Sintrom

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sintrom 1 mg, comprimés
Sintrom 4 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acenocumarol 1 mg comprimé
Excipient(s) à effet notoire: Lactose 20 mg
Acenocumarol 4 mg comprimé
Excipient(s) à effet notoire: Lactose 304,4 mg
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés
Sintrom 1 mg : Blanc, rond, plat, avec des bords légèrement biseautés. Le comprimé porte la mention « CG » sur une face et la mention « AA » sur l'autre face.

Sintrom 4 mg : Blanc, rond, plat, avec des bords biseautés. Le comprimé porte la mention « CG » sur une face et une barre de cassure en forme de croix, avec la mention « A » dans chaque quadrant, sur l'autre face.
La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des affections thrombo-emboliques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Directives générales
La sensibilité aux anticoagulants varie d'un patient à l'autre et peut également varier en cours de traitement. C'est la raison pour laquelle il est indispensable d'effectuer régulièrement des mesures du temps de prothrombine (PT) / « International Normalized Ratio » (INR) et d'adapter la posologie aux résultats de ces mesures. Si ce n'est pas possible, Sintrom ne peut pas être administré.
Pour l'adaptation de la posologie aux différents états cliniques, voir rubriques 4.4 et 4.5.

Dose initiale
La posologie de Sintrom doit être adaptée individuellement. Si la valeur PT/INR se situe dans les limites normales avant le début du traitement, la dose initiale habituelle de Sintrom varie de 2 à 4 mg/jour sans administration d'une dose de charge. Le traitement peut également être débuté avec une dose de charge, habituellement 6 mg le premier jour et 4 mg le deuxième jour.
Si la valeur initiale de PT/INR est anormale, la prudence s'impose lors de l'instauration du traitement.
Les patients âgés, les patients présentant une affection hépatique ou une insuffisance cardiaque grave avec congestion hépatique et les patients sous-alimentés peuvent nécessiter des doses plus faibles lors de l'instauration du traitement et durant le traitement d'entretien (voir rubrique 4.4).

Le PT/INR doit être mesuré quotidiennement à partir de la deuxième ou de la troisième dose de Sintrom et jusqu'au moment où l'état de coagulation s'est stabilisé dans les limites thérapeutiques. Les contrôles peuvent ensuite être espacés en fonction de la stabilité des résultats PT/INR. Il est recommandé de prélever les échantillons de sang pour les mesures de laboratoire toujours au même moment de la journée.

Traitement d'entretien et tests de coagulation
La dose d'entretien varie d'un patient à l'autre, et son adéquation doit être contrôlée individuellement au moyen des valeurs de PT/INR. Le PT/INR doit être évalué régulièrement, c.-à-d. au moins une fois par mois.
En général, la dose d'entretien se situe entre 1 et 8 mg par jour, en fonction du patient, de la maladie sous-jacente, de l'indication clinique et de l'intensité d'anticoagulation souhaitée.
Selon l'indication clinique, l'intensité d'anticoagulation optimale ou la dose thérapeutique visée se situe généralement à une valeur INR entre 2,0 et 3,5 (voir tableau 1). Dans des cas particuliers, des valeurs INR plus élevées peuvent être requises, allant jusqu'à 4,5.

Tableau 1 – INR recommandé* pour un traitement anticoagulant oral

Indication	INR recommandé
Prophylaxie et traitement de la thrombo-embolie veineuse (y compris embolie pulmonaire)	2,0 – 3,0
Fibrillation auriculaire	2,0 – 3,0
Après infarctus du myocarde (avec risque accru de complications thrombo-emboliques)	2,0 – 3,0
Valves cardiaques bioprothétiques	2,0 – 3,0
Prophylaxie secondaire chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides	2,0 – 3,0
Patients atteints du syndrome des antiphospholipides avec thrombo-embolie veineuse sous traitement par un anti-vitamine K	2,0 – 3,5
Valves cardiaques mécaniques	2,0 – 3,5

* Le PT, qui reflète la réduction des facteurs de coagulation VII, X et II dépendant de la vitamine K, dépend de la capacité de réaction de la thromboplastine utilisée pour les mesures de PT. La capacité de réaction de la thromboplastine locale, par rapport aux préparations de référence internationale de l'Organisation mondiale de la santé, est reflétée par l'International Sensitivity Index (ISI).
L'International Normalized Ratio (INR) a été introduit en vue de standardiser le PT. L'INR est le rapport entre le PT du plasma anticoagulé du patient et le PT normal du plasma, mesurés par la même méthode avec la même thromboplastine, élevé à la puissance définie par l'International Sensitivity Index.

