

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CALCIPARINE 5 000 UI/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (sous cutanée)**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Héparine calcique..... 5 000  
UI

Correspondant à une concentration de 25 000 UI/ ml.

Pour une seringue pré-remplie de 0,2 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue pré-remplie.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Cette héparine est une héparine classique, dite non fractionnée. Ses indications sont les suivantes :

- Traitement :
  - Des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.
  - De l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë.
  - Des embolies artérielles extracérébrales.
- Prévention des accidents thromboemboliques veineux :
  - En milieu chirurgical.
  - Chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en post-infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

## **Posologie**

La concentration de cette héparine est de 25 000 UI/ml. Toutes les héparines n'étant pas à la même concentration, les prescriptions doivent être rédigées en UI.

### **a) Traitement curatif**

#### *Schéma posologique*

Cette héparine doit être administrée par voie sous-cutanée.

On peut administrer en même temps que la première injection sous-cutanée, un bolus de 50 à 100 UI/kg d'héparine IV, par voie intraveineuse directe, pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.

La dose initiale est de 500 UI/kg par 24 heures par voie sous-cutanée, répartie en deux (toutes les 12 h) ou trois (toutes les 8 h) injections par jour, en fonction du volume à injecter. En effet, l'injection par voie sous-cutanée d'un volume supérieur à 0,6 ml pourrait diminuer la résorption de l'héparine.

La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.

#### *Surveillance biologique*

Elle doit être au minimum quotidienne, le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières injections (soit 6 ou 4 heures après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée). Un prélèvement doit être effectué après chaque modification de dose.

On peut utiliser en fonction des cas :

- Le temps de céphaline activé (TCA) qui doit se situer entre 1 fois et demie et trois fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire).
- L'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ ml. Ce test sera préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.

#### *Relais de l'héparine par les anticoagulants oraux (AVK)*

Chaque fois que cela est possible, les AVK (Anti Vitamine K) seront introduits entre le premier et le troisième jour de traitement, de façon à ce que la durée totale de l'héparinothérapie n'excède pas 7 à 10 jours.

En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'AVK utilisé, l'héparine ne sera interrompue que lorsque l'INR (International Normalized ratio) sera 2 jours consécutifs dans la zone thérapeutique souhaitable. Celle-ci est variable selon la pathologie traitée.

Pendant cette période, la surveillance du TCA sera particulièrement attentive pour éviter un risque d'hémorragie.

### **b) Prévention des accidents thromboemboliques veineux**

#### *En milieu chirurgical*

Un schéma thérapeutique standard peut être proposé pour les opérés de chirurgie générale, digestive, urologique, gynécologique : 5000 UI d'héparine sous -cutanée 2 heures avant

l'intervention, puis 5000 UI toutes les 12 heures pendant 10 jours au moins, après l'intervention. Les contrôles biologiques ne sont pas indispensables.

### Dans certaines situations médicales

La posologie habituelle est de 5000 UI toutes les 12 heures.

En cas de haut risque thromboembolique en milieu chirurgical ou médical, la posologie pourra éventuellement être augmentée à 5 000 UI 3 fois par jour et adaptée de façon à générer un allongement modéré du TCA (1,2 à 1,3 fois le temps du témoin), lorsque le prélèvement est effectué à mi-chemin entre deux injections. En pratique, il est recommandé de préférer l'utilisation d'une HBPM à ce schéma complexe.

Résistance à l'héparine

Certains patients présentent une résistance à l'héparine, c'est-à-dire une altération de la réponse à l'héparine, nécessitant des doses anormalement élevées d'héparine pour obtenir l'effet anticoagulant désiré (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

VOIE SOUS-CUTANEE stricte.

Ne pas injecter par voie intra-musculaire.

### Technique d'injection

L'injection doit être réalisée dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antéro-latérale et postéro-latérale, tantôt à droite, tantôt à gauche.

L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Le pli doit être maintenu durant toute la durée de l'injection.

### **4.3. Contre-indications**

- Quelles que soient les doses (curatives ou préventives), ce médicament NE DOIT PAS ETRE PRESCRIT dans les situations suivantes :
  - Hypersensibilité à l'héparine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
  - Antécédents de thrombopénie grave de type II (thrombopénie induite par l'héparine ou TIH), sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (voir rubrique 4.4 - TIH).
  - Maladies hémorragiques constitutionnelles.
- A dose curative, dans les situations suivantes :
  - Lésion organique susceptible de saigner.
  - Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.
  - Hémorragie intracérébrale.
  - De plus, une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées durant un traitement par héparine à dose curative.

