Heparine Leo

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Heparine LEO 100 U.I./ml, solution injectable
Heparine LEO 5.000 U.I./ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Heparine LEO 100 U.I./ml, solution injectable:
chaque flacon contient 1.000 U.I. héparine sodique

Heparine LEO 5.000 U.I./ml, solution injectable:
chaque flacon contient 25.000 U.I. héparine sodique

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Heparine LEO 100 U.I./ml, solution injectable. Substance liquide claire, incolore à couleur paille.

Heparine LEO 5.000 U.I./ml, solution injectable. Substance liquide claire, incolore à couleur paille.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Héparinothérapie à haute dose :
- Thrombose veineuse profonde
- Embolie pulmonaire

Héparinothérapie à faible dose :
- Prévention des thromboses veineuses profondes post-opératoires
- Traitement de la coagulation intra-vasculaire disséminée
- Circulation extra-corporelle en chirurgie cardiaque
- Dialyse extra-corporelle
- Anticoagulation in vitro
- Préserver les canules et cathéters intraveineux entrants

4.2 Posologie et mode d'administration

L'héparine 5.000 U.I./ml doit être injectée par voie I.V.
Les solutions d'héparine ne doivent pas être administrées par voie intramusculaire à cause de la fréquence des effets secondaires locaux (douleur, irritation, hématomes aux points d'injection).

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

Les exigences posologiques de l'héparinothérapie à dose élevée sont sujettes à des variations interindividuelles et le dosage devra être soigneusement individualisé en se basant sur le poids corporel, l'examen clinique et les tests de laboratoire afin d'obtenir un effet thérapeutique optimal sans encourir de risques hémorragiques.
Le temps de thromboplastine partiel activé (APTT) est le test de laboratoire le plus communément utilisé afin de suivre l'héparinothérapie à dose élevée.
Le temps de coagulation activé (ACT) peut également être utilisé et est particulièrement pratique pour surveiller l'activité d'anticoagulation chez les patients subissant une circulation extra-corporelle étant donné le fait que ce test peut être effectué au lit du patient.
La valeur thérapeutique visée du APTT en cas d'héparinothérapie à dose élevée est comprise entre 1,5 et 2,5 fois la valeur de contrôle.
La valeur thérapeutique visée de l'ACT est de 2 à 3 fois la valeur de contrôle.

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

En cas d'injection I.V. discontinue, les tests de coagulation devront être effectués avant le début de la thérapie, avant d'administrer chaque dose subséquente au début du traitement pendant ± 2 jours et ensuite journellement. La surveillance des tests de coagulation n'est pas utile en cas d'administration d'héparinothérapie à faible dose, les paramètres de la coagulation n'étant généralement pas affectés.

A. Héparinothérapie à forte dose

Administration par perfusion I.V. continue
Une injection de 5.000 U.I. par voie I.V., suivie d'une perfusion continue de 20.000 à 40.000 U.I. diluées dans un litre de soluté physiologique, administrée en 24 heures.

Injection I.V. discontinue
Dose usuelle initiale 10.000 U.I., par voie I.V. suivie de 5.000 à 10.000 U.I. toutes les 4 à 6 heures. Les injections I.V. peuvent être administrées non diluées ou diluées dans 50 à 100 ml de soluté physiologique.

Chez l'enfant :
Administrée par perfusion intraveineuse continue, la dose initiale préconisée est de 50 U.I.
par kg suivie d'une perfusion de 100 U.I. par kg toutes les 4 heures.
Alternativement, on peut administrer 20.000 U.I. par m2 de surface corporelle en perfusion
continue toutes les 24 heures.

L'héparinothérapie à doses élevées est généralement administrée pendant 7 à 8 jours en cas de thrombose veineuse profonde ainsi que pour la prévention de thrombo-embolies lors d'immobilisation.
Un dérivé coumarinique est généralement administré pour prendre le relais de l'héparinothérapie à doses élevées. L'administration concomitante des deux substances est nécessaire jusqu'à ce qu'une réponse satisfaisante aux dérivés coumariniques soit obtenue (prolongation du temps de prothrombine (PTT)).

