

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

### MINI-SINTROM 1 mg, comprimé

B/20 (CIP: 34009 336 629 1 2)

### SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable

B/30 (CIP: 34009 335 643 0 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	Acénocoumarol
Code ATC (2015)	B01AA07 (Antivitamines K)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>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.</b></li> <li>- <b>Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.</b></li> <li>- <b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	<u>Dates initiales des AMM</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>▪ SINTROM 4 mg : 6 décembre 1990 (commercialisée depuis 1974).</li><li>▪ MINI-SINTROM 1 mg : 4 octobre 1993 (commercialisée depuis 1994).</li></ul> Rectificatifs d'AMM du 18 mars et du 13 juillet 2011 (cf. annexe : révision des indications et du schéma d'administration des AVK, ajout de mises en garde et précautions d'emploi).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AA Antivitamines K B01AA07 acénocoumarol

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/11/2010 (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 3 novembre 2010, la Commission a considéré que le SMR des spécialités SINTROM et MINI-SINTROM restait important dans l'ensemble des indications.

A noter qu'en juillet 2011 des modifications ont été apportées aux RCP des différents antivitamines K (warfarine, fluindione et acénocoumarol) afin de les harmoniser, modifications qui ont principalement concerné les indications et le schéma posologique des AVK. Ainsi, pour tous les AVK, les indications suivantes ont ainsi été supprimées :

- Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine,
- Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche,
- Prévention des thromboses sur cathéter.

Le schéma commun d'administration des AVK ayant été également révisé, des modifications suivantes ont été apportées aux RCP de SINTROM et MINI-SINTROM dont :

- L'administration de SINTROM en 2 prises n'est plus recommandée, il doit être administré en une prise par jour ;
- Modification de l'INR cible et de la fourchette d'INR recommandée dans les valvulopathies mitrales et pour les prothèses valvulaires mécaniques ;
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : la durée de traitement est d'au moins 3 mois (contre 1 à 3 auparavant) ;
- Maladie thromboembolique veineuse : ajout de précisions sur la durée de traitement selon le contexte clinique.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 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 en rubrique 4.2 surveillance biologique. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté une nouvelle étude clinique<sup>1</sup> ayant évalué l'acénocoumarol dans la prévention de la récive d'événements thromboemboliques veineux. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2008 au 31/07/2011). Aucun nouveau signal n'a été identifié.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucun nouvel effet indésirable n'a été ajouté au RCP. Des modifications ont été apportées à la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » (cf. annexe) et l'interaction médicamenteuse avec le 5-fluoro-uracile, et par extrapolation le tegafur et la capecitabine, a été ajoutée.

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de l'acénocoumarol.

---

<sup>1</sup> Pérez-de-Llano LA. et al. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Dec;21(8):744-9.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015) :

- SINTROM a fait l'objet de 212 237 prescriptions, majoritairement dans la fibrillation et flutter artérielle (23,5 %) et autres arythmies cardiaques (17, 2 %).
- MINISINTROM a fait l'objet de 41 244 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les cardiopathies emboligènes, l'infarctus du myocarde et le traitement des thromboses veineuses, ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 novembre 2010, la place de SINTROM et MINISINTROM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 novembre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie thromboembolique veineuse, les cardiopathies emboligènes et l'infarctus du myocarde sont des affections graves pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventif et/ou curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de 1<sup>ère</sup> intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SINTROM et MINISINTROM reste important dans les indications de l'AMM.**

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Recommandations de Bonne Pratique relative à la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Février 2015.

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Bon Usage du Médicament : Fibrillation non valvulaire, quelle place pour les anticoagulants oraux non vitamine K. Juillet 2013.

<sup>4</sup> Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, décembre 2009.

<sup>5</sup> Bon usage des médicaments antivitaminaires K (AVK). ANSM. Actualisation juillet 2012.

<sup>6</sup> ESC. 2012 focuses of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J (2012) 33, 2719-2747.

<sup>7</sup> ESC. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2014) 35, 3033-3080.

<sup>8</sup> Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Recommandations professionnelles rédigées avec la participation méthodologique et le concours financier de la HAS : « Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitaminaires K en ville et en milieu hospitalier. » Sang Thromb Vaiss 2008;20 (N°spécial juillet 2008).

<sup>9</sup> ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J (2012) 33, 1787-1847.