Un traitement par Sintrom peut généralement être arrêté sans diminution progressive du médicament. Dans des cas extrêmement rares, une « hypercoagulabilité rebond » a été observée chez certains patients à haut risque (p. ex. après un infarctus du myocarde). Chez ces patients, il convient d'interrompre progressivement le traitement anticoagulant.

Dose oubliée
L'effet anticoagulant de Sintrom dure plus de 24 heures. Si le patient oublie de prendre la dose de Sintrom prescrite au moment prévu, la dose doit être prise le plus rapidement possible dans la même journée. Le patient ne peut pas doubler la dose quotidienne pour compenser la dose oubliée, mais il doit consulter son médecin.

Conversion d'un traitement par l'héparine
Dans les situations cliniques nécessitant une anticoagulation rapide, il faut privilégier un traitement initial par héparine puisque l'effet anticoagulant de Sintrom est différé. Selon la situation clinique, la conversion vers le Sintrom peut être instaurée de manière concomitante au traitement par héparine, ou elle peut être différée. Pour garantir une anticoagulation continue, il est conseillé de prescrire un traitement avec la dose totale d'héparine pendant au moins 4 jours après l'instauration de Sintrom et de poursuivre le traitement par héparine jusqu'à ce que l'INR atteigne la plage de valeurs

cibles pendant au moins deux jours consécutifs. Il faut surveiller l'anticoagulation de près pendant la phase transitoire.

Traitement durant une intervention dentaire et chirurgicale
Les patients qui sont traités par Sintrom et qui doivent subir une intervention chirurgicale ou invasive nécessitent une surveillance étroite de leur statut de coagulation. Dans certaines circonstances, p. ex. lorsque le site de l'intervention est limité et accessible pour permettre l'utilisation efficace de procédures locales d'hémostase, les interventions dentaires et les interventions chirurgicales mineures peuvent être effectuées sous anticoagulation continue sans risque inutile d'hémorragie. Avant de décider d'interrompre le traitement par Sintrom, même pour une courte période, il faut soigneusement peser les risques et les bénéfices, et ce au cas par cas. L'introduction d'un traitement anticoagulant d'appoint, par ex. héparine, doit être basée sur une évaluation attentive des risques de thrombo-embolie et d'hémorragie prévus.

Posologie et mode d'administration chez des patients particuliers
Population pédiatrique
Chez les enfants, l'expérience reste limitée avec les anticoagulants oraux, dont l'acénocoumarol. Il est recommandé d'être prudent et de contrôler plus fréquemment le temps de PT/INR (voir rubrique 4.4).

