ANSM - Mis à jour le : 01/12/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COUMADINE 2 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Warfarine sodique..... 2 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé rose.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Cardiopathies emboligènes: prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.

- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués: thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.

- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.

Ces indications sont détaillées en rubrique 4.2 surveillance biologique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle.

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 5 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques.

Ne pas utiliser de dose de charge.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR (voir ci-dessous).

Le patient devra être clairement averti de l'existence de deux dosages de COUMADINE de couleur différente et du risque de confusion.

Posologie chez le sujet âgé et très âgé

Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement 1/2 à 3/4 de la dose (voir rubrique 4.4.).

Pour le sujet âgé, la dose d'initiation sera diminuée de moitié aux alentours de 4 mg par jour et la dose d'entretien sera de l'ordre de 3 mg par jour.

Population pédiatrique

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.

Les AVK sont à éviter autant que possible chez les nourrissons de moins d'un mois.

Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant reposent à la fois sur l'expérience pratique et des données issues des études en pédiatrie.

La dose moyenne à administrer per os pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre entre 2 et 3, doit être calculée en fonction de l'âge mais surtout du poids:

Chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kg de poids corporel se rapproche de celle de l'adulte.

Chez l'enfant de moins de 3 ans, et notamment avant 12 mois, les doses moyennes utilisées sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre que chez l'enfant plus âgé.

Une dose initiale recommandée pour obtenir à l'équilibre un INR entre 2 et 3 est proposée à titre indicatif dans le tableau ci-dessous. Elle est toujours probatoire, et doit être aussi proche que possible de la dose attendue à l'équilibre.

En pratique, pour ce médicament, la dose initiale conseillée correspond à la moyenne des doses utilisées par les spécialistes.

Doses initiales recommandées en mg/kg/jour

	12 mois	**12 mois – 10 ans**	**11 ans -18 ans**
Warfarine dose moyenne à l'équilibre	0.32	0.10 - 0.20	0.09

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour), la surveillance biologique par l'INR permettant l'adaptation de la dose journalière sont effectués suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Une fois l'INR cible atteint, l'intervalle entre 2 INR ne doit pas dépasser 15 jours. Chez l'enfant, les changements dans le régime alimentaire, les interactions médicamenteuses, les infections intercurrentes entraînent des variations importantes de l'INR. Chez l'enfant de moins de 3 ans, il faudra de plus tenir compte d'une plus grande variabilité des INR et des difficultés liées à l'utilisation de ce produit (régurgitations, contrôle des prises, fréquence des prélèvements sanguins...).

Les nourrissons et les enfants recevant une alimentation enrichie en vitamine K, notamment les préparations pour nourrissons, peuvent présenter une résistance au traitement par la warfarine.

Surveillance biologique et adaptation posologique

Le test biologique adapté de surveillance des AVK est l'INR.

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test.

Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité inter-laboratoire et permet une meilleure surveillance du traitement, que l'ancien taux de prothrombine (TP).

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1.2.

Dans la majorité des situations (cf tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante,
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation,
- un INR supérieur à 4 n’apporte aucun avantage thérapeutique supplémentaire chez la plupart des patients.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique (voir conduite à tenir en cas de surdosage rubrique 4.9).

Maintenir l’INR dans les limites thérapeutiques n’élimine pas le risque de saignement.

Sujet âgé : l’INR cible est le même que chez le sujet jeune.

Rythme des contrôles biologiques

Avant initialisation du traitement, il est recommandé de faire un contrôle de l'INR afin de détecter d'éventuels troubles de la coagulation et de pouvoir ainsi adapter au mieux la posologie initiale.

Le premier contrôle doit s'effectuer après la 3ème prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4ème jour), pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 à 6 jours après le 1er contrôle).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués (1 à 2 fois par semaine) jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine).

INR recommandés et durées de traitement

Les zones thérapeutiques et durées de traitement conseillées sont précisées dans le tableau ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales.

Relais de l'héparinothérapie

Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire :

Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l’initiation du traitement, l’utilisation des relais héparine-AVK n’est pas indiquée (voir rubrique 4.4.).