<sup>10</sup> ESC. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J (2011) 32:2999-3054.

<sup>11</sup> ESC/EACTS. Guidelines for myocardial revascularization. Eur Heart J (2014) 35, 2541-2619.

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Pour rappel, l'intérêt d'un conditionnement en boîte de 20 comprimés a été discuté et reconnu par la Commission de la transparence (avis du 1er décembre 1993) « compte tenu de l'intérêt thérapeutique de ces produits utilisés au long cours et pour éviter la confusion entre MINI-SINTROM et SINTROM 4 mg. ». Il convient aussi de tenir compte pour la détermination du nombre d'unités nécessaires pour un traitement de la variabilité intra-individuelle de la réponse anticoagulante.

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indication thérapeutiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.</li> <li>- Infarctus du myocarde :</li> <li>- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.</li> <li>- prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</li> <li>- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.</li> <li>- Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.</li> <li>- Prévention des thromboses sur cathéter.</li> </ul> <p>Ces indications sont détaillées à la rubrique 4.2. surveillance biologique.</p>	<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Modification du 13 juillet 2011</u></li> </ul> <p><b>4.1 Indication thérapeutiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec <del>certaines fibrillations auriculaires</del> certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.</li> <li><del>- Infarctus du myocarde :</del></li> <li>- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine,</li> <li><del>—prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</del></li> <li>- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.</li> <li><del>—Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.</del></li> <li><del>—Prévention des thromboses sur cathéter.</del></li> </ul> <p>Ces indications sont détaillées à la rubrique 4.2. surveillance biologique</p>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>Mode d'administration</b></p> <p>VOIE ORALE</p> <p>Avaler les comprimés avec un verre d'eau.</p> <p><b>Rythme d'administration</b></p> <p>Ce médicament peut être administré en une ou deux prises par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique 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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Modification du 13 juillet 2011</u></li> </ul> <p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b>Mode d'administration</b></p> <p>VOIE ORALE</p> <p>Avaler les comprimés avec un verre d'eau.</p> <p><b>Rythme d'administration</b></p> <p>Ce médicament <del>peut</del> doit être administré en une ou deux prises-prise par jour à 12 heures d'intervalle. <del>En cas de prise unique</del> 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.</p> <p>L'utilisation de MiniSintrom® permet d'éviter de couper les comprimés en 4, ce</p>

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p><b>Choix de la dose</b></p> <p>En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle.</p> <p>La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg (1 comprimé), à adapter en fonction des résultats biologiques.</p> <p>Ne pas utiliser de dose de charge.</p> <p>Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids &lt; 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.</p> <p>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).</p> <p>L'ajustement de posologie s'effectue par palier de 1 mg (soit ¼ de comprimé à 4 mg ou 1 comprimé à 1 mg).</p> <p><b>Posologie chez le sujet âgé et très âgé</b></p> <p>Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose (voir rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions d'emploi).</p> <p><b>Utilisation chez l'enfant</b></p> <p>L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un <u>service spécialisé</u>.</p> <p>Les AVK sont à éviter autant que possible chez les nourrissons de moins d'un mois.</p> <p>Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant ne reposent que sur l'expérience pratique.</p> <p>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 :</p> <p>Chez l'enfant de <u>plus de 3 ans</u>, la dose par kg de poids corporel se rapproche de celle de l'adulte.</p>	<p>qui facilite l'utilisation.</p> <p><b>Choix de la dose</b></p> <p>En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle.</p> <p>La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg (<del>1 comprimé</del>), à adapter en fonction des résultats biologiques.</p> <p>Ne pas utiliser de dose de charge.</p> <p>Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids &lt; 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.</p> <p>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).</p> <p><del>L'ajustement de posologie s'effectue par palier de 1 mg (soit ¼ de comprimé à 4 mg ou 1 comprimé à 1 mg).</del></p> <p><b>Posologie chez le sujet âgé et très âgé</b></p> <p>Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose (voir rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions d'emploi).</p> <p><b>Utilisation chez l'enfant</b></p> <p>L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un <u>service spécialisé</u>.</p> <p>Les AVK sont à éviter autant que possible chez les nourrissons de moins d'un mois.</p> <p>Pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant ne reposent que sur l'expérience pratique.</p> <p>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 :</p> <p>Chez l'enfant de <u>plus de 3 ans</u>, la dose par kg de poids corporel se rapproche de celle de l'adulte.</p>

**RCP mai 2010**

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 est la mesure du temps de Quick exprimé en INR

Le temps de Quick permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont déprimés par les AVK.