B. Héparinothérapie à faible dose

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

Circulation extra-corporelle en chirurgie cardiaque : la dose initiale d'héparine recommandée pour des adultes est égale ou supérieure à 150 U.I. par kg. Une dose de 300 U.I. par kg est fréquemment administrée pour des interventions estimées à moins d'une heure, et 400 U.I. par kg pour des interventions estimées à plus d'une heure.

Dialyse extra-corporelle : les instructions d'emploi du fabricant de l'équipement devront être soigneusement suivies.

Anticoagulation in vitro
a. Dans les transfusions sanguines, 7.500 U.I. d'héparine sont habituellement ajoutées à 100 ml d'une solution à 0,9 % de chlorure de sodium et 6 à 8 ml de cette solution sont ajoutés à 100 ml de sang.
b. Pour les prises de sang, 70 à 150 U.I. sont ajoutés à 10 à 20 ml de sang total.

Préserver les canules et cathéters intraveineux entrants :
En utilisation de routine, 1 à 2 ml de solution Heparine 100 U.I./ml sera administré dans la canule
ou le cathéter à raison de 2 à 3 fois par jour.

4.3 Contre-indications

• Hypersensibilité à l'héparine ou à l'un des excipients.
• Heparine induit thrombocytopénie
• Diathèse hémorragique (à l'exception des hémorragies accompagnant les coagulopathies de consommation)
• Hypertension grave non-controlée
• Ulcère et tumeur ulcérée du tractus digestif.
• Endocardite bactérienne aiguë ou subaiguë.
• Intervention chirurgicale (ou blessures) du système nerveux central, de l'œil et les oreilles.
• Hémorragie cérébrale et rétinienne.
• Menace d'avortement.
• Rétinopathie diabétique
• Insuffisance rénale ou hépatique grave
• Tuberculose active
• Ethylisme chronique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans les traitements à l'héparine, une bonne relation de confiance avec le patient est requise en particulier pour les patients éthyliques, insuffisants rénaux et hépatiques et hypertension.
Au cas où une hypersensibilité à l'héparine est suspectée, il est souhaitable d'administrer une petite dose-test avant de commencer le traitement.
Le risque hémorragique est augmenté en cas d'administration simultanée d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (acide acétylsalicylique, dipirydamole, AINS,...), augmentation de la perméabilité capillaire, présence de lésions ulcérées du tube digestif, pathologies sanguines pouvant entraîner des hémorragies (hémophilie, thrombocytopénie, certaines formes de purpura), menstruations, insuffisance rénale ou hépatique, hypertension, cathéter à demeure. Si une hémorragie se produit, l'administration d'héparine sera arrêtée immédiatement. En cas d'hémorragie grave, voir rubrique 4.9.

Si des signes ou des symptômes d'hémorragie surrénale aiguë et d'insuffisance surrénalienne se produisent, les concentrations plasmatiques de cortisol devront être déterminées et si nécessaire, un traitement immédiat comprenant l'administration par voie intraveineuse de corticostéroïdes sera initié après discontinuation de l'héparine-thérapie.

L'héparine peut provoquer une thrombocytopénie par le biais d'un effet direct (type I) ou par le biais d'un effet immunologique responsable de la production d'anticorps qui provoquent l'agrégation plaquettaire (type II). Un traitement d'héparine peut donc aggraver une maladie existante en raison de l'augmentation de l'agrégation plaquettaire ou du risque de thrombose qui y sont liés. Ce phénomène est réversible à l'arrêt du médicament. La thrombocytopénie de type I est une diminution aiguë, généralement légère du nombre des plaquettes qui survient dans les 1 à 4 jours suivant l'instauration du traitement. Le type II est une forme plus grave qui survient le plus généralement après 7 à 11 jours de traitement d'héparine.
Chez les patients qui ont déjà été traités avec de l'héparine, ces phénomènes peuvent survenir plus rapidement. Les plaquettes sont donc comptées avant le début du traitement d'héparine, et ensuite deux fois par semaine pendant toute la durée du traitement.
Chez les patients qui développent une thrombocytopénie, l'utilisation d'héparine doit être arrêtée immédiatement.

La prudence s'impose avant et pendant une intervention chirurgicale.