En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé, et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la

réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II) et de thrombopénie induite par l'héparine associée à un syndrome thrombotique (TIHST), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route d'un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 Giga/L.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée et de reprendre la dose suivante à l'heure habituelle et le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Le patient devra signaler un oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

Recommandations INR et durée de traitement

- Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
75 ans avec facteurs de risque*	
> 75 ans**	
* antécédents d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète.	
En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.	
**après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4)	
Valvulopathies mitrales	
(particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s): FA ou flutter, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
Prothèses valvulaires	
• Prothèses mécaniques	INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (voir tableau ci-dessous) ; à long terme
• Prothèses biologiques	Cible 2.5; INR 2 à 3 ; 3 mois

INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques

Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses[a]	Facteurs de risque liés au patient[b]	
	Aucun facteur de risque	≥ 1 facteur de risque
Faible	2,5	3,0
Moyen	3,0	3,5

Elevé	3,5	4,0

[a] Risque thrombogénique des prothèses mécaniques :

Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée

Elevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille

Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente.

[b] Facteurs de risque liés au patient: position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse; antécédents thrombo-emboliques; grosse OG > 50 mm; sténose mitrale quel que soit le degré; FE 35 %; certains troubles du rythme auriculaire tels que FA, flutter, tachycardie atriale.

- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène

Recommandations INR -	Cible 2.5; INR 2 à 3;
durée de traitement	au moins 3 mois (la poursuite du traitement sera discutée au cas par cas)

- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine

Recommandations INR -	cible 2.5; INR 2 à 3;
durée de traitement	durée minimale de 3 mois à moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation (voir tableau ci-dessous)

Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	**Durée de traitement***
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)	3 mois
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)	≥ 6 mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	≥ 6 mois

*La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récidive de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR

Mode d’administration

VOIE ORALE.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

Rythme d'administration

Ce médicament doit être administré en une prise par jour. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la warfarine, ou à l’un des excipients
- Hypertension maligne
- Insuffisance hépatique sévère

- En cas d'association avec les médicaments suivants (voir rubrique 4.5.) :
  - L'acide acétylsalicylique :
    - § pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour),
    - § pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) et en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal.
  - Le miconazole utilisé par voie gastroduodénal
  - Les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales)
- En cas d'association avec le millepertuis
- Grossesse, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique, qui présentent un risque élevé de thromboembolie (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

Le risque hémorragique est le principal risque d'un traitement par AVK.

Le risque de thrombose en cas de traitement insuffisant (sous dosé) est également à prendre en compte.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- en cas de risque hémorragique

La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK, doit être pris en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :

- lésion organique susceptible de saigner,
- intervention récente neuro chirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale,
- ulcère gastro duodénal récent ou en évolution,
- varices œsophagiennes,
- hypertension artérielle non contrôlée,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique),
- antécédent d'INR très variables,

- anémie,
- tumeur maligne,
- insuffisance rénale,
- certains facteurs génétiques,

- en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 20 ml/min),

- en association avec (voir rubrique 4.5.)
  - l'acide acétylsalicylique :
    - § pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,
    - § pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.
  - les AINS (sauf AINS pyrazolés: phénylbutazone, voir rubrique 4.3.
  - le 5-fluoro-uracile et par extrapolation tegafur et capecitabine.
  - le défibrotide.
  - l'imatinib.
  - la noscapine.

Le patient doit être informé du risque de saignement et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :

- de prendre son traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ;
- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), de préférence dans le même laboratoire ;
- d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (voir rubrique 4.5.).

La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi prévu pour le traitement par AVK sont recommandés.

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

En cas de saignement lors d'un traitement par anticoagulant, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR (voir rubrique 4.9.) En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible. C'est un acte invasif qui justifie l'arrêt du traitement AVK avec un relais si nécessaire par une héparine, voire la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence (voir paragraphe Chirurgie ou d'actes médicaux invasifs sous AVK ci-dessous).

Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intra musculaires qui peuvent provoquer des hématomes.

Association AVK-aspirine faibles doses :

Chez les patients ayant une indication d'AVK et nécessitant de faibles doses d'aspirine (75 - 100 mg) du fait d'une pathologie artérielle confirmée, l'association AVK-aspirine faible dose doit reposer sur une analyse individuelle des risques thrombo-emboliques et hémorragiques.