Patients âgés
Chez les patients âgés, il peut être nécessaire d'utiliser une dose initiale et une dose d'entretien plus faibles. Il est recommandé d'être prudent et de contrôler plus fréquemment le temps de PT/INR (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale
En raison du risque accru d'hémorragie, l'utilisation de Sintrom est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique
En raison du risque accru d'hémorragie, l'utilisation de Sintrom est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration
La dose quotidienne de Sintrom doit toujours être administrée en une seule prise.
La dose quotidienne de Sintrom doit toujours être administrée au même moment de la journée. Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acenocumarol ou aux dérivés coumariniques apparentés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse.
- Patients incapables de collaborer et incontrôlables (p. ex. patients séniles non contrôlés, alcooliques et patients atteints d'affection psychiatrique).
- Le Sintrom est également contre-indiqué dans tous les états pathologiques où le risque d'hémorragie est plus important que l'avantage clinique possible, p. ex. :
    - diathèse hémorragique et/ou dyscrasie sanguine ;
    - peu avant ou après une intervention chirurgicale au niveau du système nerveux central et des yeux, et peu avant ou après une intervention chirurgicale traumatisante avec exposition tissulaire importante ;
    - ulcère gastrique ou hémorragie au niveau du tractus gastro-intestinal, du tractus urogénital et du système respiratoire ; hémorragie cérébrovasculaire ; péricardite et épanchement péricardique et endocardite infectieuse ;
    - hypertension grave ; affection hépatique ou rénale grave ;
    - activité fibrinolytique accrue, telle que celle observée après une intervention chirurgicale au niveau des poumons, de la prostate, de l'utérus, etc.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique
Une prudence toute particulière s'impose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, car la synthèse des facteurs de coagulation peut être perturbée chez ces patients ou parce qu'il peut y avoir un dysfonctionnement thrombocytaire sous-jacent (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
En raison de la possibilité d'accumulation de métabolites qui existe avec une insuffisance rénale, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance cardiaque
En cas d'insuffisance cardiaque grave, il convient d'appliquer un schéma posologique très précis parce que l'activation ou la gamma-carboxylation des facteurs de coagulation peut être réduite en cas de congestion hépatique (voir rubrique 4.2). Il peut toutefois s'avérer nécessaire d'augmenter la dose en présence d'une amélioration de la congestion hépatique.

Troubles hématologiques
La prudence est de rigueur chez les patients présentant un déficit connu ou suspecté (p. ex. des saignements anormaux après une blessure) en protéine C ou S (voir rubrique 4.8).

Populations particulières
Chez les patients âgés, un traitement anticoagulant requiert une vigilance particulière. L'observance du traitement par le patient est très importante. À cet égard, il convient d'accorder une attention particulière aux alcooliques chroniques.
Chez les patients pédiatriques et les personnes âgées (≥ 65 ans), la prudence et une surveillance plus fréquente de PT/INR est recommandé (voir rubrique 4.2).

Calciphylaxie
La calciphylaxie est un syndrome rare de calcification vasculaire avec nécrose cutanée, associée à une forte mortalité. Cette pathologie est principalement observée chez des patients sous dialyse au stade final de maladie rénale ou chez des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéines C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie. De rares cas de calciphylaxie ont été signalés chez des patients prenant des antagonistes de la vitamine K, y compris Sintrom, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par Sintrom doit être envisagé.

Hémorragie
Sintrom peut causer des saignements majeurs (compris un choc hémorragique et hypovolémique) ou mortels. Les facteurs de risque de saignement comprennent anticoagulation intense (INR> 4,0), âge ≥ 65 ans, des antécédents de INR très variables, des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, hypertension, maladie cérébrovasculaire, maladie cardiaque grave, anémie, malignité, traumatisme, insuffisance rénale, médicaments concomitants (voir rubrique 4.5 Interactions),. Une surveillance régulière de l'INR doit être effectuée sur tous les patients traités.

Divers
Un strict contrôle médical est nécessaire dans des situations ou conditions qui peuvent réduire la liaison de la protéine de Sintrom: dans le cas p. ex. de la thyréotoxicose, de tumeurs, troubles rénaux, infections et inflammation.
L'effet anticoagulant de Sintrom peut être modifié par des conditions qui influent sur la résorption gastro-intestinale.

Pendant un traitement par anticoagulants, les injections intramusculaires peuvent provoquer des hématomes ; elles seront dès lors évitées. Les injections sous-cutanées et intraveineuses ne provoquent pas de complications de ce genre.
S'il est nécessaire de réduire le PT/INR pour une intervention diagnostique ou thérapeutique (p. ex. angiographie, ponction lombaire, petite chirurgie, extractions dentaires, etc.), il faut procéder avec le plus grand soin.

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

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

Remarques préliminaires
De nombreuses interactions sont possibles entre les coumarines et les autres médicaments. Les mécanismes de ces interactions concernent des troubles de l'absorption, l'inhibition ou l'induction du système enzymatique métabolisant (principalement CYP2C9, voir rubrique 5.2) et la disponibilité réduite de la vitamine K qui est nécessaire à la gamma-carboxylation des facteurs du complexe prothrombine. Il importe de souligner que certains médicaments peuvent avoir plus d'un mécanisme d'interaction. Toute forme de traitement peut présenter un risque d'interaction, mais toutes les interactions ne seront pas significatives. Lors de la prescription d'un médicament en association avec le Sintrom ou lors de l'interruption d'un médicament administré en même temps que le Sintrom, il est donc important de surveiller attentivement le patient et de mesurer fréquemment l'INR (p. ex. deux fois par semaine) jusqu'à ce qu'il soit à nouveau stable.