En raison du risque accru d'hémorragie il faut être prudent dans l'administration de doses prophylactiques d'héparine aux patients présentant des plaies ou qui subissent une intervention chirurgicale à la colonne vertébrale, au système nerveux central, aux yeux ou aux oreilles.

Les patients qui reçoivent en même temps de l'héparine et une anesthésie rachidienne ou épidurale doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes de troubles neurologiques.

Etant donné le risque accru d'hémorragie, il faut être prudent en cas d'injection intramusculaire, de ponction lombaire ou d'autres interventions similaires concomitantes.

Etant donné le risque accru d'hématome, l'héparine ne peut pas être administrée par voie intramusculaire.

Les héparines peuvent inhiber la sécrétion d'aldostérone par la surrénale. Cela peut mener à une hyperkaliémie, surtout chez les patients qui souffrent de diabète sucré, d'insuffisance rénale chronique, d'acidose métabolique sous-jacente, chez ceux qui ont déjà une kaliémie élevée et chez ceux qui prennent des médicaments d'épargne potassique. Le risque d'hyperkaliémie semble augmenter avec la durée du traitement mais s'avère le plus souvent réversible. Chez les patients à risque, la quantité de potassium plasmatique doit être mesurée avant d'entamer le traitement d'héparine. Ensuite, le patient doit être régulièrement contrôlé, et ceci plus particulièrement quand le traitement dure plus de 7 jours environ.

De manière générale, ne pas administrer de médicaments qui agissent sur la fonction plaquettaire ou sur la coagulation et d'héparine en même temps, voir rubrique 4.5.

Certaines formes d'héparine contiennent comme conservateur de l'alcool benzylique. Il est recommandé ne de pas l'administrer sous ces formes aux femmes enceintes ou aux nouveau-nés ni, plus spécialement encore, aux prématurés immatures.

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

En raison de l'accroissement du risque hémorragique, il y a lieu d'éviter l'administration concomitante de substances qui peuvent provoquer des ulcérations du tube digestif tels que les AINS y compris les salicylés et les dérivés pyrazolés.
La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'anti-agrégants plaquettaires tels que les salicylés, le dipyridamole, les expanseurs plasmatiques tels que le dextran.
L'usage concomittant d'agents thrombolytiques doit être évité en raison du risque accru d'hémorragies. Un traitement à l'héparine ne doit être initié après l'administration de streptokinase ou d'urokinase que lorsque le temps de prothrombine est revenu à une valeur inférieure au double de la valeur normale.

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

Interférence avec les tests de laboratoire
L'héparinothérapie à dose élevée prolonge le PTT, en cas d'administration d'anti-coagulants oraux, ce paramètre devra être déterminé au minimum 4 à 6 heures après l'administration d'une dose intraveineuse ou 12 à 24 heures après l'administration par voie sous-cutanée.
En cas d'administration par perfusion i.v. continue, les valeurs du PTT ne semblent pas affectées et des échantillons sanguins peuvent être prélevés à tout moment en cours de perfusion.
L'héparine peut interférer avec les déterminations de la brome-sulfonephtaléine.
L'héparine interfère avec la détermination de la thyroxine sérique par la méthode de liaison protéique compétitive. Le RIA et le PBI ne sont pas affectés par l'héparine.

Si l'héparine est utilisée comme anticoagulant in vitro, la détermination des leucocytes devra être faite dans les 2 heures après l'addition d'héparine.
Ne pas utiliser de sang hépariné pour la détermination de la vitesse de sédimentation, le comptage des plaquettes ou les tests de fragilité des érythrocytes ainsi que la détermination du complément ou des iso-agglutinines.

Lors d'une intervention chirurgicale, on n'administrera pas d'aspirine ou d'autres médicaments qui influencent l'agrégation des plaquettes pendant 5 jours avant l'opération.
Une coumarinothérapie ne peut être instituée pendant l'opération.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse
L'effet hémorragique connu de l'héparine impose d'être prudent lors de son utilisation pendant la grossesse uniquement prévue si le médecin estime que ses avantages thérapeutiques dépassent les risques potentiels.
La prudence est surtout de mise en cas d'hémorragie utéroplacentaire, et ceci plus spécialement encore au moment de l'accouchement. Si une anesthésie épidurale est envisagée, il faut arrêter l'héparine dès que la situation le permet.
L'héparine ne traverse pas la barrière placentaire et peut être administrée jusqu'à 12 heures avant l'accouchement.