Une exposition à COUMADINE pendant la grossesse entraine une augmentation du risque des malformations congénitales majeures (embryopathie et fœtotoxicité), des hémorragies fœtales et/ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale.
Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 10 jours après l'arrêt de celui-ci et d'anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre (voir rubrique 4.6).
Chez la femme enceinte, la prescription de warfarine est contre-indiquée, sauf situation exceptionnelle (voir rubriques 4.3, 4.4 « Utilisation chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique » et 4.6).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, l'instauration d'un traitement antivitamine K, de même que la poursuite de ce traitement, ne devra se faire qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. La décision d'un traitement et son suivi doivent notamment prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :

- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,
- risque d'altération des fonctions cognitives entrainant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :

- d'insuffisance hépatique modérée,
- d'hypoprotidémie,
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu ou de déséquilibres de la flore intestinale, tels que la sprue ou ceux observés lors

d’antibiothérapies,

- de Polycythemia vera,
- de vascularite,
- de diabète sucré,
- d’un mauvais état nutritionnel,
- de carence en vitamine K,
- de résistance héréditaire à la warfarine.

Apport de vitamine K

L’apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l’équilibre de l’INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (frisé, choux de Bruxelles, chou blanc, brocolis, ...), les épinards, les asperges.

Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie.

Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK

Le traitement par AVK avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (2 à 3) peut être poursuivi dans certaines chirurgies ou actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Des gestes d'hémostase locale peuvent s'avérer nécessaires. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption des AVK. Ces situations concernent : la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

Néphropathie liée aux anticoagulants

Chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée ou qui présentent des antécédents de maladie du rein, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, potentiellement en lien avec des épisodes d’excès d’anticoagulation et d’hématurie. Quelques cas ont été rapportés chez des patients sans maladie rénale préexistante. Une surveillance étroite incluant une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant un INR supra-thérapeutique et une hématurie (y compris microscopique).

Calciphylaxie

La calciphylaxie est un syndrome rare de calcification vasculaire avec nécrose cutanée, associée à une forte mortalité. Cette pathologie est principalement observée chez des patients sous dialyse au stade final de maladie rénale ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéines C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie. De rares cas de calciphylaxie ont été signalés chez des patients prenant des antagonistes de la vitamine K, y compris COUMADINE, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par COUMADINE doit être envisagé.

Nécrose tissulaire

La nécrose et/ou gangrène de la peau et d'autres tissus est un risque rare (0.1 %) mais grave. La nécrose peut être associée à une thrombose locale et apparait d'ordinaire quelques jours après le début du traitement par COUMADINE et souvent lors de l'administration de fortes doses initiales, notamment en cas de déficit en protéine C ou S.

Dans les cas extrêmes de nécrose, le traitement par débridement, greffe de peau ou amputation des tissus affectés, membre, sein, ou pénis a été nécessaire. Une évaluation clinique attentive est requise pour déterminer si la nécrose a été causée par une maladie sous-jacente.

En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C, l'administration d'AVK doit toujours se faire avec une augmentation progressive de doses, sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits sévères en protéines C (20 %), la perfusion de concentré de protéine C lors de l'introduction des AVK peut être discutée pour prévenir la survenue de nécroses cutanées observées à l'introduction des AVK.

Si une nécrose apparait, le traitement par COUMADINE doit être arrêté et l'administration de Vitamine K peut être envisagée. Si un traitement anticoagulant est nécessaire, envisager l'utilisation d'un autre anticoagulant non anti-vitamine K.

Emboles athéromateux systémiques et microemboles cholestérolémiques

Le traitement anticoagulant par COUMADINE peut augmenter le relargage de micro emboles de plaque athéromateuse. Ces athéro-emboles systémiques et de cholestérol peuvent présenter une variété de signes et symptômes en fonction du site d'embolisation. Les organes viscéraux les plus impliqués sont les reins, puis le pancréas, la rate, et le foie. Quelques cas ont évolué vers la nécrose ou la mort. Un syndrome particulier est connu comme le « syndrome des orteils bleus ». Si ce phénomène apparait, le traitement par COUMADINE doit être arrêté. Si un traitement anticoagulant est nécessaire, envisager l'utilisation d'un autre anticoagulant.

Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé

- Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thrombo-embolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et post opératoire par une héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.

  L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement AVK en post opératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.

  Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et post opératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique.

  Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.

  Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes $\geq$ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).

Initiation du traitement chez les patients stables présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire

- L'utilisation d'un relais héparine-AVK doit être évitée en raison du risque accru d'hémorragie.

- Dans les autres cas, le relais post-opératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures post- opératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique

En cas de chirurgie ou d'acte invasif URGENT (un acte urgent est défini par un délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre un objectif d'un INR 1,5, ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie, ponction lombaire), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

La conduite à tenir est alors la suivante :

- L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.

- Association de 5 mg de vitamine K à l'administration des concentrés de complexes prothrombiniques, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible.

- Réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou acte invasif recommandé. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.

- La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

Utilisation chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique

- En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonatals avérés de la warfarine en cas d'administration chez une femme enceinte, COUMADINE est contre-indiquée pendant la grossesse. Néanmoins, chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique et présentant un risque élevé de thromboembolie, les bénéfices potentiels de COUMADINE peuvent l'emporter sur les risques. Dans cette situation, la décision de commencer un traitement par COUMADINE ou de le poursuivre doit être discutée avec la patiente en prenant en compte, pour chaque patiente, les risques et les avantages spécifiques liés à sa situation médicale ainsi que les recommandations médicales les plus à jour.

Si COUMADINE est utilisée pendant la grossesse ou en cas de découverte de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Consultez attentivement la notice de tout médicament pris en même temps que COUMADINE. Vous obtiendrez toute information sur les interactions avec COUMADINE ou sur les réactions adverses se rapportant aux saignements.

+ Interactions avec le CYP 450

Le cytochrome P450, incluant les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, et 3A4 est impliqué dans le métabolisme de la warfarine. Les inhibiteurs du CYP2C9, 1A2, et/ou 3A4 ont le potentiel d'augmenter l'effet de la warfarine. Les inducteurs du CYP2C9, 1A2, et/ou 3A4 ont le potentiel de diminuer l'effet (diminution de l'INR).

Associations contre-indiquées

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

+ AINS pyrazolé : phénylbutazone

Pour toutes les formes de phenylbutazone, y compris locales :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

+ Miconazole (voie générale et gel buccal)

Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, en raison de son effet inducteur enzymatique avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Associations déconseillées

+ Acide acétylsalicylique

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. Majoration du risque hémorragique.

Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro?duodénal.

Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.

+ AINS (sauf AINS pyrazolés voir associations contre-indiquées)

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

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

+ Défibrotide

Risque hémorragique accru.

+Imatinib

Augmentation du risque hémorragique. Pour l'apixaban et le rivaroxaban, risque de diminution de leur métabolisme par l'imatinib, se surajoutant au risque pharmacodynamique.

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

Pour les antivitamines K, contrôle plus fréquent de l'INR.

+ Fluorouracile (et, par extrapolation, tegafur et capécitabine)

Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

+ Noscapine

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Allopurinol

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par allopurinol et 8 jours après son arrêt.

+ **Alpha-Tocopherol**

Avec la vitamine E utilisée à des doses supérieures ou égales à 500 mg/j : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par vitamine E et après son arrêt.

+ Aminogluthétimide (Décrit pour warfarine et acénocoumarol)

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'aminogluthétimide et 2 semaines après son arrêt.

+ Amiodarone

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par amiodarone et 8 jours après son arrêt.

+ Androgènes

Variation de l'effet anticoagulant (modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)

Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.

+ Antipurines

Diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K à la mise en route du traitement par l'immunomodulateur et après son arrêt.

+ Aprepitant

Risque de diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant et après l'association.

+ Azathioprine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.

+ Bosentan

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone)

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

+ Cimétidine (à des doses ≥ 800 mg/j)

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique)

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.

+ Clindamycine

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

+ Cobicistat

Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques de l’antivitamine K par le cobicistat.

Contrôle plus fréquent de l’INR et adaptation éventuelle de la posologie de l’antivitamine K pendant l'association.

+ Cisapride

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cisapride et 8 jours après son arrêt.

+ Colchicine

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

+ Colestyramine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (diminution de son absorption intestinale).

Prendre la colestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible)

+ Cyclines

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

+ Danazol

Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

+ Disulfirame

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

+ Dronedarone

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K

+ Econazole

Quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole: augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'éconazole et après son arrêt.

