

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acénocoumarol.....4,00 mg

pour un comprimé quadrisécable

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé quadrisécable.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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

Ces indications sont détaillées à la 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 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.

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  $\frac{1}{2}$  à  $\frac{3}{4}$  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
Acénocoumarol	0,14	0,08	0,05

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 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 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 facteur de risque *            &gt; 75 ans **</p> <p><b>Valvulopathies mitrales</b>            (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p><b>Prothèses valvulaires</b></p>	<p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme</p> <p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme</p> <p>INR cible fonction du type de</p>

- prothèses <u>mécaniques</u>	prothèse et des caractéristiques du patient (voir tableau ci-dessous) ; à long terme  cible 2.5 ; INR 2 à 3 3 mois
- prothèses <u>biologiques</u>	

\* *antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète.*

*En l'absence de facteurs de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.*

*\*\* après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4)*

### **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 >50 mm ; 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 – 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 récives, 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, récurrence 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 coumariniques, ou à l'un des excipients,
- insuffisance hépatique sévère,
- en cas d'association avec les médicaments suivants (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :
  - l'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
  - le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,
  - les AINS pyrazolés : la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales),
- en cas d'association avec le millepertuis.

### 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.

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-duodéal récent ou en évolution,
  - varices œsophagiennes,
  - hypertension artérielle non contrôlée,
  - antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique),
  - en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 20$  ml/min),
  - en association avec (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :
    - l'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

- Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
  - les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, voir rubrique 4.3. contre-indications),
  - 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 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, chou 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 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).

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

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.

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

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

## **Précautions d'emploi**

Chez le sujet âgé et très âgé, le risque hémorragique est élevé. Aussi, l'instauration d'un traitement 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.

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

## **Chirurgie ou actes médicaux invasifs sous AVK**

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

## ***Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK***

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

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

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

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

Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relai pré et post opératoire est recommandé quelque soit le type de prothèses valvulaire mécanique.

Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé 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 anti-agrégantes (de 50 mg 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.

##### **+ Fluorouracile (et par extrapolation tegafur et capécitabine)**

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

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

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

##### **+ Allopurinol**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

##### **+ Aminogluthétimide (décrit pour warfarine et acénocoumarol)**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

##### **+ Amiodarone**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

##### **+ Androgènes**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, 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'aprépitant.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Azathioprine**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Benzbromarone**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Bosentan**

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

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

**+ Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone)**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

**+ Cimétidine (à des doses  $\geq$  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 8<sup>ème</sup> 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.

#### **+ Griseofulvine**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par la griseofulvine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griseofulvine 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 par les 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 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 macrolide et après son arrêt.

#### **+ Mercaptopurine**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Névirapine, Efavirenz**

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

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

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

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Orlistat**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Paracétamol**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Pentoxifylline**

Augmentation du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Proguanil**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Propafénone**

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Rifampicine**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

#### **+ Ritonavir**

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 $\geq$ 500 mg/j (alpha-tocophérol)**

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

Contrôle plus fréquent de l'INR.

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

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Alcool**

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

#### **+ Antiagrégants plaquettaires**

Augmentation du risque hémorragique.

#### **+ Acide acétylsalicylique à doses anti-agrégantes (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 anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

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

## **Grossesse**

Avec tous les antivitamines 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 fœtale 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 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

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

## **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.

### **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**

Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence, selon la règle suivante : très fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000 ; < 1/100) ; rare (> 1/10 000 ; < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et les fréquences 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 d'hémorragies non graves par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.

#### **Affections du système immunitaire**

Manifestations immunoallergiques des coumariniques.

Fréquence inconnue : éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt du traitement.

Très rares : vascularite.

Très rare : atteinte hépatique.

#### **Autres effets indésirables**

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

Fréquence 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.

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

#### **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 : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

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

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

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

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

En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)

- INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K
- $4 \leq \text{INR} < 6$  : saut d'une prise, pas de vitamine K
- $6 \leq \text{INR} < 10$  : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
- $\text{INR} \geq 10$  : 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)
- $\text{INR} \geq 10$  : 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 (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 : B01AA**

L'acénocoumarol 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 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 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  $0.3 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$  est atteint dans les 2 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

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.

#### 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 inter-individuelle 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 0,2% 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.

### **Influence de l'âge**

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**

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

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

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.

Aucune étude de mutagénèse n'a été conduite.

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

## **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).

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

Pas d'exigences particulières.

