ANSM - Mis à jour le : 01/12/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluindione..... 20 mg

Pour un comprimé quadrisécable.

Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé quadrisécable de couleur rose, légèrement bombé à cassure cruciforme sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes:

- 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

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

Ces indications sont détaillées en rubrique 4.2 / Surveillance biologique.

4.2. Posologie et mode d'administration

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.

Posologie

Choix de la dose

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

La dose d'équilibre doit être recherchée et maintenue. Elle est habituellement de 20 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques.

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

Posologie chez le sujet âgé et très âgé

La dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. La surveillance du traitement relève 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 ne reposent que sur l'expérience pratique.

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.

A titre d'information les doses initiales recommandées en mg/kg/jour sont les suivantes :

	12 mois	**12 mois – 3 ans**	**> 3 ans – 18 ans**
Fluindione	1,4	0,65 – 0,70	0,37

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...).

Suivi du traitement

Pour les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois) et bien équilibrés, les données de sécurité ne justifient pas de modifier le traitement. En effet, toute période de

changement de traitement anticoagulant constitue une situation à risque d'évènements hémorragiques et/ou thrombotiques potentiellement grave.

Surveillance biologique de l'INR et adaptation posologique

Le test biologique adapté est la mesure du temps de Quick exprimé en 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 ? 1,2.

Dans la majorité des situations (voir 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.

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

Rythme des contrôles biologiques

Les contrôles 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

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 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.

En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), 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.

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 d’un relais héparine-AVK n’est pas indiquée (voir rubrique 4.4 Mise en garde et précautions d’emploi).

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 : âge 75 ans avec facteurs de risque * > 75 ans ** * *antécédent 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)*	cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à long terme
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

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la fluindione ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux dérivés de l'indanédione,
- 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'antécédent d'ulcère gastro-duodénal,
  - le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,
  - les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes ses formes y compris locales),
- En cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie),
- En cas de 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),
- En cas d'allaitement,
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

En cas de 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.

En raison du risque de manifestations immuno-allergiques, survenant principalement dans les 6 premiers mois de traitement, PREVISCAN ne doit pas être prescrit lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.8)

Ce médicament est généralement déconseillé :

- En cas de risque hémorragique.

  La décision de continuer le traitement par AVK doit être prise 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),

- 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-fluorouracile et, par extrapolation, le tégafur et la capécitabine.

Le patient doit être informé 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), et ce 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.

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.

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.

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 atteints d'insuffisance rénale terminale traitées par dialyse ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéine C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie. De rares cas de calciphylaxie ont été rapportés chez des patients prenant des anti-vitamines K, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par Préviscan doit être envisagé.

Des manifestations immuno-allergiques peuvent survenir, principalement dans les 6 premiers mois de traitement, imposant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).Par conséquent, chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione (moins de 6 mois) :

- La fonction rénale doit être surveillée régulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique.

- Considérer le rôle potentiel de la fluindione en cas d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de manifestations cutanées, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement ;

- En cas de confirmation de diagnostic d'atteinte immuno-allergique, arrêter rapidement et définitivement le traitement par fluindione, envisager le remplacement par un autre anticoagulant et envisager **la mise en place d'une corticothérapie à débuter dans les meilleurs délais.**

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.

Recommandation en cas de déplacement à l'étranger :

Préviscan (fluindione) n'est commercialisé qu'en France. En cas de déplacement à l'étranger du patient, il doit emporter avec lui la quantité suffisante pour suivre son traitement lors de son séjour et en connaître le nom en DCI qui doit figurer sur l'ordonnance.

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).

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

Des embolies de cristaux de cholestérol peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulant, notamment par fluindione. Cet effet est rare mais potentiellement sévère, avec un taux de mortalité élevé.

Il se manifeste par un syndrome cutané (syndrome des orteils bleus) pouvant être accompagné d'une défaillance rénale et/ou d'un syndrome viscéral. Des signes neurologiques peuvent apparaitre dans les formes graves.

Les embolies des cristaux de cholestérol peuvent survenir quelques semaines à quelques mois après le début du traitement, essentiellement en présence de co-morbidités cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose et/ou en cas d'intervention chirurgicale au niveau vasculaire.