- A dose curative, ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en cas d' :
  - Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai est de 72 heures. La preuve de l'efficacité de l'héparine à dose curative n'a pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral.
  - Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique).
  - Hypertension artérielle non contrôlée.
- A dose préventive ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE, dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.
- Quelles que soient les doses, les médicaments suivants sont GENELEMENT DECONSEILLES en association avec l'héparine (voir rubrique 4.5) :
  - L'acide acétylsalicylique (en tant qu'analgésique et antipyrétique).
  - Les AINS.
  - Le dextran.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde**

Devant un patient sous héparine (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :

- Un accident vasculaire cérébral ischémique.
- Un infarctus du myocarde.
- Une ischémie aiguë des membres inférieurs.
- Une embolie pulmonaire.
- Une phlébite.
- Une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité.

Il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (voir rubrique « Précautions d'emploi »).

En cas de rachianesthésie l'injection de la dose d'héparine préventive doit se faire 6 heures après que les cathéters intra-rachidiens aient été enlevés.

Le rapport bénéfice risque de l'administration de faible dose d'héparine avant une anesthésie loco-régionale intrathécale ou périmédullaire doit être évalué pour chaque patient. Le risque de survenue d'un hématome périmédullaire dépend de la technique utilisée et de l'expérience de

l'opérateur. Il augmente dans l'ordre suivant :

- Rachianesthésie sans cathéter.
- Rachianesthésie avec mise en place de cathéter.
- Anesthésie péridurale.
- Anesthésie péridurale avec mise en place de cathéter.

Une incidence plus élevée de saignements a été rapportée chez les patients, en particulier chez les femmes âgées.

## **Précautions d'emploi**

### Situations à risque

La surveillance du traitement sera renforcée en cas d'antécédents d'ulcères digestifs, de maladies vasculaires de la choroïdée ou en période postopératoire après chirurgie du cerveau et de la moelle épinière.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

L'héparine peut freiner la sécrétion d'aldostérone et entraîner de rares cas d'hypoaldostérisme avec une hyperkaliémie et(ou) acidose métabolique. Ceci a été observé particulièrement chez les patients ayant une kaliémie élevée et chez les patients à risque (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, acidose métabolique préexistante, traitement par des médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie tels que les IEC et les AINS).

Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la durée du traitement et est habituellement réversible. En cas de traitement prolongé une surveillance de la kaliémie peut être effectuée chez les patients à risque.

### Surveillance plaquettaire

En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.

Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement puis deux fois par semaine pendant le premier mois : au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être réduit à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

### Thrombopénie induite par héparine ou TIH

Il existe un risque de thrombopénie grave, pouvant être d'évolution fatale, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique dite de type II (voir rubrique 4.8). La TIH est définie par un chiffre de plaquettes < 100 000 et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur 2 numérations successives. Ces effets sont causés par des anticorps activant les plaquettes et se produisent essentiellement entre le 5<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10<sup>ème</sup> jour) mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsqu'existent des antécédents de thrombopénie sous héparine. Pour cette raison, ceux-ci seront systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi

avant le début du traitement. En outre, le risque de récurrence, en cas de réintroduction de l'héparine, peut persister plusieurs années, voire indéfiniment (voir rubrique 4.3).

Dans de rares cas, une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) retardée, éventuellement associée à une thrombose, peut survenir après l'arrêt du traitement par l'héparine et persister en dépit d'une anticoagulation alternative.

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.

Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre des plaquettes impose dans tous les cas :

- 1) Un contrôle immédiat de la numération en effectuant des tests de probabilité de TIH (par exemple, le score des 4 T).
- 2) La suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée voire accentuée lors de ce contrôle.

Dans les conditions décrites ci-dessus, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat des tests d'agrégation plaquettaire in vitro ou les tests immunologiques ; en effet, le résultat n'est obtenu dans le meilleur des cas qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication. En cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur.

- 3) Effectuer des tests de laboratoire spécifiques à la TIH afin d'exclure ou de confirmer la TIH
- 4) La prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.

Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotique : danaparoïde sodique ou hirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.

Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

La thérapie doit être adaptée en fonction des résultats.

#### Résistance à l'héparine

Une variabilité interindividuelle de la réponse anticoagulante à l'héparine a été démontrée. Le phénomène dénommé « résistance à l'héparine » ou « inefficacité relative de l'héparine » définit une réponse inadéquate à l'héparine administrée à dose standard, pour atteindre l'objectif thérapeutique d'anticoagulation souhaité.

Cette résistance est liée principalement à une activité antithrombine (AT) inférieure à 60 % de la normale, et/ou à une diminution de la disponibilité de l'héparine par augmentation de sa fixation protéique la rendant non disponible pour se lier à l'AT et par conséquent réduisant son activité anticoagulante.