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

## **MERUS LABS LUXCO II SARL**

26-28 RUE EDWARD STEICHEN,

2540 LUXEMBOURG

LUXEMBOURG

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

- 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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 6 décembre 1990

Date de dernier renouvellement : 6 décembre 2005

### **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

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable**

**Acénocoumarol**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acénocoumarol ..... 4,00 mg

Pour un comprimé quadrisécable.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé quadrisécable.

Boîte de 10, 12, 20, 30 et 50.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

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

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**MERUS LABS LUXCO II SARL**  
26-28 RUE EDWARD STEICHEN,  
2540 LUXEMBOURG  
LUXEMBOURG

**Exploitant**

**SERB**  
40 AVENUE GEORGE V  
75008 PARIS  
FRANCE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquettes

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable**

**Acénocoumarol**

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**MERUS LABS LUXCO II S.A R.L.**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

\_\_\_\_\_

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable**  
**Acénocoumarol**

#### Encadré

**Ce traitement doit être suivi avec une très grande rigueur et une très grande vigilance, car mal équilibré, il peut entraîner des complications hémorragiques ou une rechute de votre maladie.**

**Il nécessite une surveillance biologique particulière, effectuée à l'aide d'un test appelé INR (International Normalized Ratio).**

**La lecture de cette notice est indispensable pour mieux comprendre et bien utiliser ce médicament. Si vous avez des questions, demandez plus d'informations à votre médecin.**

**Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la consulter.**

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ?
3. Comment prendre SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. QU'EST-CE QUE SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : ANTITHROMBOTIQUES

##### Indications thérapeutiques :

Ce médicament est un anticoagulant oral de la famille des antivitamines K (AVK).

Les AVK empêchent l'action de la vitamine K. Cette vitamine a un rôle dans la coagulation du sang. La prise de ce médicament permet donc de ralentir la coagulation et d'éviter ainsi la formation de caillot dans les artères et les veines.

Il est prescrit dans certaines situations en médecine ou en chirurgie :

- phlébite (caillot dans une veine),
- embolie pulmonaire (caillot dans les poumons),
- maladies cardiaques connues : certains troubles du rythme cardiaque (tels que fibrillations auriculaires), anomalies ou prothèse des valves cardiaques,
- certains infarctus du myocarde,

Il peut être prescrit en relais d'une héparine (*autre médicament anticoagulant*).

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ?

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

##### Ne prenez jamais SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés à la rubrique 6 ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère (*maladie du foie*) ;
- en cas d'association avec les médicaments suivants :
  - l'aspirine à fortes doses,
  - le miconazole utilisé pour le traitement de mycoses (*infections à champignons*) par voie générale ou buccale,



- les AINS pyrazolés : phénylbutazone, médicaments utilisés comme anti-inflammatoires ;

- en cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable.

### **Mises en garde spéciales**

Il est important de comprendre les principes et les modalités du traitement afin de ne pas prendre de risque inutile. N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin et utilisez le carnet de suivi prévu (voir Carnet d'information et de suivi de traitement).

Ce médicament est généralement déconseillé, sauf avis contraire de votre médecin :

- En cas de risque connu de saignement.
- En cas d'insuffisance rénale sévère.
- En association avec :
  - l'aspirine ou ses dérivés aux doses habituelles par voie orale,
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (sauf AINS pyrazolés),
  - le fluorouracile et, par extrapolation, tegafur et capecitabine (médicaments anticancéreux).

### **Avant le traitement**

Il est nécessaire que votre médecin puisse évaluer votre risque personnel de saignement éventuel. Ainsi, signalez-lui si vous êtes sujet à des saignements, notamment digestifs, et si vous avez ou avez eu :

- un ulcère de l'estomac, des varices œsophagiennes,
- un accident vasculaire cérébral,
- une opération chirurgicale récente,
- une hypertension artérielle sévère,
- un épisode grave de saignement.

### **Principe de la mise en place du traitement**

Pour être efficace, ce traitement doit être équilibré : le traitement doit être suffisant pour éviter la formation d'un caillot et ne doit pas être trop fort ce qui favoriserait une hémorragie.

La même dose d'AVK ne provoque pas le même ralentissement de la coagulation chez toutes les personnes. Il est donc nécessaire que votre médecin recherche la dose qui vous convient, en évaluant l'effet du médicament par la mesure de l'INR (voir plus bas).

Une fois la dose appropriée déterminée, une surveillance régulière, par l'INR, reste nécessaire car de nombreux facteurs peuvent augmenter ou diminuer l'effet anticoagulant du médicament.