+ Fibrates

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'association et 8 jours après son arrêt.

+ Fluconazole, itraconazole, voriconazole

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.

+ Fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, enoxacine, lomefloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine)

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) (voies générale et rectale)

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance: contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

Pour la méthylprednisolone (en bolus de 0,5 à 1 g): augmentation de l'effet de l'antigoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.

+ Glucosamine

Contrôle plus fréquent de l'INR

+ Griseofulvine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par la griséofulvine.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.

+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique.

Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

+ Hormones thyroïdiennes: levothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique). Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage en hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

+ Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (Statines)

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Inhibiteurs De Protéases Boostés Par Ritonavir

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant la durée du traitement.

Variation de l'effet de l'antivitamine K, le plus souvent dans le sens d'une diminution.

+ Ipilimumab

Augmentation du risque d'hémorragies digestives. Surveillance clinique étroite.

+ Médicaments Mixtes Adrénergiques-Sérotoninergiques

Augmentation du risque hémorragique. Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

+ Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troleandomycine)

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

+ Mercaptopurine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.

+ Névirapine, efavirenz

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral

+ Levocarnitine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la lévocarnitine et 8 jours après son arrêt.

+ Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole)

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.

+ Orlistat

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.

+ Paracétamol

En cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours, risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Pentoxifylline

Augmentation du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.

+ Proguanil

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

+ Propafénone

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Mécanisme invoqué: inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.

+ Rifampicine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par rifampicine et 8 jours après son arrêt.

+ Ropinirole

Augmentation du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par ropinirole et après son arrêt.

+ Ritonavir

Variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.

+ Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive de l'anticoagulant oral. Prendre le sucralfate à distance de l'anticoagulant oral (plus de deux heures si possible).

+ Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.

+ Tamoxifène

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Tibolone

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.

+ Tramadol

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

+ Viloxazine

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Autres anticoagulants oraux

Risque de majoration des événements hémorragiques lors du relais d'un anticoagulant oral par un autre.

Tenir compte de la demi-vie de l'anticoagulant oral et observer, le cas échéant, un délai de carence avant le début du traitement par l'autre.

Penser à informer le patient.

+ Alcool

Variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë, diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

+ Antiagrégants plaquettaires

Augmentation du risque hémorragique.

+ Acide Acetylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal

Majoration du risque hémorragique.

+ Deferasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

Cas particulier des antibiotiques et des antimycosiques

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

Cas particulier des anticancéreux

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulant oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonatals de la warfarine, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d’exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d’utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu’à 10 jours après l’arrêt de celui-ci et d’anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.

Grossesse

Chez l'humain, la warfarine traverse la barrière placentaire et les concentrations plasmatiques observées chez le fœtus sont proches de celles de la mère.

Chez l'humain, l'exposition aux antivitamines K (dont COUMADINE) pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque des malformations congénitales majeures (embryopathie et fœtotoxicité), des hémorragies fœtales et/ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale.

- un syndrome malformatif a été décrit dans environ 4 % à 7 % des grossesses exposées le plus souvent entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. L'embryopathie à la warfarine se caractérise par une hypoplasie nasale, des ponctuations épiphysaires (chondrodysplasie ponctuée) et un retard de croissance (incluant un faible poids à la naissance).

- une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas d'exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée. Il s'agit principalement d'anomalies du système nerveux central et des yeux avec des microcéphalies, des hydrocéphalies, des agénésies du corps calleux, des syndromes de Dandy-Walker, des atrophies corticales, cérébelleuses, optiques. D'autres troubles neurologiques (retard mental, cécité, schizencéphalie), ont également été rapportés.

Par conséquent, COUMADINE est contre-indiquée chez les femmes enceintes, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique, qui présentent un risque élevé de thromboembolie et pour lesquelles les bénéfices potentiels de COUMADINE peuvent l'emporter sur les risques (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si COUMADINE est utilisée pendant la grossesse ou en cas de découverte de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus et un diagnostic prénatal spécialisé (échographique voire IRM) adapté en fonction de la période d'exposition doit être instauré. En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.