En cas de confirmation du diagnostic d'embolie des cristaux de cholestérol, le traitement par fluindione doit être interrompu. Si un traitement anticoagulant est jugé nécessaire, il convient d'envisager un relai vers un autre anticoagulant non anti-vitamine K.

Une exposition à PREVISCAN pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque de 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 7 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 PREVISCAN est contre-indiquée, sauf situation exceptionnelle (voir rubriques 4.3, 4.4 « Précautions d'emploi » et 4.6).

Précautions d'emploi

Utilisation chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique

En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonatals avérés de la fluindione en cas d'administration chez une femme enceinte, PREVISCAN est contre-indiqué pendant la grossesse. Néanmoins, chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique et présentant un risque élevé de thromboembolie, les bénéfices potentiels de PREVISCAN peuvent l'emporter sur les risques. Dans cette situation, la décision de poursuivre le traitement par PREVISCAN 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 PREVISCAN est utilisé 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).

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, 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 entraînant 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, la surveillance de l'INR devra être 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.

En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C, l'administration d'AVK doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits sévères en protéine 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

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.

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 ? 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).

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.

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 d'un relais héparine-AVK doit être évitée dans la mesure où dans ce contexte, ce relais n'est pas indiqué et qu'il augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel.

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 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.

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.

Associations contre-indiquées

+ Acide acétylsalicylique (aspirine à forte dose)

- 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 pyrazolés

Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et 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 gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

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

+ Fluorouracile (et, par extrapolation, tégafur 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.

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.

+ 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.

+ Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)

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 la durée de l'association et après son arrêt.

+ Aprépitant

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.

+ Benzbromarone

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 benzbromarone 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.

+ 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.

+ 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, énoxacine, loméfloxacine, 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'anticoagulant 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.

+ Griséofulvine

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 : lévothyroxine, 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 de l'HMG CoA-réductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine)

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.

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

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 et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ 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.

+ Ritonavir et autres antiviraux à action directe

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 ou par un autre antiviral à action directe comme boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, simeprevir, sofosbuvir, velpatasvir.

+ 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.

+ Vitamine E ? 500 mg/j (alpha-tocophérol)

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 vitamine E et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

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

Majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

Problème particulier des antibiotiques

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.

Problème 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 anticoagulants 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 fluindione, 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 7 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 fluindione passe le placenta et les concentrations plasmatiques observées chez le fœtus sont proches de celles de la mère.

Chez l'humain, l'exposition aux antivitamines K (dont PREVISCAN) 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 fluindione 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 notamment 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, PREVISCAN est contre-indiqué 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 PREVISCAN peuvent l'emporter sur les risques (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si PREVISCAN est utilisé 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

L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

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 (>1/100, 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, 1/100) ; rare (> 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) et les fréquences indéterminées (qui ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles).

Affections vasculaires

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. Des cas d'hémorragies fatales ont été rapportés. Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.

Il peut s'agir également d'hémorragies non graves par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.

Fréquence indéterminée : Embolies de cristaux de cholestérol (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire

Manifestations immuno-allergiques

Des manifestations immuno-allergiques ont été rapportées, principalement dans les 6 premiers mois de traitement, imposant l'arrêt du traitement

Ces effets non dose-dépendants sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Les dérivés de l'indanédione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire,
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie),
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique, des cas d'aggravations d'insuffisance rénale pré-existante ont été rapportés ;
- augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique,
- rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle,
- rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite,
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse, pustulose exanthématique aigüe généralisée ;
- fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome («

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle générale suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre-indiqué de ré-administrer un dérivé de l'indanédione (réaction croisée).

Autres effets indésirables

Atteintes gastro-intestinales

Indéterminée : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rares : arthralgies isolées.

Affections de la peau et des tissus sous -cutanés

Rare : alopécie.

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

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 ? 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 ? 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 ? 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 intraveineuse 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 modifiée, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITHROMBOTIQUES, code ATC : B01AA.

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide y-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus y-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.

L'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La fluindione 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 fluindione est de l'ordre de 31 heures.

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de blé séché, lactose, talc, acide alginique, amidon de pomme de terre séché, acide stéarique, 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 25°C..

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8, 30 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

MERCK SANTE
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 34009 311 831 1 2 : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 334 841 3 2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 311 832 8 0 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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]
{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.