L'effet anticoagulant des AVK est retardé de 2 à 4 jours après la première dose et ils agissent encore quelques jours après l'arrêt du traitement.

### **Surveillance du traitement par la mesure de l'INR**

L'INR se mesure à partir d'un prélèvement sanguin. Il permet d'évaluer l'activité du médicament. Il est utilisé pour rechercher la dose de médicament qui vous convient et pour surveiller votre traitement (voir plus haut).

Cet examen est indispensable. Il doit être fait fréquemment jusqu'à l'équilibre du traitement. Progressivement sa fréquence peut diminuer, mais il sera fait au moins une fois par mois.

Il est préférable de toujours faire effectuer cet examen par le même laboratoire et de noter le résultat dans le carnet de suivi du traitement.

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est  $\leq 1,2$ .

Votre médecin vous précisera les limites de l'INR adapté à votre cas particulier : dans la plupart des cas, l'INR doit se situer entre 2 et 3.

Un INR inférieur à 2 reflète un traitement insuffisant.

Un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

Dans certains cas, votre médecin souhaitera obtenir un INR plus élevé.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique (voir rubrique « symptômes et instructions en cas de surdosage »).

### Consignes relatives à un éventuel risque hémorragique

N'oubliez pas de signaler à tout praticien que vous consultez (médecin, dentiste, pharmacien, biologiste, kinésithérapeute, infirmière, sage-femme) que vous suivez un traitement anticoagulant.

En cas de saignement, même mineur, un surdosage doit être envisagé et l'origine du saignement doit être recherchée (voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Évitez les sports ou les comportements violents susceptibles d'entraîner des traumatismes.

Vous ne devez pas avoir d'injection intra-musculaire : ce type d'injection peut provoquer un hématome.

### Mise en garde liée à l'excipient

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

### **Précautions d'emploi**

Portez toujours sur vous une carte mentionnant que vous prenez des AVK.

En raison d'une très grande sensibilité au médicament, la posologie sera adaptée et la surveillance du traitement sera renforcée, notamment par la mesure de l'INR :

- chez les personnes âgées de plus de 65 ans (risque de surdosage majoré),
- chez l'enfant, dont la prise en charge est réservée aux services spécialisés,
- en cas d'insuffisance rénale sévère,
- chez l'insuffisant hépatique modéré,
- en cas d'hypoprotidémie (diminution du taux des protéines du sang),
- en cas d'autres maladies associées (en particulier, infection aiguë ou maladie de la coagulation).

### **Enfants <et adolescents>**

Sans objet.

### **Autres médicaments et SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable**

De nombreux médicaments modifient l'action des AVK :

- soit en augmentant leur effet et conduisant à un risque hémorragique,
- soit en le diminuant, ce qui expose à un risque de thrombose.

Il ne faut JAMAIS prendre un médicament de sa propre initiative, il faut TOUJOURS demander l'avis de votre médecin.

En cas de douleur ou de fièvre ne prenez pas de médicament contenant de l'aspirine ou un anti-inflammatoire (risque de saignement).

Si vous prenez d'autres médicaments avant le début de ce traitement, pensez à en avertir votre médecin, notamment si vous êtes traité :

- pour une mycose (*infection à champignon*) ou des rhumatismes,
- par antibiotiques ou par chimiothérapie.

Si au cours de votre traitement par AVK, un autre traitement doit être débuté, il est souvent nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

### **SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable avec des aliments**

Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (frisé, choux de Bruxelles, chou blanc, brocolis...), les épinards, les asperges. Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.

### **Grossesse et allaitement**

En général, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. En cas de besoin, votre médecin peut décider de vous prescrire cet anticoagulant pendant votre grossesse.

Si vous souhaitez être enceinte, parlez-en à votre médecin. Sauf cas très particulier, votre traitement sera interrompu avant le début de la grossesse.

L'allaitement est possible.

D'UNE FAÇON GÉNÉRALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE OU DE L'ALLAITEMENT, DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MÉDICAMENT.

### **Sportifs**

Évitez les sports ou les comportements violents susceptibles d'entraîner des traumatismes.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

SINTROM n'a pas d'influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Gardez sur vous une carte mentionnant la prise de traitement anticoagulant, en cas d'éventuelles blessures.

**SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable contient du lactose.**

## **3. COMMENT PRENDRE SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ?**

### **Posologie**

Respectez strictement la prescription médicale et reportez-vous à la rubrique « Mises en garde spéciales ».

A titre indicatif :

La première dose est choisie par votre médecin en fonction de votre situation.