Effets d'autres médicaments sur l'acénocoumarol

Les médicaments suivants renforcent l'activité anticoagulante de l'acénocoumarol et/ou modifient l'hémostase, augmentant de ce fait le risque d'hémorragie :
Héparine (sauf dans les cas requérant une anticoagulation rapide), antibiotiques (p. ex. clindamycine), inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire tels que l'acide salicylique et ses dérivés (p. ex. acide acétylsalicylique, acide para-aminosalicylique, diflunisal), phénylbutazone ou d'autres dérivés de pyrazolone (p. ex. la sulfinpyrazone), une dose intraveineuse élevée de méthylprednisolone, ticlopidine et clopidogrel. L'utilisation simultanée de Sintrom et de ces substances n'est donc pas recommandée.
Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est accru lorsque d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. ibuprofène, diclofénac, naproxène, piroxicam), dont les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (p. ex. célécoxib), sont utilisés en même temps que le Sintrom pendant une durée prolongée. L'utilisation de Sintrom en association avec ces agents n'est donc pas recommandée. Lorsque le Sintrom est prescrit en association avec ces médicaments, il est recommandé de pratiquer plus fréquemment des tests de coagulation.

Interactions à prendre en compte
Les médicaments suivants peuvent renforcer l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol **:** allopurinol, stéroïdes anabolisants, androgènes, antiarythmiques (p. ex. amiodarone, quinidine), antibiotiques (p. ex. érythromycine, tétracyclines, néomycine, chloramphénicol, amoxicilline et céphalosporines de deuxième et de troisième génération), fluoroquinolones (p. ex. ofloxacine, péfloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine), fibrates (p. ex. acide clofibrique), disulfiram, acide étacrynique, glucagon, cimétidine, dérivés de l'imidazole (p. ex. métronidazole et, même lorsqu'il est administré localement, miconazole), paracétamol, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS (p. ex. citalopram, fluoxétine, sertraline), statines (p. ex. fluvastatine, atorvastatine, simvastatine), sulfamides, notamment les co-trimoxazoles (= sulfaméthoxazole + triméthoprime), sulfonylurées telles que tolbutamide et chlorpropamide, hormones thyroïdiennes (y compris la dextrothyroxine), sulfinpyrazone, interféron alpha 2b, tamoxifène et tramadol, inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex. oméprazole), activateurs du plasminogène (p. ex. urokinase, streptokinase et altéplase), inhibiteur de la thrombine (p. ex. argatroban), prokinétiques (p. ex. cisapride), antacides (p. ex. hydroxyde de magnésium) et viloxazine.
La vitamine E et les corticostéroïdes (p. ex. méthylprednisolone, prednisone) peuvent augmenter l'effet anticoagulant des dérivés coumariniques.

Les inhibiteurs du CYP2C9 peuvent renforcer l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.
Le cisapride augmente la motilité gastro-intestinale et peut augmenter l'absorption des anticoagulants oraux.

Une augmentation de l'INR a été rapportée chez des patients prenant de la glucosamine et des antagonistes de la vitamine K par voie orale. Les patients traités par des antagonistes de la vitamine K par voie orale doivent donc être surveillés de près lorsqu'ils commencent ou terminent un traitement à base de glucosamine.

Les médicaments suivants peuvent diminuer l'effet anticoagulant de Sintrom : aminogluthétimide, antinéoplasiques (azathioprine, 6-mercaptopurine), barbituriques (p. ex. phénobarbital), primidone, carbamazépine, cholestyramine (voir rubrique 4.9), inhibiteurs de la protéase VIH (p. ex. ritonavir, nelfinavir), griséofulvine, contraceptifs oraux, rifampicine et millepertuis/hypericum perforatum (cette interaction a été décrite avec la warfarine et la phenprocoumone et peut ne pas être exclue pour l'acénocoumarol).
Les inducteurs du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4 peuvent diminuer l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.
Vu que ni la gravité ni les premiers symptômes des interactions ne sont prévisibles, les patients traités par Sintrom doivent limiter leur consommation d'alcool, surtout lorsque leur fonction hépatique est altérée.

