ANSM - Mis à jour le : 20/06/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acénocoumarol..... 4,0 mg

Pour un comprimé quadrisécable

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 304,4 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé quadrisécable.

Comprimé rond, blanc, plat, à bords biseautés, portant sur une face une barrette de fractionnement en croix avec la gravure « A » sur chaque quadrant et « CG » sur l'autre face du comprimé.

Le comprimé peut être divisé en quatre quart de doses égales.

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 leur récidive, en relais de l'héparine.

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, à la même heure. 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

Population générale

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 4 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.

Lorsque la valeur de l'INR avant le début du traitement est comprise dans les normes habituelles, la dose initiale habituelle de SINTROM est comprise entre 2 mg/jour et 4 mg/jour, sans administration d'une dose de charge. Lorsque la valeur de l'INR initiale est anormale, le traitement doit être instauré avec précautions.

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).

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.

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).

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 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 les tableaux ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales.

Relais de l'héparinothérapie

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), 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 : **âge** 75 ans avec facteur 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, antécèdent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne 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 – durée de traitement	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 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 – durée de traitement	Cible 2.5 ; INR 2 à 3; 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

Traitement en cas d'intervention dentaire ou chirurgicale

Chez les patients traités par SINTROM et devant subir une intervention chirurgicale ou invasive, une surveillance étroite de la coagulabilité est indispensable.

Dans certaines circonstances, par ex. actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, INR compris entre 2 et 3 avant le geste invasif et absence de risque hémorragique additionnel (ex antiagrégant, AINS), des interventions dentaires ou des petites chirurgies peuvent être entreprises sous traitement anticoagulant sans crainte d'un risque hémorragique excessif.

S'il est envisagé d'arrêter le traitement par SINTROM, même pour une courte durée, les bénéfices et les risques doivent être minutieusement évalués. L'initiation d'un traitement relais anticoagulant par ex. par l'héparine doit être basée sur une évaluation du risque possible de thromboembolie et d'hémorragie.

- **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).

Populations particulières

Population pédiatrique

L'expérience des anticoagulants oraux, y compris avec l'acénocoumarol, chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé (voir aussi rubrique 4.4).

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.

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 – 3 ans	> 3 ans – 18 ans
Acénocoumarol	0,14	0,08	0,05

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour) s'effectue suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Cependant des précautions particulières et une surveillance biologique plus fréquente de l'INR est recommandée. 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).

Sujet âgé et très âgé (? 65 ans)

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 ½ à ¾ de la dose (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Des précautions particulières et une surveillance biologique de l'INR plus fréquente est recommandée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, l'acénocoumarol (ou aux dérivés coumariniques) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère
- Hypertension sévère
- En cas d'association avec les médicaments ou composés suivants (voir rubrique 4.5) :

1. 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,

2. le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,

3. 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

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 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 30 ml/min),

- en association avec (voir rubrique 4.5) :
  - l’acide acétylsalicylique ou un de ses dérivés

§ 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
- l'apalutamide
- le défibrotide
- le 5-fluoro-uracile et par extrapolation autres fluoropyrimidines
- l'imatinib
- la noscapine
- le sulfaméthoxazole

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), 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 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 (voir rubrique 4.5).

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 intrarachidien. 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).

Association AVK-aspirine faible 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.

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.

Une exposition à SINTROM 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 3 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 SINTROM 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).

Néphropathie associée aux anticoagulants :

Chez les patients présentant une altération de l'intégrité glomérulaire ou des antécédents de maladie rénale, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, possiblement en lien avec des épisodes de surdosage anticoagulant et d'hématurie. Quelques cas ont été rapportés chez des patients sans antécédent de maladie rénale. Une surveillance étroite, comprenant une évaluation de la fonction rénale, est recommandée chez les patients présentant un INR suprathérapeutique et une hématurie (y compris microscopique).

Précautions d'emploi

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 évènement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

En cas de déficit congénital connu ou suspecté 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.

Populations particulières

Chez l'enfant et le sujet âgé (? 65 ans), la prudence est de mise. Il est recommandé de surveiller très fréquemment l'INR (voir rubrique 4.2).

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, l'instauration d'un traitement antivitaminique 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 entraînant un risque d'erreur de prise.

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

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 prothèses valvulaire mécanique.

Chez les patients en ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire), 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.

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, adaptée 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.

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 SINTROM, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par SINTROM doit être envisagé.

