

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaires (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, 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. 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.

###### Choix de la dose

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 20 mg, à adapter en fonction des résultats biologiques. L'ajustement de la posologie s'effectue par paliers de 5 mg (1/4 de comprimé). Avec PREVISCAN, dont la demi-vie est longue (31 heures), une adaptation posologique plus fine se fait par prescription d'une posologie alternée sur 2 ou 3 jours, par exemple 1/2 comprimé un jour, 1/4 comprimé l'autre jour.

Ne pas utiliser de dose de charge.

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

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

## Posologie chez le sujet âgé et très âgé

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

## Utilisation chez l'enfant

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

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

Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant 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
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...).

## 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  $\leq 1.2$ .

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 Surdosage).

### 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 3<sup>ème</sup> prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du 4<sup>ème</sup> jour), pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage avant l'obtention de 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 1<sup>er</sup> contrôle).

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

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

### INR recommandés et durées de traitement

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

### **Relais de l'héparinothérapie**

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
<p><b>Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes :</b></p> <p><b>âge</b>            &lt; 75 ans avec facteurs de risque *            &gt; 75 ans **</p> <p>* <i>antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète.</i>  <i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>** <i>après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque (voir rubrique 4.4)</i></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme</p>
<p><b>Valvulopathies mitrales</b>            (particulièrement le <u>rétrécissement mitral</u>) 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 transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme</p>
<p><b>Prothèses valvulaires :</b></p> <p>* prothèses <u>mécaniques</u></p>	<p>INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du patient (voir tableau ci-dessous) ; à long terme</p>
<p>* prothèses <u>biologiques</u></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>

**INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques :**

Risque thrombogénique intrinsèque des prothèses <sup>a</sup>	Facteurs de risque liés au patient <sup>b</sup>	
	Aucun facteur de risque	≥1 facteur de risque
Faible	2.5	3.0
Moyen	3.0	3.5
Elevé	3.5	4.0

<sup>a</sup>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

<sup>b</sup>Facteurs de risque liés au patient: position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG >50mm ; sténose mitrale quelque 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 récives, en relais de l'héparine

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

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

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

### 4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanedione, ou à l'un des excipients,
- insuffisance hépatique sévère,
- en cas d'association avec les médicaments suivants (cf. rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :
  - l'acide acétylsalicylique :
    - o pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour),
    - o pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal,
  - 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 d'allaitement,
- chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).

### 4.4 Mises en garde et précautions particulières 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.
--

Ce médicament est généralement déconseillé :

- en cas de risque hémorragique.  
La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK, doit être pris en fonction du rapport bénéfique/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 oesophagiennes,
- 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. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :
  - 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. contre-indications),
  - le diflunisal,
  - le 5-fluoro-uracile et par extrapolation tegafur et capecitabine.

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

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. Surdosage). En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

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

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

Association AVK-aspirine faibles doses :

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

Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).

Recommandation en cas de déplacement à l'étranger :

Previscan (fluidione) 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.

## **Précautions d'emploi**

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

- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,
- risque d'altération des fonctions cognitives 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, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :

- d'insuffisance hépatique modérée,
- d'hypoprotidémie,
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

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 trombo-embolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et post opératoire par une héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.

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

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

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

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

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.

## **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**

- Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour)
- pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal

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

#### **+ AINS pyrazolé : phénylbutazone**

Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales :

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

#### **+ Miconazole (voie générale et gel buccal)**

Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.

#### **+ Millepertuis**

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

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

### **Associations déconseillées**

#### **+ Acide acétylsalicylique :**

- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique.
- pour des doses antiagrégantes (de 50mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-



duodéal.

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

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

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

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

**+ Diflunisal**

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

Utiliser d'autres antalgiques (notamment paracétamol).

**Associations nécessitant des 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, fosphénytoïne, 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.

**+ Aprepitant**

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

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  $\geq$  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 (ofloxacin, péfloxacin, enoxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, lévofloxacin, norfloxacin)**

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 : levothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol**

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

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

**+ Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (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, troleandomycine)**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Mercaptopurine**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Névirapine, Efavirenz**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR 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 (4g/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**

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

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

#### **+ Sucralfate**

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

#### **+ Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Tamoxifène**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

#### **+ Tibolone**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Tramadol**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR

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

#### **+ Viloxazine**

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

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

#### **+ 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 Acetylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.**

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 anticoagulant oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Avec tous les anti-vitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires); une foetopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.