Le facteur IX, lui aussi déprimé par les AVK, n'est pas exploré par le temps de Quick.

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

**RCP mai 2015**

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 est la mesure du temps de Quick exprimé en INR

~~Le temps de Quick permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont déprimés par les AVK.~~

~~Le facteur IX, lui aussi déprimé par les AVK, n'est pas exploré par le temps de Quick.~~

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.

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p>permet une meilleure surveillance du traitement, que l'ancien taux de prothrombine (TP).</p> <p>En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1.</p> <p>Dans la majorité des situations (voir tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,</li> <li>- un INR inférieur à 2 reflète une anti-coagulation insuffisante,</li> <li>- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anti-coagulation.</li> </ul> <p>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).</p> <p><u>Rythme des contrôles biologiques</u></p> <p>Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 +/- 12 heures après la première prise d'AVK, pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.</p> <p>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 la première prise).</p> <p>Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.</p> <p>L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.</p> <p>Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 2 à 4 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours.</p> <p><u>INR recommandés et durées de traitement</u></p> <p>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.</p> <p><b>Relais de l'héparinothérapie</b></p>	<p>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).</p> <p>En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de <math>\leq 1.2</math>.</p> <p>Dans la majorité des situations (cf. voir tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,</li> <li>- un INR inférieur à 2 reflète une anti-coagulation insuffisante,</li> <li>- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anti-coagulation.</li> </ul> <p>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).</p> <p><u>Rythme des contrôles biologiques</u></p> <p>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.</p> <p>Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 +/- 12 heures après la première prise 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.</p> <p>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 après la première prise).</p> <p>Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués (1 à 2 fois par semaine) tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.</p> <p>L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.</p> <p>Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 2 à 4 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours (1 à 2 fois par semaine).</p> <p><u>INR recommandés et durées de traitement</u></p> <p>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.</p> <p><b>Relais de l'héparinothérapie</b></p>

**RCP mai 2010**

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, c'est-à-dire 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 précocément 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 des antithrombines (danaparoiide ou hirudine).

**RCP mai 2015**

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 c'est-à-dire** 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 précocément 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 des antithrombines** (danaparoiide 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 thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes ~~dans les situations suivantes~~

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
<del>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes :</del>	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire

RCP mai 2010		RCP mai 2015	
<p><b>des cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes :</b>  <b>fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes :</b></p> <p><b>âge</b>  &lt; 65 ans avec facteurs de risque *  65 à 75 ans  &gt; 75 ans **</p> <p>* antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral.  <i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i>  ** après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque</p> <p><b>Valvulopathies mitrales</b> (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : 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>  * prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u>  * prothèses mécaniques en position <u>aortique</u>  .avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1<sup>ère</sup> génération  .sans autre facteur de risque ou de 2<sup>ème</sup> génération  * prothèses mécaniques en position <u>tricuspidale</u></p>	<p>la fibrillation auriculaire</p> <p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>	<p><b>Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes :</b>  <b>âge</b>  &lt; <del>75</del> 65 ans avec facteur de risque *  65 à 75 ans  &gt; 75 ans **</p> <p>* antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, <del>rétrécissement mitral</del>.  <i>En l'absence de facteurs(s) de risque avant <del>65</del> 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i>  ** après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4)</p> <p><b>Valvulopathies mitrales</b>(particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thromboembolique, 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>  - prothèses <u>mécaniques en position mitrale</u>  * <del>prothèses mécaniques en position aortique</del>  <del>.avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1<sup>ère</sup> génération</del>  <del>.sans autre facteur de risque ou de 2<sup>ème</sup> génération</del>  * <del>prothèses mécaniques en position tricuspidale</del>  - prothèses <u>biologiques</u></p>	<p>Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à long terme 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>INR cible fonction du type de prothèse et des caractéristiques du</p>