Hémorragie

SINTROM peut causer des saignements majeurs (y compris un choc hémorragique et hypovolémique) ou mortels. Les facteurs de risque hémorragique comprennent : une anticoagulation intense (INR > 4,0), l'âge du patient ? 65 ans, des antécédents d'INR très variable, des antécédents de saignements gastro-intestinaux, une hypertension artérielle, une maladie cérébro-vasculaire, une maladie cardiaque grave, une anémie, une malignité, un traumatisme, une insuffisance rénale et la prise de traitements concomitants (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Une surveillance régulière de l'INR doit être effectuée pour tous les patients.

Utilisation chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique

En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonatals avérés de l'acénocoumarol en cas d'administration chez une femme enceinte, SINTROM 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 SINTROM peuvent l'emporter sur les risques. Dans cette situation, la décision de commencer un traitement par SINTROM 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 SINTROM 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).

Ce médicament contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Anti-infectieux et hémostase

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K 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. Certaines céphalosporines (céfamandole, ceftriaxone, céfazoline), la clindamycine, semblent interagir au niveau de l'hémostase avec apparition d'anticorps anti facteur V. Enfin, la tigécycline et le danazol possèdent une action fibrinolytique propre.

AVK et INR

Chez un patient traité par antivitamines K, il convient de contrôler l'INR à chaque initiation ou suppression d'un ou plusieurs médicaments. La modification soudaine des habitudes alimentaires doit être également prise en compte et la régularité est préconisée pour le maintien à l'équilibre de l'INR. Les aliments riches en vitamine K sont essentiellement représentés par les choux, épinards, brocolis, certaines salades.

<u>Associations contre-indiquées</u>

+ Acide acétylsalicylique

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

- pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1g 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.

+ Miconazole (voie générale et gel buccal)

Hémorragies imprévisibles, éventuellement graves.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (évènement 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

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

- 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. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.

+ AINS

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 étroite, voire biologique.

+ Apalutamide

Risque de diminution très importante des concentrations des antivitamines K, et perte d'efficacité, par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'apalutamide.

+ Défibrotide

Risque hémorragique accru.

+ Fluoro-uracile (et par extrapolation, autres fluoropyrimidines)

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

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

+ Imatinib

Augmentation du risque hémorragique.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (contrôle plus fréquent de l'INR).

+ Noscapine

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

+ Sulfaméthoxazole

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

Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Allopurinol

Augmentation du risque hémorragique

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

+ Alpha-tocophérol

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.

+ Amiodarone

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 l’amiodarone et jusqu'à 4 semaines après son arrêt.

+ Androgènes

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 l’androgène et après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l’effet de l’antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l’anticonvulsivant inducteur.

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

+ Antipurine

Augmentation du risque hémorragique.

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.

+ Bosentan

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.

+ Céfamandole

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 la céphalosporine et après son arrêt.

+ Céfazoline

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 la céphalosporine et après son arrêt.

+ Ceftriaxone

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 la céphalosporine et après son arrêt.

+ Clindamycine

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 clindamycine et après son arrêt.

+ Cobimétinib

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique et le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR.

+ Colchicine

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 la colchicine et 8 jours après son arrêt.

+ Cyclines

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (pour la tigécycline, effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques).

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

+ Cytotoxiques

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroit, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

+ 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

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

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.

+ Econazole

Quelle que soit la voie d’administration de l’éconazole : 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 éconazole et après son arrêt.

+ Efavirenz

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.

+ Fibrates

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 le fibrate et 8 jours après son arrêt.

+ Fluconazole

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 le fluconazole et 8 jours après son arrêt.

+ Fluoroquinolones

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 la fluoroquinolone et après son arrêt.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

Glucocorticoïdes (voies générale et rectale) : impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l’antivitamine K 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 : le cas échéant, contrôle biologique au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

+ Glucosamine

Augmentation du risque hémorragique

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

+ Héparines

Augmentation du risque hémorragique.

Lors du relais de l’héparine par l’antivitamine K (nécessitant plusieurs jours), renforcer la surveillance clinique et biologique.

+ Ibrutinib

Augmentation du risque hémorragique.

Surveillance clinique, et le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR.

+ Inhibiteurs de l’HMG CoA-réductase (statines)

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.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

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

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

+ Ipilimumab

Augmentation du risque d'hémorragies digestives.

Surveillance clinique étroite.

+ Lévocarnitine

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 la durée du traitement par la lévocarnitine et 8 jours après son arrêt.

+ Macrolides (sauf spiramycine)

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 le macrolide et après son arrêt.

+ Méthylprednisolone

Pour des doses de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone administrées en bolus : augmentation de l’effet de l’antivitamine K et du risque hémorragique.

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

+ Névirapine

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.

+ Orlistat

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 l’orlistat et après son arrêt.

+ Paracétamol

Risque d’augmentation de l’effet de l’antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

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

+ Pristinamycine

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 la pristinamycine et après son arrêt.

