

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

SINTROM

comprimés à 1 mg et 4 mg

Anticoagulant oral

Laboratoires Paladin inc.
6111 avenue Royalmount, bureau 102
Montréal (Québec)
H4P 2T4

Date de préparation :
Le 22 mai 2009

Numéro de contrôle : 130073

NOM DU MEDICAMENT

SINTROM

Comprimés à 1 mg et 4 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anticoagulant oral

ACTIONS

Sintrom (nicoumalone), un dérivé de la 4-hydroxycoumarine, réduit la concentration de prothrombine dans le sang et augmente le temps de prothrombine par inhibition la formation de prothrombine (facteur II de coagulation) dans le foie. Le médicament interfère aussi dans la production des facteurs VII, IX, X et de la protéine C, de sorte que leur concentration dans le sang est réduite durant le traitement.

Les dérivés de la coumarine sont des antagonistes de la vitamine K. Ils inhibent la g-carboxylation de certaines molécules d'acide glutamique qui occupent plusieurs sites près de la terminaison aminée des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. La g-carboxylation influence fortement l'interaction entre les facteurs de coagulation et les ions calciques. Sans cette réaction, la coagulation du sang ne peut avoir lieu. On n'a pu déterminer exactement comment les dérivés de la coumarine empêchent la vitamine K de déclencher la g-carboxylation des molécules de l'acide glutamique dans les facteurs de coagulation.

L'effet maximal sur le temps de prothrombine se produit habituellement en 36 à 48 heures, selon la dose d'attaque administrée. Le temps de prothrombine redevient habituellement normal en dedans de 48 heures après l'administration d'une dose thérapeutique unique ou après l'arrêt du traitement.

Sintrom est absorbée rapidement par voie orale. Environ 60% de la dose est disponible systématiquement. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes en dedans de 1 à 3 heures après l'administration orale, montrant des niveaux de $0,3 \pm 0,05$ mg/mL après une dose unique de 10 mg. Les concentrations plasmatiques maximales et les aires sous la courbe de concentration sanguine/temps sont proportionnelles aux doses entre 8 à 16 mg.

On n'a pu établir la corrélation entre les concentrations plasmatiques de la nicoumalone et le taux de prothrombine observé à cause de la variation dans les concentrations plasmatiques parmi les patients. Quel que soit le taux de prothrombine, les concentrations plasmatiques des patients de plus de 70 ans sont généralement plus élevées que celles des patients plus jeunes.

La plus grande partie de la dose de Sintrom administrée se retrouve dans le plasma sanguin. Jusqu'à 98,7% se lient aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine.

Le volume de distribution apparent de Sintrom est de 0,16 à 0,18 litre/kg pour l'énantiomère R(+) et de 0,22 à 0,34 litre/kg pour l'énantiomère S(-).

Sintrom s'infiltré dans le lait maternel mais en quantités trop petites pour être décelées par les méthodes analytiques usuelles. Le médicament traverse aussi la barrière placentaire.

Sintrom est largement métabolisé. Au moins deux principales voies sont en cause. De l'oxydation de Sintrom résulte deux métabolites hydroxylés. La réduction du groupe céto sur Sintrom donne lieu à la formation de deux différents métabolites alcoolisés. La majeure partie du métabolite aminé, produit par la réduction du groupe nitro, est de nouveau transformée en un métabolite acétamido correspondant. On a aussi observé une autre fraction de métabolite fortement polaire non identifié. Ces métabolites semblent être pharmacologiquement inactifs chez l'homme.

La demi-vie plasmatique de Sintrom est de 8 à 11 heures.

Seulement de 0,1% à 0,3% de la dose est excrété inchangé dans l'urine. Au cours d'une période d'une semaine, l'excrétion cumulative des métabolites et de la substance active inchangée dans l'urine et les fèces est de 60% et 29% de la dose respectivement.

INDICATIONS

Le SINTROM (nicoumalone) est indiqué dans la prophylaxie et le traitement de la thrombose veineuse et ses suites, le traitement de la fibrillation auriculaire avec embolie, la prophylaxie et le traitement de l'embolie pulmonaire, et comme adjuvant au traitement de l'occlusion coronarienne et de l'ischémie cérébrale transitoire.

CONTRE-INDICATIONS

Le SINTROM (nicoumalone) est contre-indiqué dans tous les états pathologiques où le risque d'hémorragie est plus grand que les bénéfices cliniques éventuels, entre autres :

- diathèse hémorragique ou dyscrasie sanguine ou les deux
- chirurgie récente ou prévue du SNC ou des yeux
- chirurgie traumatisante entraînant une plaie très étendue
- tendance aux saignements associés à une ulcération active ou hémorragie des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire ou respiratoire ; hémorragie cérébro-vasculaire ; anévrysmes: cérébral, disséquante de l'aorte ; épanchement péricardique ; endocardite bactérienne subaiguë
- menace d'avortement, éclampsie et pré-éclampsie
- hypertension sévère
- lésions graves du parenchyme hépatique et rénal
- activité fibrinolytique accrue telle que relevée après une intervention aux poumons, la prostate, l'utérus, etc.

Grossesse : Parce qu'elle traverse la barrière placentaire, Sintrom peut causer une hémorragie fatale pour le fœtus in utero, même en respectant l'échelle thérapeutique des

niveaux de prothrombine chez la mère. On a signalé des malformations chez les enfants nés des mères qui avaient été traitées avec des anticoagulants coumariniques durant le premier trimestre de la grossesse. Il ne faut donc pas employer le SINTROM durant la grossesse. Toute femme en âge d'enfanter devra utiliser des mesures de contraception. Si la patiente devient enceinte durant le traitement, on devra l'informer des risques possibles qu'encourt le fœtus, et la possibilité de mettre un terme à la grossesse devra être discutée à la lumière de ces risques.