RCP mai 2010		RCP mai 2015	
* prothèses biologiques			patient (voir tableau ci-dessous) ; à long terme  cible 2.5 ; INR 2 à 3 3 mois
<b>Infarctus du myocarde</b> * prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... * prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.	Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois*  Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie	<b>Infarctus du myocarde</b> * <del>prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...</del>  * <del>prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</del>	Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois*  Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie
<b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</b> * Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récurrentes, cancer en évolution).	Cible 2,5 ; INR 2 à 3-6 mois*	<b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</b> * Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récurrentes, cancer en évolution).	Cible 2,5 ; INR 2 à 3-6 mois*
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche.	Cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thromboembolique	Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche.	Cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thromboembolique
Prévention des thromboses sur cathéter (à faibles doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.	Prévention des thromboses sur cathéter (à faibles doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.
<b>Oubli d'une dose</b> 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		<b>INR cibles recommandés pour les prothèses mécaniques</b>	

RCP mai 2010	RCP mai 2015		
<p>dose oubliée 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.</p>	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 thromboemboliques; grosse OG >50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; FE < 35% ; certains troubles du rythme auriculaire tels que FA, flutter, tachycardie atriale.			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...</li> </ul>			
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)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine</li> </ul>			
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		

RCP mai 2010	RCP mai 2015	
		tableau ci-dessous)
	<p>Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)</p> <p>MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois)</p> <p>MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)</p> <p>MTEV idiopathique</p>	<p>Durée de traitement*</p> <p>3 mois</p> <p>≥ 6 mois, tant que le facteur persiste</p> <p>≥ 6 mois</p> <p>* 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...</p>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Mises en garde</u></b></p>	<p>▪ <u>Modification du 13 juillet 2011</u></p> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Mises en garde</u></b></p>	
<p>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.</p>	<p>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.</p>	
<p>Ce médicament est généralement déconseillé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de risque hémorragique.</li> </ul>	<p>Ce médicament est généralement déconseillé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de risque hémorragique.</li> </ul>	

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p>La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK, doit être pris en fonction du <u>rapport bénéfice/risque</u> propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lésion organique susceptible de saigner,</li> <li>- intervention récente neuro-chirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale,</li> <li>- ulcère gastro-duodéal récent ou en évolution,</li> <li>- varices œsophagiennes,</li> <li>- hypertension artérielle maligne (diastolique &gt; 120 mmHg),</li> <li>- accident vasculaire cérébral (excepté en cas d'embolie systémique),</li> <li>- en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 20 ml/min),</li> <li>- en association avec (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :</li> <li>- l'acide acétylsalicylique <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (&gt;= 500 mg par prise et/ou &lt; 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal</li> <li>♦ Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal <ul style="list-style-type: none"> <li>- les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, voir rubrique 4.3. contre-indications),</li> <li>- le diflunisal</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>- Le patient doit être informé et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de prendre son traitement sans oublier, tous les jours à la même heure ;</li> <li>- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), de préférence dans le même laboratoire ;</li> <li>- <i>d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (voir rubrique 4.5. Interactions</i></li> </ul>	<p>La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK, doit être pris en fonction du <u>rapport bénéfice/risque</u> propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lésion organique susceptible de saigner,</li> <li>- intervention récente neuro-chirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale,</li> <li>- ulcère gastro-duodéal récent ou en évolution,</li> <li>- varices œsophagiennes,</li> <li><del>- hypertension artérielle maligne (diastolique &gt; 120 mmHg),</del></li> <li>- hypertension non contrôlée,</li> <li>- antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique),</li> <li>- en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 20 ml/min),</li> <li>- en association avec (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :</li> <li>- l'acide acétylsalicylique <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (&gt;= 500 mg par prise et/ou &lt; 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal</li> <li>♦ Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal <ul style="list-style-type: none"> <li>- les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, voir rubrique 4.3. contre-indications),</li> <li><del>- le diflunisal</del></li> <li>- le 5-fluoro-uracile et par extrapolation tegafur et capecitabine.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>- Le patient doit être informé et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de prendre son traitement sans oublier, tous les jours à la même heure ;</li> <li>- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), de préférence dans le même laboratoire ;</li> <li>- <i>d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (voir rubrique 4.5. Interactions</i></li> </ul>