Les facteurs prédisposant à des taux d'AT inférieurs à 60 % sont :

- déficit congénital
  
- déficit acquis notamment en cas de
  - o insuffisance hépatique
  - o consommation d'anti thrombine par injections antérieures d'héparine
  - o induction par un traitement à la nitroglycérine

Les facteurs prédisposant à une augmentation de la fixation protéique de l'héparine sont :

- tout syndrome inflammatoire (infection, traumatisme chirurgical, chirurgie, circulation extra corporelle, maladie chronique non maîtrisée, cancer) / augmentation des protéines inflammatoires fixant l'héparine)
- toute situation conduisant à une augmentation des plaquettes et du fibrinogène (troubles thrombo emboliques)
- volume de distribution plus élevé que les standards en cas d'obésité
- hypersplénisme
- insuffisance hépatique

Une résistance à l'héparine peut également être rencontrée pendant la grossesse ou la période post-partum, chez le sujet âgé (plus de 65 ans), en cas d'hypoalbuminémie ou en cas de thrombocytose.

Pour aider le praticien dans la gestion de cette résistance la mesure du Temps de Céphaline Activé (TCA) et le dosage de l'anti-Xa doivent être effectués sur le même échantillon. De plus le dosage de l'anti-Xa doit être réalisé avec du plasma non enrichi en AT. Afin d'éviter une escalade de doses d'héparine potentiellement dangereuse notamment en cas de non élévation du TCA, l'ajustement des doses d'héparine se fera en fonction des niveaux d'anti-Xa.

Enfin, une surveillance rapprochée du patient est indispensable de façon à anticiper un risque d'hypocoagulation soudain car cette résistance est temporelle et peut céder brutalement notamment par désaturation de tous les sites de fixation de l'héparine ou diminution de ceux-ci i.e. régression du syndrome inflammatoire.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Associations déconseillées**

**Avec des doses curatives d'héparine :**

##### **+ Acide acétylsalicylique**

- A des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour).
- A des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour).

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par l'acide acétylsalicylique).

Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.

##### **+ A.I.N.S.**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

##### **+ Dextran 40**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

## **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

### **+ Anti-vitamines K**

Augmentation du risque hémorragique.

Lors du relais de l'héparine par l'anti-vitamine K, renforcer la surveillance clinique.

## **Associations à prendre en compte**

Avec des doses préventives d'héparine :

### **+ Acide acétylsalicylique**

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association des héparines à doses préventives à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

### **+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Augmentation du risque hémorragique.

**Avec des doses curatives d'héparine :**

### **+ Acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour)**

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).

### **+ Thrombolytiques**

Augmentation du risque hémorragique.

**Quelle que soit la dose d'héparine :**

### **+ Autres hyperkaliémiants**

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

### **+ Antiagrégants plaquettaires**

Augmentation du risque hémorragique.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

L'héparine ne traverse pas le placenta.

Aucune malformation ni fœtotoxicité de l'héparine n'ont été décrites chez l'animal, ni à ce jour dans l'espèce humaine.

Lors de son utilisation chez la femme enceinte, une prudence particulière s'impose en raison des risques hémorragiques utéroplacentaires, particulièrement au moment de l'accouchement.

Si une anesthésie péridurale est envisagée, il est nécessaire de suspendre l'héparine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Allaitement**

L'héparine n'étant pas excrétée dans le lait maternel et ne passant pas la barrière digestive, l'allaitement est possible.

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Comme tous les médicaments, CALCIPARINE peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les fréquences des effets indésirables ont été définies selon la convention suivante :