+ Proguanil

Risque d’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 le proguanil et après son arrêt.

+ Rifampicine

Diminution de l’effet de l’antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Contrôle plus fréquent de l’INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l’antivitamine K pendant le traitement par la 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.

+ Sémaglutide

Le sémaglutide peut altérer l’absorption de l’acénocoumarol en raison de son effet retardant la vidange gastrique.

+ Tamoxifène

Risque d’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.

+ Tibolone

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 la tibolone et après son arrêt.

+ Voriconazole

Augmentation de l’effet de l’antivitamine K et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

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

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique

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

Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour)

+ Antiagrégants plaquettaires

Augmentation du risque hémorragique.

+ Aprépitant

Risque de diminution de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant.

+ 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.

+ Cimétidine

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

+ Déférasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

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

Augmentation du risque hémorragique.

+ Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques (amitriptyline, clomipramine, duloxétine, imipramine, milnacipran, oxitriptan, venlafaxine)

Augmentation du risque hémorragique

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique

+ Tramadol

Augmentation du risque hémorragique

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonatals de l'acénocoumarol, 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 3 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, l'acénocoumarol 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 SINTROM) 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 l'acénocoumarol 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, 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, SINTROM 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 SINTROM peuvent l'emporter sur les risques (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si SINTROM 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

SINTROM 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.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de SINTROM sur la fertilité chez l'Homme.

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

SINTROM n'a pas d'influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut cependant conseiller aux patients de garder sur eux une carte mentionnant la prise de traitement anticoagulant, en cas d'éventuelles blessures.

4.8. Effets indésirables

Hémorragies : Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement avec SINTROM.

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 d'hémorragies non graves par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence selon la convention CIOMS III suivante : très fréquent (?1/10), 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 fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Anémie (secondaire à une hémorragie, un saignement)
Affections du système immunitaire	
Rare :	hypersensibilité (ex : urticaire, éruption cutanée, prurit)* * réversibles après arrêt du traitement.
Affections vasculaires	
Fréquent :	hémorragie
Très rare :	vascularite
Affections gastro-intestinales	
Rare :	nausées, vomissements
Fréquence indéterminée :	diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée
Affections hépatobiliaires	
Très rare :	lésions hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare :	alopécie
Très rare :	nécrose cutanée localisée peut être en rapport avec un déficit congénital en proté en son co-facteur la protéine S
Fréquence indéterminée :	calciphylaxie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très rare :	arthralgies isolées
Affections rénales et urinaires	
Fréquence indéterminée :	Néphropathie associée aux anticoagulants (voir Section 4.4)

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

Traitement

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 4.5 : pas de saut de prise, pas de vitamine K. En cas d'hémorragies non graves cliniquement (INR 4,5), comme un bref saignement de nez ou la survenue de petits hématomes isolés), une réduction temporaire de la dose ou le saut d'une prise est souvent suffisant.

- 4.5 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 (½ 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 (½ 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 (concentré 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 : B01AA07.

Mécanisme d'action

L'acénocoumarol, la substance active de SINTROM, est un dérivé coumarinique et agit comme un antagoniste de la vitamine K. Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K produisent leur effet anticoagulant par inhibition de la vitamine-K-époxyde réductase. La vitamine K réduite est le co-facteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique.

Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Cette gamma-carboxylation a un effet significatif sur l'interaction entre les facteurs de coagulation mentionnés précédemment et les ions calcium. 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 heures (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 2 à 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.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'acénocoumarol, mélange racémique des énantiomères R(+) et S(-), est rapidement absorbé par voie orale, et au moins 60% de la dose est biodisponible dans le compartiment systémique. Le pic de concentration plasmatique de 0,3 ± 0,05 microgrammes/ml est atteint dans les 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 10 mg.

Les pics de concentration plasmatique et les aires sous la courbe sont proportionnels à la dose lorsqu'elle est située dans l'intervalle de dose 8-16 mg.

Les concentrations plasmatiques inter-individuelles présentent une telle variabilité qu'aucune corrélation ne peut être établie entre la dose, les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol et le niveau apparent de prothrombine.

Distribution

L'acénocoumarol absorbé se lie à 98,7% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le volume apparent de distribution est de 0,16-0,18 L/kg pour l'énantiomère R(+) et 0,22-0,34 L/kg pour l'énantiomère S(-).