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p><i>avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</i></p> <p><i>La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi pour le traitement par AVK sont recommandés.</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.</p> <p>En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p><i>avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</i></p> <p><i>La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi pour le traitement par AVK sont recommandés.</i></p> <p>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.</p> <p>En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p><del>En raison du temps de latence de plusieurs jours, les AVK ne constituent pas un traitement d'urgence.</del></p> <p><del>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</del></p> <p>Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intra-musculaires qui peuvent provoquer des hématomes.</p> <p>Association AVK-aspirine faibles doses :</p> <p>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</p>

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>Chez le sujet âgé et très âgé, la décision d'un traitement et son suivi doivent prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,</li> <li>. fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,</li> <li>. risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.</li> </ul> <p>Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.</p> <p>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.</p> <p>La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. d'insuffisance hépatique modérée,</li> <li>. d'hypoprotidémie,</li> <li>. au cours de tout évènement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.</li> </ul>	<p>thromboemboliques et hémorragiques.</p> <p>Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>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 bénéfique/risque. La décision d'un traitement et son suivi doivent notamment prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,</li> <li>. fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,</li> <li>. risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.</li> </ul> <p>Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.</p> <p>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.</p> <p>La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. d'insuffisance hépatique modérée,</li> <li>. d'hypoprotidémie,</li> <li>. au cours de tout évènement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.</li> </ul> <p>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 (&lt;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.</p>

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thromboembolique 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.</u></li> </ul> <p>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.</p>	<p><b>Chirurgie ou d'actes médicaux invasifs sous AVK</b></p> <p>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.</p> <p><b>Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK</b></p> <p>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.</p> <p><b>Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thromboembolique 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.</u></li> </ul> <p>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.</p> <p>Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et post opératoire est recommandé quel que soit le type de prothèses valvulaire mécanique.</p> <p>Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.</p> <p>Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).</p>

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dans les autres cas</u>, 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.</li> <li>• 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 &lt; 1,5 ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (en chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.</li> </ul> <p>La conduite à tenir est alors la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.</li> <li>• Dans certains cas à risque thrombotique élevé, par exemple en cas d'accident thrombotique datant de moins d'un mois : arrêt de l'AVK en surveillant l'INR et héparinothérapie IV ou S/C dès que l'INR est inférieur à 2. L'intervention pourra être réalisée après interruption de l'héparine. L'héparine intra veineuse est reprise très rapidement après le geste chirurgical et poursuivie jusqu'à l'obtention sous AVK d'un INR supérieur à 2.</li> <li>• Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intramusculaires qui peuvent provoquer des hématomes.</li> <li>• 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 importants en protéine C (&lt;20 %), de la perfusion de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dans les autres cas</u>, 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.</li> </ul> <p><b>Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique</b></p> <p>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 &lt; 1,5 ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (en chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie, ponction lombaire), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.</p> <p>La conduite à tenir est alors la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.</li> <li>• <del>Dans certains cas à risque thrombotique élevé, par exemple en cas d'accident thrombotique datant de moins d'un mois : arrêt de l'AVK en surveillant l'INR et héparinothérapie IV ou S/C dès que l'INR est inférieur à 2. L'intervention pourra être réalisée après interruption de l'héparine. L'héparine intra veineuse est reprise très rapidement après le geste chirurgical et poursuivie jusqu'à l'obtention sous AVK d'un INR supérieur à 2.</del></li> </ul>

RCP mai 2010	RCP mai 2015
<p>concentré de protéine C.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 vitamines K sont : les choux (frisé, choux de bruxelles, chou blanc, brocolis...), les épinards, les asperges.</li> <li>Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).</li> </ul>	
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b><u>Associations déconseillées :</u></b></p> <p><b>- Acide acétylsalicylique</b></p> <p>- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (<math>\geq 500</math> mg par prise et/ou <math>&lt; 3</math> g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique.</p> <p>- Pour des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.</p> <p>Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.</p> <p><b>+ AINS (sauf AINS pyrazolés voir associations contre-indiquées)</b></p> <p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b><u>Associations déconseillées :</u></b></p> <p><b>- Acide acétylsalicylique</b></p> <p>- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (<math>\geq 500</math> mg par prise et/ou <math>&lt; 3</math> g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique.</p> <p>- Pour des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.</p> <p>Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.</p> <p><b>+ AINS (sauf AINS pyrazolés voir associations contre-indiquées)</b></p> <p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).</p> <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.</p> <p><b>+ Fluorouracile (et par extrapolation tegafur et capécitabine)</b></p> <p>Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.</p> <p>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.</p>