Une possibilité de perte embryonnaire ou foetale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.

En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'antivitamines K.

Chez la femme enceinte, la prescription des antivitamines K doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.

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.

Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux antivitamines K.

### **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 (> 1/1000 ; < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) et les fréquences inconnues (qui ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles).



### Affections vasculaires

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. 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.

### Affections du système immunitaire

#### Manifestations immuno-allergiques

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

- oedème local, oedème 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 ;
- 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 ;
- fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

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

### Autres effets indésirables

#### **Atteintes gastro-intestinales :**

Inconnue : 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 : alopecie,

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

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



- INR  $\geq 10$  : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte). En cas de traitement par AVK avec INR cible  $\geq 3$  (fenêtre 2.5 - 3.5, ou 3 - 4.5)
- INR  $< 6$  : pas de saut de prise, pas de vitamine K.
- $6 \leq \text{INR} < 10$  : saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
- INR  $\geq 10$  : un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Dans tous les cas :

- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR supra-thérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.
- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

#### Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.

Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intra veineuse lente, quel que soit l'INR de départ.

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

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

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

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

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

#### **B01AA : ANTITHROMBOTIQUES**

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le co facteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide  $\gamma$ -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. Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

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

La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités

diminuent sont ceux dont la demi vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.

Après arrêt de l'antivitamine K, l'action anticoagulante persiste 3 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 .

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La 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. Interactions).

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 précliniques**

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Incompatibilités**

## **6.2 Durée de conservation**

## **6.3 Précautions particulières de conservation**

## **6.4 Nature et contenance du récipient**

## **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

# **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

# **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

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

## **MERCK SANTE**

37, rue Saint Romain  
69008 LYON

# **10. DATE D'APPROBATION/REVISION**

## **ANNEXE III**

### **ETIQUETAGE**

#### **DENOMINATION**

PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable

#### **COMPOSITION QUALITATIVE**

#### **COMPOSITION QUANTITATIVE**

#### **FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé quadrisécable.

#### **Liste des excipients ayant un effet notoire**

Lactose  
Amidon de blé (gluten)

#### **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

#### **MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale

#### **TENIR HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

#### **MISES EN GARDE SPECIALES**

Ce traitement doit être suivi avec rigueur et vigilance. Utilisez le carnet de suivi disponible auprès de votre médecin, biologiste ou pharmacien.

#### **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

#### **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS**

#### **NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

#### **MÉDICAMENT AUTORISÉ N°**

#### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

#### **NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION**

#### **DATE LIMITE D'UTILISATION**

#### **PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.**

Sans objet.

## ANNEXE III bis :

### CARNET D'INFORMATION ET DE SUIVI DE TRAITEMENT

**Vous et votre traitement anticoagulant par AVK  
(antivitamine K)  
Carnet d'information et de suivi du traitement**

Nom :

Prénom :

Adresse :

Tél :

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact (cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :

> Nom de l'AVK prescrit :

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...) qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.

> Indication thérapeutique :

> Durée prévisible du traitement :

Votre INR cible est de :

Il peut varier de :                      à

#### **Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.**

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont poursuivis.

#### **Ce carnet est destiné à :**

> rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),

> répondre à des questions pratiques :

- mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
- comment le prendre,
- quels sont les risques,
- les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
- ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de santé qui vous suivent.

## Mieux comprendre votre traitement par AVK

### Qu'est-ce qu'un traitement par AVK et pourquoi vous a-t-il été prescrit ?

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **ANTICOAGULANT** :

Il « fluidifie » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

### Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang. **Cet examen est indispensable.**

En début de traitement, des contrôles fréquents sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. **Cet INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur « basse » et valeur « haute ») qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé => hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé => thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

**Une fois l'INR cible atteint**, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin lorsque l'AVK est pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- en cas d'apparition de saignement, même minime,
- en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

## Comment prendre votre traitement par AVK ?

### La ou les prises doivent être effectuées chaque jour à la même heure.

Si le médicament AVK est pris en une seule fois par jour, ce sera de préférence le soir. Dans le cas de plusieurs prises dans la journée, suivez les instructions notées par le médecin sur l'ordonnance.

**En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle de prise.

Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

**Toute modification de dose doit être décidée par un médecin**, si possible celui qui suit votre traitement, et jamais de votre propre initiative.

