d'un an : de 18 à 20 unités/kg/heure.

Les enfants plus âgés peuvent avoir besoin de moins d'héparine, comme on procède pour la posologie ajustée en fonction du poids chez l'adulte.

Surveillance : Ajuster la posologie de l'héparine de manière à maintenir le temps de céphaline activée entre 60 et 85 secondes, en tenant compte que cette valeur représente un taux d'anti-facteur Xa de 0,35 à 0,70.

Personnes âgées

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

Chirurgie cardiovasculaire

Les patients sous perfusion générale pour une opération à cœur ouvert devraient recevoir une dose initiale d'au moins 150 unités d'héparine sodique par kilogramme. Il est fréquent qu'une dose de 300 unités par kilogramme soit utilisée pour les interventions dont la durée prévue est de moins de 60 minutes, ou de 400 unités par kilogramme si la durée prévue est supérieure à 60 minutes.

Traitement prophylactique à faible dose de la thromboembolie postopératoire

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) au moyen d'une aiguille fine (calibre 25 à 26) afin de réduire le traumatisme tissulaire au minimum.

Transfusions sanguines

On ajoute généralement de 400 à 600 unités pour 100 mL de sang complet pour prévenir la coagulation. On procède habituellement comme suit : 7 500 unités d'héparine sodique USP sont ajoutées à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (ou 75 000 unités USP pour 1 000 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP), puis la solution est mélangée; de cette solution stérile, de 6 à 8 mL sont ajoutés par 100 mL de sang complet.

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*).

Conversion au dabigatran

Chez les patients qui reçoivent de l'héparine par voie intraveineuse, cesser la perfusion intraveineuse d'héparine sodique immédiatement après l'administration de la première dose de dabigatran par voie orale (PRADAXA®); ou si l'héparine sodique est administrée par injection intermittente par voie intraveineuse, administrer la première dose de dabigatran par voie orale entre 0 et 2 heures avant l'heure à laquelle la prochaine dose d'héparine aurait dû être administrée.

Dialyse en circuit extracorporel

Suivre à la lettre les directives du fabricant de l'équipement. En l'absence de recommandations précises du fabricant, on suggère l'administration d'une dose de 25 à 30 unités/kg, suivie d'un débit de perfusion de 1 500 à 2 000 unités/heure, selon les données pharmacodynamiques obtenues chez le patient.

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 des réactions hypotensives et anaphylactoïdes sévères. 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 sévère. 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 20 et 25 °C), dans les fioles d'origine.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'Héparine sodique injectable est offerte dans une fiole transparente de type 1, avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et opercule de couleur différente pour chaque concentration, afin de réduire le risque d'erreur posologique.

L'Héparine sodique injectable, USP est offerte dans les concentrations suivantes :

- 10 000 unités par mL : avec agent de conservation; 10 000 unités en fiole de 2 mL (1 mL de produit fini); offert en boîtes de 25 fioles (doses multiples)

Ingrédients non médicamenteux :

Les fioles de 10 000 unités/mL renferment de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), de l'eau pour injection et de l'alcool benzylique à titre d'agent de conservation (9,45 mg/mL).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

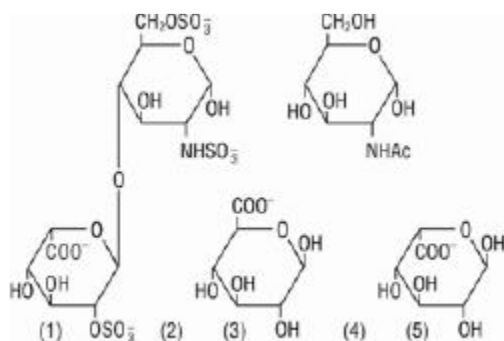
Dénomination commune : héparine sodique

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 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-Zubiarte 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 :

- empêcher la coagulation du sang dans le cadre de nombreuses interventions chirurgicales et non chirurgicales;
- prévenir et arrêter le déplacement de caillots sanguins dans les veines;
- prévenir et arrêter le déplacement de caillots sanguins vers les poumons;
- traiter certains troubles de la coagulation sanguine;
- prévenir la coagulation sanguine lors d'une chirurgie;
- prévenir et traiter 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 sévère 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**.

Cette préparation d'Héparine sodique injectable contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être administrée aux nouveau-nés ni aux nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance.

L'ingrédient médicinal

Héparine sodique

Les ingrédients non médicinaux importants

Chlorure de sodium

Alcool benzylique en tant qu'agent de conservation

La présentation

L'Héparine sodique injectable est offerte dans les concentrations suivantes :

- 10 000 unités par mL : 10 000 unités en fiole de 2 mL (1 mL de produit fini) avec agent de conservation.

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 »).

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 sévère;
- pendant et immédiatement après a) une ponction lombaire, ou une anesthésie épidurale ou spinale, 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'héparine sodique doit être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent un risque d'hyperkaliémie.

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.

Cette préparation d'Héparine sodique injectable contient de l'alcool benzylique et doit être administrée avec prudence aux femmes enceintes ou qui allaitent.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent intensifier l'effet anticoagulant (éclaircissement du sang) de l'Héparine sodique injectable. Il importe donc d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez actuellement, notamment :

- les autres médicaments ayant pour effet de réduire la coagulation sanguine, par exemple la warfarine, le dextran, l'altéplase ou la streptokinase;
- l'acide acétylsalicylique (aspirine);
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), que l'on utilise pour traiter la douleur et/ou l'inflammation musculaire ou articulaire (comme l'ibuprofène, le célécoxib ou l'indométhacine);
- l'hydroxychloroquine, que l'on utilise dans le traitement du paludisme.

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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- irritation au point d'injection;
- douleur légère au point d'injection;
- formation d'une ecchymose (un bleu) au point d'injection;
- frissons;
- fièvre;
- éruption cutanée;
- asthme;
- écoulement nasal;
- larmolement;
- maux de tête;
- nausées;
- vomissements.

Si ces symptômes deviennent incommodants, communiquez avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Hémorragie (saignement)			√
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang)			√
Ostéoporose après un traitement de longue durée		√	
RARE Réactions allergiques			√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'Héparine sodique injectable, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

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.sante.canada.gc.ca/me deffet

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 1908C

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.sante.canada.gc.ca/me deffet.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, au www.pfizer.ca, ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 9 janvier 2020