L'acénocoumarol passe dans le lait maternel, mais en très petites quantités qui ne peuvent pas être détectées par les méthodes analytiques usuelles. Il traverse également la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'acénocoumarol est largement métabolisé. L'hydroxylation en 6- et 7- des deux énantiomères de l'acénocoumarol sont les métabolites principaux et le cytochrome P450 2C9 est le catalyseur majeur de la formation de ces 4 métabolites. Les autres enzymes impliquées dans le métabolisme du (R)-acénocoumarol sont le CYP1A2 et le CYP2C19. Par réduction du groupe keto, deux différents métabolites carbinol sont formés. La réduction du groupe nitro conduit à un amino-métabolite. La variabilité génétique liée au CYP2C9 participe à 14% de la variabilité interindividuelle de la réponse pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

Elimination

L'acénocoumarol est éliminé du plasma avec une demi-vie de 8 à 11 heures. La clairance plasmatique apparente est de 3,65 L/h après administration orale. La clairance plasmatique totale de l'énantiomère R(+) qui possède une activité anticoagulante significativement plus élevée, est beaucoup plus basse que celle de l'énantiomère S(-).

Seul environ 0,12 à 0,18% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'excrétion cumulée en une semaine des métabolites et de l'acénocoumarol conduit à une élimination de 60% de la dose dans l'urine et 29% dans les fèces.

Populations particulières

Patients âgés

Dans une étude, les concentrations plasmatiques de l'acénocoumarol, produisant un niveau donné de prothrombine, paraissaient plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans que

chez les patients plus jeunes, bien que les doses administrées ne soient pas plus importantes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité

Toxicité en dose unique

L'acénocoumarol a démontré une toxicité aiguë modérée chez la souris, le rat et le lapin et plus élevée chez le chien.

L'acénocoumarol a une toxicité aiguë modérée par voie orale chez la souris et le rat, et une toxicité aiguë élevée par voie orale chez le chien.

Aucune étude de toxicité par administration réitérée n'a été conduite chez l'animal.

Toxicité en doses répétées

L'administration orale répétée d'acénocoumarol à des souris et des rats sur une période de 4 à 12 jours a entraîné une mortalité à partir de la dose de 1 mg/kg chez le rat, des signes cliniques de toxicité (y compris perte de poids, sédation, motilité réduite, pâleur des muqueuses, de la peau, et des extrémités, hématomes isolés et respiration irrégulière), et une augmentation importante mais prévue du taux de prothrombine de coagulation.

Dans les études à doses répétées, le foie est présumé être le principal organe cible de la toxicité des dérivés coumariniques, y compris l'acénocoumarol. L'administration de ces substances à des doses pharmacologiques excessives peut provoquer des hémorragies.

Reprotoxicité, tératogénicité

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal afin d'étudier la toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction.

Cependant, les effets sur la coagulation sont susceptibles de provoquer des malformations fœtales et des hémorragies néonatales à la fois chez l'animal et chez l'Homme (voir rubrique 4.6).

Mutagénicité

Dans l'ensemble, le poids des résultats d'études *in vitro* avec l'acénocoumarol et *in vitro* et *in vivo* des études de génotoxicité avec des composés dérivés, y compris les autres antagonistes de la vitamine K, suggère que l'acénocoumarol manque de potentiel génotoxique.

Carcinogénicité

Aucune étude de cancérogénèse à long terme n'a été conduite sur l'acénocoumarol.

La coumarine a été associée à une augmentation de la survenue de tumeurs pulmonaires et hépatiques (bénignes) chez la souris, et de tumeurs hépatiques et rénales (bénignes) chez le rat. Les tumeurs hépatiques chez le rat et les tumeurs pulmonaires chez la souris sont considérées comme étant en relation avec des voies métaboliques espèce-spécifiques. L'administration alimentaire de la coumarine à des rats Sprague-Dawley pendant 2 ans a été associé à une incidence accrue de fibrose cholangiocarcinome, cholangiocarcinome, et/ou des tumeurs des cellules du parenchyme hépatique aux doses administrées les plus fortes (234 et 283 mg/kg, respectivement chez les mâles et les femelles).

L'hépatotoxicité de la coumarine et de ses dérivés, mise en évidence chez le Rat, est liée à une induction enzymatique et à la voie de métabolisation et/ou aux métabolites de la coumarine qui

sont spécifiques aux espèces de rongeurs étudiés. Les tumeurs rénales observées chez des souris mâles sont considérées comme un effet espèce-spécifique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, aérosil 200, amidon de maïs STA-RX 1500.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 12, 20, 30 ou 50 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

MERUS LABS LUXCO II SARL
208 VAL DES BONS MALADES
L-2121 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

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

- 34009 335 580 9 3 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 309 657 8 8 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 335 581 5 4 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 335 643 0 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 309 658 4 9 : 50 comprimés sous plaquettes (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]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I