**En déplacement**, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

## Quels sont les risques d'un traitement par AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

- **INR supérieur à la valeur « haute »** fixée par votre médecin traitant
- **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :
  - saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
  - présence de sang dans les urines,
  - règles anormalement abondantes,
  - apparition de « bleus » (hématomes),
  - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
  - vomissements ou crachats sanglants,
  - saignement qui ne s'arrête pas.
- **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**
  - fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
  - pâleur inhabituelle,
  - mal de tête ne cédant pas au traitement,
  - malaise inexplicé.

**Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires** dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

### Cas particulier : la grossesse

Informez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

## Les 7 règles d'or à respecter dans le cadre de votre traitement par AVK

1. Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.
2. N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.
5. Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément. Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.

### Ce que vous ne devez pas faire

1. N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.
2. Ne prenez jamais un autre médicament, même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.
3. Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ou [www.automesure.com](http://www.automesure.com)

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée (si nécessaire) après l'INR	Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

\*Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.

## **Comment vous procurer le carnet AVK**

Vous êtes un patient traité par anticoagulant. Ce carnet vous a été remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.

### **Médecins**

Pour obtenir des carnets de suivi à remettre aux patients, s'adresser à :

Fédération Française de Cardiologie (FFC)  
5, rue des Colonnes du Trône, 75012 PARIS  
Fax : 01 43 87 98 12  
Mail : [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)

### **Biologistes ou pharmaciens**

Pour obtenir des carnets de suivi à remettre aux patients, s'adresser à :

Comité d'Education Sanitaire et Sociale  
de la Pharmacie Française (CESPHARM)  
17, rue Margueritte, 75017 Paris  
Fax : 01 56 21 35 09  
Mail : [cespharm@ordre.pharmacien.fr](mailto:cespharm@ordre.pharmacien.fr)

**L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)**  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

L'Afssaps évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé destinés à l'homme (médicaments, produits sanguins, dispositifs médicaux...). Elle en assure la surveillance et le contrôle, et conduit des inspections sur les sites de fabrication. Elle mène des actions d'information sur le bon usage des produits de santé.

A ce titre, elle s'est particulièrement attachée à améliorer la sécurité d'emploi des traitements anticoagulants en mettant à la disposition des patients et des professionnels de santé des recommandations de bon usage.

**Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)**  
[www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention

et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments.

Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.

### **La Fédération Française de Cardiologie (FFC)**

[www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)

La Fédération Française de Cardiologie (FFC) a pour principale mission la prévention des maladies cardio-vasculaires (première cause de mortalité avec 150 000 décès par an). De nombreux autres documents de prévention sont disponibles auprès de la FFC, comme les brochures tabac, cholestérol, hypertension artérielle, la carte de l'endocardite infectieuse...



Pour obtenir nos brochures gratuites et mieux connaître la FFC, vous pouvez :

- > Naviguer sur le site [www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)
- > Envoyer un mail à [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)
- > Appeler la FFC au 01 44 90 83 83 ou envoyer un fax au 01 43 87 98 12
- > Visiter le centre d'information à la Maison du Coeur situé au 5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris

Au delà de sa mission d'information sur la prévention, la FFC participe également au financement de la recherche clinique cardiologique, aide les cardiaques qui pratiquent des activités de réadaptation dans les Clubs Cœur et Santé et informe sur les « gestes qui sauvent ».

L'association ne perçoit aucune aide directe de l'Etat, seule la générosité des donateurs (dons et legs) lui permet d'assurer ses missions.

Le contenu et la diffusion des informations figurant dans les publications émanant de la Fédération Française de Cardiologie n'engagent la responsabilité que de leurs auteurs.

Ce carnet a été réalisé sous la coordination de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Cette opération de prévention est réalisée en partenariat avec des laboratoires pharmaceutiques

Bristol-Myers-Squibb

3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison Cedex

Tél : 08 10 41 05 00 (N° Azur)

Novartis Pharma SAS

2 et 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01 55 47 60 00

Procter & Gamble Pharmaceuticals France

163-165, quai Aulagnier, 92600 Asnières-sur-Seine

Tél : 0800 187 258 (n° vert)

**Carte à découper et à insérer dans votre portefeuille**  
**Je prends un traitement anticoagulant par AVK**

NOM :

Médicament AVK prescrit :

Mon INR cible est de :

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant :

Tél :