Allaitement

COUMADINE passe en très faible quantité dans le lait maternel, mais aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. L'allaitement est donc possible. Si l'allaitement est exclusif, un apport en vitamine K1 est recommandé aux doses usuelles.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence, selon la règle suivante : très fréquent (> 10) ; fréquent (> 1/100, 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000 ; 1/100) ; rare (> 1/10 000, 1/1000) ; très rare (1/10000) et les fréquences inconnues (qui ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles).

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. Une hémorragie, pouvant varier d'un saignement léger à grave (y compris d'issue fatale), peut survenir au cours du traitement par COUMADINE. Elle peut toucher un tissu ou un organe et se manifester sous forme de saignement externe ou interne accompagné de symptômes et de complications.

Habituellement, les systèmes suivants de l'organisme peuvent être touchés :

- tractus gastro-intestinal supérieur (saignement gingival, hématémèse) ou inférieur (méléna, émission de selles sanglantes, saignement rectal). Une hémorragie rétropéritonéale peut également se produire.

- voies respiratoires (épistaxis, hémoptysie), y compris de rares cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire

- appareil génito-urinaire (hématurie, saignement vaginal, ménorragie)

- peau (contusion, ecchymose et pétéchie)

Une hémorragie du système nerveux central, y compris une hémorragie intracrânienne ou un hématome rachidien, ou une hémorragie oculaire, intra-articulaire, pleurale, péricardique, surrénalienne et hépatique peuvent également survenir.
Certaines complications hémorragiques peuvent se présenter sous forme de signes et de symptômes dont l'origine hémorragique peut ne pas être identifiée immédiatement.

Affections vasculaires

Très rare : syndrome des orteils bleus, embolisme artériel, embolisme graisseux, nécrose.

Affections du système immunitaire

Manifestations immunoallergiques des coumariniques.

Fréquent : prurit, rash.

Peu fréquent : urticaire.

Rare : vascularite.

Troubles hépatobiliaires

Rare : hépatite.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquence inconnue : insuffisance rénale aiguë (consécutive à des épisodes d'hématurie chez les patients prédisposés) (voir rubrique 4.4 Utilisation chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée), néphropathie liées aux anticoagulants (voir rubrique 4.4).

Atteintes gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgies isolées.

Affections de la peau et des tissus sous -cutanés

Peu fréquent : alopécie.

Rare : nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur la protéine S.

Fréquence inconnue : calciphylaxie

Effets indésirables supplémentaires issus de notifications spontanées (fréquence indéterminée):

Affections congénitales, familiales et génétiques.

Malformations congénitales, autres anomalies du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

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

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi vie de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, comorbidités, etc...). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose.

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte le permet.

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel.

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :

En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)

- INR 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K
- 4 INR 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K
- 6 INR 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
- INR $\geq$ 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte).

En cas de traitement par AVK avec INR cible $\geq$ 3 (fenêtre 2.5 - 3.5, ou 3 - 4.5)

- INR 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K
- 6 ? INR 10 : saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR $\geq$ 10 : un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Dans tous les cas :

- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR supra-thérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.

- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes. Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intra veineuse lente, quel que soit l'INR de départ.

La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée.

En cas d'INR persistant > 1,5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant le RCP du médicament utilisé, est recommandé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.

Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des anti-vitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.

En cas d'intoxication en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques.

L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITHROMBOTIQUES, code ATC : B01AA03.

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le co facteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide ??carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus ??carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

Administrées per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.

La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.

Après arrêt de l'antivitamine K, l'action anticoagulante persiste 4 jours, la vitesse de correction étant fonction des capacités de synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K? dépendant et de la demi-vie de l'AVK.

Les durées indiquées peuvent être prolongées, en particulier chez le sujet âgé.

La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La warfarine est absorbée rapidement par le tube digestif.

Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (voir rubrique 4.5).

La demi-vie de la warfarine est de l'ordre de 35 à 45 heures.

L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.

La warfarine traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de tapioca prégélatinisé, lactose monohydraté, acide stéarique, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Des dispositions appropriées doivent être prise lors de l’utilisation des médicaments anticoagulants. Les comprimés doivent être conservés dans leur emballage d'origine ainsi que les fractions de comprimés non utilisés immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

Les femmes enceintes doivent éviter toute exposition aux comprimés écrasés ou cassés.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEOFARMA S.R.L.

VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

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

- 34009 302 645 4 6 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 20 comprimé(s)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à 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