Aliments riches en vitamine K
Le fonctionnement des dérivés de la coumarine peut également être influencé par l'alimentation (en fonction de la quantité de vitamine K contenu dans la nourriture).
Les aliments riches en vitamine K peuvent réduire les effets de Sintrom.

Effets de l'acénocoumarol sur d'autres médicaments
Lors d'un traitement concomitant par des dérivés de l'hydantoïne (comme la phénytoïne), la concentration plasmatique des dérivés de l'hydantoïne peut augmenter. Lors d'un traitement concomitant par la phénytoïne, une augmentation ou une diminution de l'effet de l'acénocoumarol peut se produire.
Le Sintrom peut renforcer l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Vu que le Sintrom, comme d'autres dérivés coumariniques, peut provoquer des malformations congénitales de l'embryon, ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement
Le Sintrom passe dans le lait maternel des mères qui allaitent mais, selon les données limitées qui sont disponibles, les quantités dans le lait maternel sont faibles, et il n'y a généralement pas lieu de craindre des effets indésirables chez l'enfant.
La décision d'allaiter doit être envisagée avec prudence et peut inclure l'évaluation des mesures de la coagulation et du statut en vitamine K des enfants avant de conseiller aux femmes d'allaiter. Il convient d'assurer un suivi étroit des femmes qui allaitent et sont traitées par Sintrom afin de s'assurer que les valeurs de PT/INR recommandées ne soient pas dépassées.
Lors de l'allaitement, il faut administrer à l'enfant 1 mg de vitamine K1 par semaine à titre prophylactique.

Fertilité
Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation de Sintrom et à son effet sur la fertilité chez l'être humain.

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

Sintrom n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il convient de conseiller aux patients de conserver leur carte d'anticoagulant.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (tableau 2) sont sont listés par système/classe d'organe d'après la classification MedDRA. Dans chaque système/classe d'organe, les effets indésirables sont classés par fréquence, , en commençant par le plus fréquent. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. En outre, la catégorie de fréquence pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante (CIOMS III): très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Certains effets indésirables ont été observés aux fréquences indiquées ci-dessous durant des études cliniques et épidémiologiques. Certains effets indésirables sont toutefois rapportés spontanément après la commercialisation.

Hémorragies
Des hémorragies dans différents organes sont un effet secondaire fréquemment associé au Sintrom. L'apparition de cet effet secondaire dépend de la dose du médicament, de l'âge du patient et de la nature de l'affection sous-jacente.

Tableau 2 : Effets indésirables

Affections du système immunitaire		
	Rare:	Hypersensibilité (p. ex. urticaire, éruption cutanée)
Affections vasculaires		
	Fréquent:	Hémorragies
	Très rare:	Vascularite
Affections gastro-intestinales		
	Rare:	Appétit diminué, nausées, vomissements
Affections hépatobiliaires		
	Très rare:	Lésion hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Rare:	Alopécie
	Très rare:	Nécrose cutanée (hémorragique)*
	Fréquence Indéterminée	Calciphylaxie
Trouble du système sanguin et lymphatique		
	Fréquence Indéterminée:	Anémie (secondaire à une hémorragie/saignement)

* habituellement associée à un déficit congénital en protéine C ou son cofacteur, 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 :

Belgique:
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La nécessité ou l'utilité d'un traitement par sirop d'ipéca, d'un lavage gastrique en plus de l'administration de charbon actif et l'administration de cholestyramine est controversée. Les bénéfices de ces traitements doivent être soupesés par rapport au risque de saignements pour chaque patient. Bien que des doses uniques, même à des doses très élevées, ne semblent pour la plupart pas dangereuses, des manifestations cliniques de surdosage peuvent se produire lors d'une utilisation prolongée de doses journalières supérieures à celles qui sont nécessaires pour le traitement.