Puis la dose est modifiée par votre médecin en fonction des résultats de l'INR, pour équilibrer votre traitement.

Les modifications de doses doivent toujours être décidées par un médecin, si possible celui qui suit votre traitement et jamais par vous-même.

### **Mode d'administration**

VOIE ORALE : avaler les comprimés avec un verre d'eau.

### **Fréquence d'administration**

La prise régulière et sans oubli de ce médicament est déterminante dans l'efficacité du traitement. L'heure de prise doit être fixe.

Une prise par jour. Il est préférable de le prendre le soir, afin que votre médecin puisse modifier la dose dès que possible après les résultats de l'INR.

Dans tous les cas, respectez l'ordonnance de votre médecin.

### **Durée du traitement**

Selon prescription médicale.

**Si vous avez pris plus de SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable que vous n'auriez dû :**

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Un surdosage peut se manifester par :

- l'apparition d'un saignement (lire rubrique « Mises en garde spéciales ») ;
- un INR supérieur à 5, avec ou sans saignement associé.

Dans ces situations, prévenir rapidement un médecin, si possible celui qui vous suit.

Dans certains cas, il faudra simplement modifier la dose, dans d'autres cas un traitement devra être effectué en urgence.

**Si vous oubliez de prendre SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable :**

Il ne faut jamais prendre deux fois la dose prévue dans la même journée.

La prise médicamenteuse oubliée peut être « rattrapée » dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée.

Pensez à signaler un oubli lors d'un contrôle d'INR et notez-le dans votre carnet de suivi.

**Si vous arrêtez de prendre SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable :**

Sans objet.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Manifestations hémorragiques :**

Ce sont les effets non souhaités et gênants les plus fréquents.

En cas de saignement, même mineur, un surdosage doit être envisagé et l'origine du saignement doit être recherchée. (Voir rubrique « Mises en garde spéciales »).

- Prévenez votre médecin notamment en cas de :
  - saignement des gencives,
  - saignement du nez,
  - présence de sang dans les urines,
  - règles abondantes,
  - apparition d'hématomes.
- Prévenez immédiatement un médecin ou présentez-vous à un service d'urgences médicales, en cas de :
  - sang rouge ou noir dans les selles,
  - vomissements ou crachats sanglants,
  - saignement qui ne s'arrête pas.
- Parfois une hémorragie peut ne pas être extériorisée, seuls certains signes permettent de la détecter, comme :
  - une fatigue chronique,
  - un essoufflement anormal,
  - un mal de tête ne cédant pas au traitement antalgique habituel,
  - un malaise inexplicé.

Ces situations doivent vous faire consulter votre médecin.

##### **Autres effets :**

- Très rare : vascularite (maladie inflammatoire se manifestant par des hématomes et des saignements sous la peau),
- Très rare : atteinte du foie (pouvant se manifester par une coloration jaune de la peau et des yeux).
- Réactions cutanées allergiques se manifestant par des démangeaisons ou urticaires,
- Rare : nécroses cutanées localisées (destruction de la peau),
- Diarrhée,
- Douleurs des articulations,
- Alopécie (chute des cheveux),

##### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. COMMENT CONSERVER SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ».

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable

- La substance active est :  
Acénocoumarol..... 4 mg
- Les autres composants sont : Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs prégélatinisé (STA-RX 1500).

### Qu'est-ce que SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable et contenu de l'emballage extérieur

10, 12, 20, 30 ou 50 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**MERUS LABS LUXCO II SARL**  
26-28 RUE EDWARD STEICHEN,  
2540 LUXEMBOURG  
LUXEMBOURG

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

**SERB**  
40 AVENUE GEORGE V  
75008 PARIS  
FRANCE

### Fabricant

**MERUS LABS NETHERLANDS B.V.**  
ALEXANDER BATTALAAN 37  
6221 CB MAASTRICHT  
PAYS-BAS  
**FAMAR A.V.E.**  
ANTHOUSA AVENUE 7  
ANTHOUSA ATTIKI, 15344  
GRECE

### Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

### La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### Autres

#### Carnet d'information et de suivi

Pour mieux suivre et comprendre votre traitement, il est recommandé d'utiliser le carnet, intitulé « vous et votre traitement anticoagulant par AVK ». Si vous n'en avez pas, demandez-le à votre médecin (qui peut en obtenir auprès de la FFC), biologiste ou pharmacien (qui peuvent en obtenir auprès du CESPARM). Il peut également être consulté sur le site internet de l'ANSM (France).