Très fréquent	? 1/10
Fréquent	? 1/100 to < 1/10
Peu fréquent	? 1/1 000 to < 1/100
Rare	? 1/10 000 to < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Troubles du système sanguin et lymphatique	très fréquent	Manifestations hémorragiques à différents sites, dont certaines d'évolution fatale. Des facteurs de risque tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, une insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses (voir rubriques 4.3 et 4.5) peuvent majorer ces manifestations.
	fréquent	Des thrombopénies
	rare	Eosinophilie
Troubles du système immunitaire	peu fréquent	Hypersensibilité (localisée ou généralisée)
	fréquence indéterminée	Choc anaphylactique/anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	très rare	Hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie et/ou acidose métabolique, en particulier chez les patients à risque (diabète, insuffisance rénale) (voir rubrique 4.4).
Troubles vasculaires	très fréquent	L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner très fréquemment la survenue d'hématomes aux sites d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat.
	très rare	Hématomes spinaux dans le cadre d'anesthésies péridurales ou rachianesthésies et de ponctions lombaires (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité (localisées ou généralisées) notamment angio-œdème, érythème, éruption, urticaire, prurit, conjonctivite, rhinite, asthme, cyanose, tachypnée, sensations d'oppression, fièvre, frissons. Dans certains cas leur existence doit conduire à l'arrêt du traitement.</li> </ul>
	Rare	Nécroses cutanées (pouvant survenir au site d'injection ou à distance du site d'injection). Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux avec ou sans effets systémiques. La suspension du traitement doit être immédiate.
	très rare	Alopecie
	fréquence indéterminée	Dermatose hémorragique bulleuse
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	fréquence indéterminée	Ostéoporose lors de traitement au long cours.
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	très rare	Priapisme
Troubles généraux et conditions du site d'administration	très fréquent	Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
	très rare	Calcinoses au site d'injection, essentiellement chez les patients insuffisants rénaux sévères.
Enquêtes	fréquent	Élévation des transaminases, généralement transitoire Élévation des Gamma-GT

Description d'effets indésirables sélectionnés

Thrombocytopénie

Deux types de thrombocytopénie ont été décrits :

- La plus courante, de type I, est généralement modérée (> 100 000), d'apparition précoce (avant le 5e jour) et ne nécessite pas l'arrêt de l'héparine.

Rarement, une thrombocytopénie sévère de type II (HIT), avec une possible issue fatale. Leur prévalence n'a pas encore été correctement évaluée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## **4.9. Surdosage**

- Le surdosage accidentel après administration de doses massives d'héparine peut entraîner des complications hémorragiques. Le risque hémorragique est proportionnel au niveau d'hypocoagulabilité et à l'intégrité vasculaire de chaque malade.
- Il existe un antidote : le sulfate de protamine, qui neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec l'héparine.
- 100 UAH de protamine neutralise l'activité de 100 UI d'héparine.
- La dose de protamine utile est fonction :
  - De la dose d'héparine injectée.
  - Du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote.
- Cependant, l'utilisation de cet antidote doit tenir compte de ses effets indésirables potentiels.
- En cas d'ingestion massive d'héparine par voie orale, aucune conséquence grave n'est, a priori, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, code ATC : B01AB01.**

Ce médicament est une héparine non fractionnée, anticoagulant d'action immédiate.

La fixation de l'héparine sur l'antithrombine (anciennement antithrombine III) augmente considérablement (x 1000) l'activation naturelle de l'inhibiteur vis à vis de la thrombine, du facteur Xa et de tous les facteurs activés de la coagulation. Il en résulte une activité anticoagulante puissante qui dépend de la concentration d'héparine, de la concentration de l'antithrombine et de celles des facteurs de la coagulation. Le terme d'héparinémie est utilisé pour la mesure de l'activité de l'héparine qui résulte de ces interactions complexes.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Injectée par voie sous-cutanée, la solution concentrée d'héparine calcique diffuse lentement dans la circulation sanguine.

Après passage dans la circulation, une partie des molécules d'héparine administrée est neutralisée par de nombreux facteurs (facteur plaquettaire 4, protéines sanguines dont le fibrinogène, système réticulo-endothélial) et éliminée par captation cellulaire. Le surplus est éliminé par les reins. Aux doses normales d'utilisation, les reins n'interviennent pas dans l'élimination de l'héparine. La partie restante subit une dilution dont la valeur varie suivant le volume plasmatique et en particulier l'hématocrite et s'associe au cofacteur de l'héparine (antithrombine).

Après injection d'une dose efficace par voie sous-cutanée, l'activité de l'héparine apparaît après un délai de l'ordre de 30 à 60 min, atteint un taux maximum entre 120 et 150 min et disparaît après une durée de 8 à 14 heures selon les sujets. La demi-vie apparente est de 4 heures environ.

Ces différents paramètres de neutralisation, d'élimination, d'association aux cofacteurs varient d'un sujet à l'autre et chez un même sujet d'un moment à l'autre.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Acide chlorhydrique concentré ou calcium (hydroxyde de), eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 30°C

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

0,2 ml en seringue pré-remplie (verre), montée avec aiguille. Boîte de 2 ou 10.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH**  
ZIEGELHOF 24  
17489 GREIFSWALD  
ALLEMAGNE

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 318 786 1 2 : 0,2 ml en seringue pré-remplie (verre), montée avec aiguille, boîte de 2.
- 34009 552 431 1 3 : 0,2 ml en seringue pré-remplie (verre), montée avec aiguille, boîte de 10.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

A compléter ultérieurement par le titulaire.

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

A compléter ultérieurement par le titulaire.

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I