Signes et symptômes
La sensibilité individuelle du patient aux anticoagulants oraux, la gravité du surdosage et la durée de la prise du médicament sont déterminantes dans l'apparition et la gravité des symptômes.
Le saignement est le signe majeur d'une intoxication par des anticoagulants oraux. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : saignements cutanés (80 %), hématurie (52 %), hématomes, saignements gastro-intestinaux, hématémèse, saignements vaginaux, épistaxis, saignements gingivaux et saignements articulaires.
En cas d'apparition de phénomènes hémorragiques, il faut déterminer l'INR. Une valeur INR supérieure à 3,0 nécessite une diminution de la posologie, l'omission d'une à plusieurs doses d'anticoagulants ou l'administration de vitamine K (voir « Antidote »).
Les analyses de laboratoire indiquent un temps de Quick très faible (ou une valeur INR élevée), un allongement important du temps de recalcification ou du temps de thromboplastine et une perturbation de la gamma-carboxylation des facteurs II, VII, IX et X.

Traitement
Si le patient n'a pas pris d'anticoagulants auparavant, s'il est traité dans l'heure suivant l'ingestion, s'il n'y a ni confusion mentale, ni coma, ni convulsions ni aucun signe d'hémorragie, il faut le faire vomir en lui administrant du sirop d'ipéca ou lui faire un lavage gastrique au moyen d'une sonde gastrique de gros calibre. Dans ce cas, il faut être conscient du fait que le lavage gastrique peut aussi provoquer une hémorragie. Après le lavage gastrique, on administrera du charbon actif. On ne provoquera pas de vomissements chez les patients qui sont déjà sous anticoagulants.
L'inversion de l'effet anticoagulant par la vitamine K peut s'avérer dangereuse pour les patients chez qui une anticoagulation permanente est requise (p. ex. prothèses de valvules cardiaques).
La cholestyramine peut accroître sensiblement l'élimination du produit en inhibant le cycle entérohépatique.

Mesures d'urgence et mesures de soutien
En cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, quel que soit le niveau de l'INR, les facteurs de coagulation doivent être normalisés par une transfusion totale de sang frais ou de plasma concentré congelé, d'un concentré de complexes prothrombiniques ou d'un facteur VIIa recombinant avec de la vitamine K1 en supplément.

Antidote
La vitamine K1 (phytoménadione) peut contrecarrer l'effet inhibiteur du Sintrom sur la gamma-carboxylation hépatique des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K dans les 3 à 5 heures.

En cas d'hémorragies non cliniquement significatives (INR < 4,5), comme un saignement de nez de courte durée ou de petits hématomes isolés, il suffit souvent de diminuer ou d'omettre temporairement la dose de Sintrom. En cas d'élévation de l'INR (INR 4,5 - 10) sans hémorragie significative, il faut interrompre le traitement par Sintrom. En cas d'élévation de l'INR (INR > 10) sans hémorragie significative, il faut interrompre le traitement par Sintrom et administrer 1 à 5 mg de vitamine K1 par voie orale.

En cas de signes d'hémorragie significative (à tout niveau d'INR), le traitement par Sintrom doit être interrompu, et 5 à 10 mg de vitamine K1 seront administrés très lentement par injection intraveineuse (à un débit ne dépassant 1 mg par minute). En cas d'hémorragie modérée à sévère, la reprise du Sintrom aura lieu lorsque l'INR sera revenu dans la plage de valeurs cibles.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antithrombotiques, antagonistes de la vitamine K. Code ATC : B01AA07

Mécanisme d'action
L'acénocoumarol, la substance active de Sintrom, est un dérivé coumarinique qui agit comme antagoniste de la vitamine K. Les antagonistes de la vitamine K produisent leur effet anticoagulant par inhibition de la vitamine K-époxyde-réductase, suivie d'une réduction de la gamma-carboxylation de certaines molécules d'acide glutamique localisées sur différents sites, près de l'extrémité N-terminale des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, et de la protéine C et de son cofacteur, la protéine S.

Effets pharmacodynamiques
Cette gamma-carboxylation est très importante pour l'interaction de ces facteurs de coagulation avec les ions calcium. Sans cette réaction, la coagulation ne peut débuter.