Allaitement: L'héparine n'est pas distribuée dans le lait maternel.

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

Ce produit est considéré sûr et est considéré comme improbable vu la nature du médicament.

4.8 Effets indésirables

Très fréquent >1/10
Fréquent >1/100 en <1/10
Peu fréquent >1/1.000 en <1/100
Rare >1/10.000 en <1/1.000
Très rare <1/10.000

Les effets indésirables les plus fréquents sont les hémorragies, une hausse réversible des enzymes hépatiques, une thrombocytopénie réversible et diverses réactions cutanées.
Des réactions allergiques, nécrose de la peau et priapisme ont été rapportés.

Basé sur des données post-marketing, la fréquence de rapportage total des effets indésirables est très rare, étant environ 4 sur 100.000 traitements/applications prophilactique.

• **Désordres des systèmes sanguin et lymphatique**
Fréquent : Thrombocytopénie type I

L'héparine peut provoquer une thrombocytopénie (thrombopénie légère et transitoire, ou très rarement une thombopénie sévère et très dangereuse) par son effet direct ou par un effet immunologique indirect responsable de la production anticorps qui provoquent l'agrégation plaquettaire, voir rubrique 4.4. Cet effet est réversible à l'arrêt du médicament .

• **Troubles du système immunitaire**
Rare : Réactions allergiques (erythème, asthme bronchique, fièvre).
Très rare : réactions anaphylactique (choc)

• **Affections des vaisseaux sanguins**
Fréquent : Hémorragies
Complications hémorragiques, avec influence possible sur les organes, peuvent survenir et surtout lors de l'administration de fortes doses. Des hémorragies peuvent survenir sous forme d'hématuries et hématomes sous-cutanés. En applicant des doses normales (Héparinothérapie à faible dose) les risques sont limités. Quelque fois des spasmes vasculaires ont été rapportés.

• **Troubles hépatiques et biliaires**
Fréquent : Elévation des transaminases, gamma-GT, LDH et lipases.
Celles-ci sont en général réversibles à l'arrêt du traitement.

• **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés**
Rash
Urticaire
Prurit
Nécrose cutanée

Différentes sortes d'éruption comme erythemateuse et maculopapulaire ont été rapportées.

• **Troubles de l'appareil reproducteur et de la poitrine**
Très rare : Priapisme

• **Troubles généraux et troubles au niveau du site d'injection**
Fréquent : Réaction au niveau du site d'injection.

Une irritation locale peut survenir au niveau du site d'injection.

Effets de classe, considérés d'application pour tous les produits de ce groupe :
- Rare : Hypoaldestéronisme, associé à de l'hyperkaliémie et à une acidose métabolique (surtout chez les patients avec une fonction rénale réduite et un diabète sucré), peut survenir avec les héparines non-fractionnées.
- Peu fréquent : Perte passagère de cheveux et ostéoporose ont été signalées suite à un traitement avec des héparines non-fractionées.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut provoquer des hémorragies.
Si l'hémorragie n'est pas grave, il suffit d'arrêter le traitement.
En cas d'hémorragies plus graves, il faut administrer en antidote du sulfate de protamine par voie intraveineuse. La quantité de sulfate de protamine à administrer dépend de la quantité d'héparine circulante et du délai écoulé depuis l'injection.

De manière générale, on peut se baser sur les données suivantes:
Environ 1 mg de sulfate de protamine neutralise 100 UI d'héparine; l'injection doit être faite par voie intraveineuse sous la forme d'une solution à 1 % et à une vitesse d'injection de 5 ml par 10 minutes. Ensuite, si nécessaire, de plus petites doses peuvent encore être administrées toutes les 2 heures.
En principe, la dose totale ne peut pas dépasser 50 mg.
Les effets de l'héparine peuvent aussi être neutralisés par une transfusion de sang complet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: B01AB01Groupe pharmacothérapeutique: anti-thrombotiques – Groupe d'héparines

L'héparine est un produit biologique qui se trouve normalement dans l'organisme humain; il s'agit d'un mélange hétérogène de mucopolysaccharides sulfatés dont le poids moléculaire moyen est voisin de 12.000.