Efficacité et sécurité cliniques
En fonction de la dose initiale, l'acénocoumarol induit un allongement du PT/INR dans un délai d'environ 36 à 72 heures. Après l'arrêt du traitement, il revient généralement à la normale en quelques jours.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, l'acénocoumarol est rapidement résorbé et présente une disponibilité systémique d'au moins 60 % de la dose administrée. Après administration d'une dose unique de 10 mg, les concentrations plasmatiques maximales de 0,3 ± 0,05 microgramme/ml sont atteintes en 1 à 3 heures. Dans un éventail de doses de 8 à 16 mg, les concentrations plasmatiques maximales et les aires sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) des concentrations sanguines sont proportionnelles à la dose administrée.
Les concentrations plasmatiques varient d'un patient à l'autre de telle manière qu'aucune corrélation ne peut être établie entre le taux plasmatique d'acénocoumarol et le taux apparent de prothrombine.

Distribution
La majeure partie de l'acénocoumarol administré se retrouve dans la fraction plasmatique du sang. La liaison aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine, est de 98,7 %. Le volume de distribution apparent est de 0,16 à 0,18 l/kg pour l'énantiomère R (+) et de 0,22 à 0,34 l/kg pour l'énantiomère S (-).
L'acénocoumarol passe dans le lait maternel, mais seulement en très faibles quantités, non détectables par les méthodes d'analyse habituelles. Il traverse également la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation
L'acénocoumarol subit une importante métabolisation. Les dérivés 6- et 7-hydroxylés des deux énantiomères de l'acénocoumarol sont les principaux métabolites, et le cytochrome P450 2C9 est le principal catalyseur de la formation de ces quatre métabolites. Cette enzyme intervient aussi dans la métabolisation du tolbutamide, de la phénytoïne et de certains AINS importants (ibuprofène, diclofénac, naproxène, piroxicam). Le CYP1A2 et le CYP2C19 sont d'autres enzymes impliquées dans la métabolisation de l'énantiomère R de l'acénocoumarol. La réduction du groupement céto produit 2 métabolites carbinol différents. La réduction du groupement azoté entraîne la formation d'un métabolite aminé. Aucun de ces métabolites ne contribue à l'activité anticoagulante de la substance mère chez l'homme, mais ils sont tous actifs dans les modèles animaux. La variabilité génétique relative au CYP2C9 prend en compte 14 % de la variabilité interindividuelle dans la réponse pharmacodynamique de l'acénocoumarol.

Élimination
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acénocoumarol est de 8 à 11 heures. La clairance plasmatique apparente est de 3,6 l/h après administration orale. La clairance plasmatique totale de l'énantiomère R(+), qui possède une activité anticoagulante significativement plus élevée, est beaucoup plus faible que celle de l'énantiomère S(-).
Seulement 0,12 à 0,18 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. L'élimination cumulée en une semaine des métabolites et de l'acénocoumarol est de 60 % de la dose dans l'urine et de 29 % dans les fèces.

Populations particulières

Patients gériatriques
Une étude révèle que les concentrations plasmatiques d'acénocoumarol, conduisant à une concentration donnée de prothrombine sont plus élevées chez les patients âgés de plus de 70 ans que chez les malades plus jeunes, même si les doses administrées ne sont pas supérieures.

Insuffisance hépatique
Aucune information pharmacocinétique clinique n'est disponible concernant l'acénocoumarol en cas d'insuffisance hépatique. Il est probable que la clairance du CYP2C9, du CYP1A2 et du CYP3A4 soit réduite en fonction du métabolisme de l'acénocoumarol et de l'activité enzymatique éventuellement réduite. C'est pourquoi l'utilisation de l'acénocoumarol est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et que la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Insuffisance rénale
Aucune information pharmacocinétique clinique n'est disponible concernant l'acénocoumarol en cas d'insuffisance rénale. Étant donné l'excrétion urinaire de l'acénocoumarol, la possibilité d'une accumulation de métabolites ne peut être exclue en cas d'altération de la fonction rénale. C'est pourquoi l'utilisation de l'acénocoumarol est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et que la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Origine ethnique
Les systèmes enzymatiques CYP2C9 s'expriment de manière polymorphe, et leur fréquence diffère dans la population. Dans la population blanche, la fréquence des variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3 est respectivement de 12 % et 8 %. Les patients ayant un ou plusieurs de ces variants d'allèles ont une clairance réduite du S-acénocoumarol. Chez les patients africains, la fréquence des variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3 est beaucoup moins importante que chez les patients blancs, 1-4 % et 0,5 à 2,3 % respectivement. La population japonaise a des fréquences d'allèles moins importantes, de 0,1 % et 1 à 6 % pour CYP2C9*2 et CYP2C9*3 respectivement. La dose d'entretien d'acénocoumarol diffère en fonction du génotype.

Le tableau ci-dessous fournit des informations détaillées sur les doses d'entretien moyennes et médianes en fonction du génotype CYP2C9 :

Tableau 3. Génotype CYP2C9 et dose d'entretien d'acénocoumarol

Génotype	*N*	*Dose moyenne (mg/semaine)*	*ÉT (écart type)*	*Dose médiane (mg/semaine)*	*Plage*
CYP2C9*1	169	17,1	8,7	15,8	2,3 à 61
CYP2C9*2	90	14,4	6,3	13,5	3,5 à 37,3
CYP2C9*3	48	11,0	5,1	10,5	2,3 à 22

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité
Après une dose orale et/ou intraveineuse unique (aiguë), l'acénocoumarol présentait un faible degré de toxicité chez les souris, les rats et les lapins. Une toxicité orale aiguë élevée a été observée chez les chiens. Dans des études à doses répétées, le foie est considéré comme le principal organe cible en termes de toxicité des dérivés coumariniques, notamment l'acénocoumarol. L'administration de ces substances à doses pharmacologiques excessives peut provoquer des hémorragies.

Toxicité pour la reproduction, tératogénicité
Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée avec l'acénocoumarol. Une interférence placentaire et transplacentaire avec des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K peuvent toutefois provoquer des anomalies embryonnaires ou fœtales et des hémorragies néonatales, tant chez l'animal que chez l'être humain (voir aussi rubrique 4.6).

Mutagénicité
Il ressort d'études *in vitro* sur des cellules de bactéries et de mammifères, notamment un test de réparation de l'ADN sur des hépatocytes de rat, que l'acénocoumarol et/ou ses métabolites n'ont pas d'effets mutagènes. Une étude *in vitro* sur des lymphocytes humains a mis en évidence une légère activité mutagène en cas de concentration d'acénocoumarol de 500 à 1 000 fois supérieure aux concentrations observées dans le plasma humain après un traitement par acénocoumarol.

Carcinogénicité
Aucune étude d'exposition n'a été menée au cours de la vie. La coumarine a induit une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires et des tumeurs hépatiques bénignes chez les souris, et des tumeurs hépatiques et des tumeurs rénales bénignes chez les rats. Les tumeurs hépatiques chez les rats et les tumeurs pulmonaires chez les souris sont considérées comme associées à des voies métaboliques spécifiques à l'espèce pour ces espèces. L'hépatotoxicité de la coumarine et de ses dérivés chez le rat est considérée comme associée à l'induction enzymatique et à la voie métabolique de la coumarine et/ou à ses métabolites caractéristiques des espèces de rongeurs. Les tumeurs rénales observées chez les souris mâles sont considérées comme un effet spécifique à l'espèce.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sintrom 1 mg : acide silicique colloïdal, lactose, hypromellose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, talc.
Sintrom 4 mg : acide silicique colloïdal, lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Sintrom 1 mg : 3 ans
Sintrom 4 mg : 5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sintrom 1 mg : emballages de 100 comprimés.
Sintrom 4 mg : emballages de 20 et de 200 (hôpital) comprimés sécables en croix.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luxembourg

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sintrom 1 mg:

BE: BE085355

LU: 1996043461

- 0252624: 100 comprimés

Sintrom 4 mg:

BE: BE086685

LU: 1986070256

- 0105291: 20 comprimés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 1er avril 1962
Date de dernier renouvellement: 15 juillet 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Approbation: 06/2023