L'héparine se lie à l'antithrombine III et induit dans cette molécule un changement de conformation stérique, augmentant l'effet inhibiteur de cette dernière sur la thrombine, le facteur X activé, le facteur IX, XI et XIII.
L'inactivation de la plasmine et de la kallikréine est également accélérée.
De plus, il se produit une certaine inhibition de l'agrégation plaquettaire.
A haute concentration plasmatique (lors de l'administration intraveineuse), l'effet sur les facteurs de la coagulation est le mécanisme d'action prédominant.
A taux plasmatiques faibles (administration sous-cutanée), seulement l'influence sur l'agrégation plaquettaire est démontrable.

L'héparine, contrairement aux anticoagulants oraux, possède un effet anticoagulant aussi bien in vitro qu'in vivo.
La prolongation du temps de coagulation produite par l'héparine se manifeste immédiatement après l'administration et dure de 4 à 6 h. après l'injection I.V. et environ 12 h. après l'injection S.C.
L'héparine est fortement liée aux lipoprotéines à faible densité (LDL), aux globulines ainsi qu'au fibrinogène. La substance ne traverse pas le placenta et n'est pas distribuée dans le lait maternel.

5.2 Propriétes pharmacocinétiques

La demi-vie d'élimination de l'héparine varie de 1 heure à 2,5 heures chez les adultes sains; en cas d'insuffisance rénale grave, la demi-vie de l'héparine est prolongée.
Quoique le métabolisme n'ait pas été complètement élucidé, il semble que la substance soit éliminée de la circulation principalement par le système réticulo-endothélial, ou neutralisée dans le plasma par un certain nombre de facteurs dont le facteur plaquettaire 4 et le fibrinogène, ou métabolisée dans le foie avec transformation en uro-héparine, qui est une forme partiellement désulfatée d'héparine.
Une faible fraction de la dose est excrétée telle quelle dans les urines.
L'héparine n'est pas éliminée par hémodialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données connues.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Heparin. 100 U.I./ml : Alcool benzylique - Methyl parahydroxybenzoate - Propyl parahydroxybenzoate – Citrate sodique dihydrate – Chlorure de sodium – Acide chlorhydrique concentré - Eau pour injection à 1 ml

Heparin. 5.000 U.I./ml : Alcool benzylique - Methyl parahydroxybenzoate - Propyl parahydroxybenzoate - Citrate sodique dihydrate - Chlorure de sodium – Acide chlorhydrique concentré - Eau pour injection à 1 ml

6.2 Incompatibilité

La dilution d'héparine dans :
1) du soluté physiologique (NaCl 0,9 %)
2) Glucose à 5 %
3) Soluté pour perfusion contenant du bicarbonate de sodium 84 g/l
4) Vamin avec glucose, Vitrum
5) Invertose
6) Ringer-Glucose
7) Glucose 55 mg/ml
8) Ringer
9) Ringer acetate special
est stable pendant 24 heures à température ambiante.

De préférence, il y a lieu de ne pas y mélanger d'autres médicaments.

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Heparine 100 U.I./ml : boîte de 10 flacons de 10 ml - verre incolore.
Heparine 5.000 U.I./ml : boîte de 1 flacon et 50 flacons de 5 ml - verre incolore.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LEO Pharma N.V./S.A.
Duwijckstraat 17
2500 LIER
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Heparine LEO 100 U.I./ml, solution injectable : BE183942
Heparine LEO 5.000 U.I./ml, solution injectable : BE013587

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

A. Date de première autorisation :
Heparine LEO 100 U.I./ml, solution injectable : 10-06-1997
Heparine LEO 5.000 U.I./ml, solution injectable : 01-04-1962

B. Date de renouvellement de l'autorisation :
Heparine LEO 100 U.I./ml, solution injectable : 12-12-2005
Heparine LEO 5.000 U.I./ml, solution injectable : 12-12-2005

10. DATE DE MISE À JOUR DE L'AUTORISATION / APPROBATION DE L'AUTORISATION

Date de dernière mise à jour du RCP : février 2012
Date de la dernière approbation du RCP : 04/2012