Hypersensibilité reconnue à la nicoumalone et aux dérivés coumariniques apparentes.

Injections intramusculaires (voir PRÉCAUTIONS/MISES EN GARDE).

Outillage de laboratoire insuffisant ou manque de collaboration de la part du patient (par ex. Malades séniles non surveillés, alcooliques et malades mentaux).

Divers : polyarthrite, déficience en acide ascorbique, anesthésie régionale majeure par blocage lombaire.

PRÉCAUTIONS/MISES EN GARDE

Le SINTROM (nicoumalone) est un médicament puissant et ses effets sont susceptibles à devenir cumulatifs et prolongés. Il faut en cesser l'administration dès les premiers signes d'hémorragie.

Le traitement de chaque patient doit être grandement individualisé. Régler la posologie d'après les déterminations périodiques du temps de prothrombine ou autre test approprié de la coagulation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les déterminations des temps de coagulation et du temps de saignement ne sont pas des mesures efficaces permettant de contrôler la thérapie.

On recommande de faire les prélèvements de sang pour analyse à la même heure du jour.

Vu que l'héparine allonge une étape du temps de prothrombine lorsqu'on l'emploie conjointement avec Sintrom, on recommande de laisser s'écouler de 4 à 5 heures après l'administration de la dernière dose I.V. et de 12 à 24 heures après la dernière dose s.c. d'héparine avant de prélever le sang pour assurer la validité du test du temps de prothrombine.

On recommande de surveiller particulièrement les patients âgés en anticoagulothérapie.

Les facteurs qui augmentent ou diminuent l'absorption, le stockage ou l'utilisation de la vitamine K peuvent intervenir dans la posologie des anticoagulants. Il importe donc que le régime alimentaire soit non seulement adéquat mais stable d'un jour à l'autre de façon à pouvoir régler la posologie.

Il faut user de prudence chez les patients ayant une atteinte hépatique puisque que la production des facteurs de coagulation et le processus de détoxication des anticoagulants oraux peuvent être affectés par les maladies hépatiques.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ne semblent pas exposés à des risques inhabituels. Toutefois, il faut user de prudence vue la possibilité d'interférence dans le temps plaquettaire de l'hémostase.

L'activité du SINTROM peut être augmentée dans les états ou maladies causées par une liaison protéique réduite (par ex. Thyrotoxicose, tumeurs, affections rénales, infections et inflammation). La plus stricte surveillance médicale s'impose dans ces cas.

Certaines interventions diagnostiques ou thérapeutiques (par ex. Angiographie, ponction lombaire, chirurgie mineure, extraction dentaire, etc.) peuvent demander une réduction du temps de thromboplastine. Il faut le faire avec la plus grande prudence.

Durant le traitement avec les anticoagulants, les injections intramusculaires peuvent causer un hématome et par conséquent elles sont contre-indiquées. Il n'y a pas de preuve à l'effet que les injections sous-cutanées ou intraveineuses causent les mêmes complications.

On recommande aux patients externes de porter une carte à l'effet qu'ils suivent une anticoagulothérapie orale afin que les mesures appropriées soient prises en cas de blessures ou d'accident.

L'arrêt subit du traitement n'est pas recommandé en général. Diminuer progressivement la dose au cours d'une période de 3 à 4 semaines.

L'administration d'anticoagulants dans les situations suivantes relève du jugement du médecin qui pèsera le risque d'hémorragie due aux anticoagulants contre le risque de thrombose ou d'embolie chez les malades non traités :

- déficience alimentaire prolongée (cachexie, vitamine K)
- insuffisance hépatique ou rénale de modérée à grave (voir CONTRE-INDICATIONS)
- maladies infectieuses ou troubles de la flore intestinale (sprue, antibiothérapie)
- traumatisme important de la tête, des os ou des muscles accompagné de plaies très étendues
- cathéters à demeure
- ponction lombaire
- hypertension de modérée à sévère (voir CONTRE-INDICATIONS) Divers : polycythémie vraie, vascularite, diabète grave, ménométrorragie, troubles allergiques et anaphylactiques graves.

Les facteurs suivants, seuls ou en association, peuvent augmenter le temps de prothrombine :

- Facteurs endogènes : troubles hépatiques ; carence en vitamine K (hypo-prothrombinémie) en présence d'ictère obstructif, de stéatorrhée et d'hépatite infectieuse ; sous-alimentation ; diarrhée ; température élevée ; insuffisance cardiaque congestive ; carcinome ; maladie du collagène.

- Facteurs exogènes : interaction médicamenteuse (voir ci-bas) : tétrachlorure de carbone ; alcool ; carence alimentaire en protéines, en acide ascorbique, en choline ou en cystine ; stupéfiants en administration prolongée ; médicaments affectant les composantes de sang ; médicaments dont l'effet est hépatotoxique ; anesthésiques ; climat chaud prolongé ; surdosage des anticoagulants ; mauvaise détermination du temps de prothrombine.

Les facteurs suivants, seuls ou en association, peuvent diminuer le temps de prothrombine :

- Facteurs endogènes : œdème ; hyperlipémie ; diabète sucré ; résistance héréditaire aux coumarines ; hypothyroïdisme.

- Facteurs exogènes : interaction médicamenteuse (voir ci-après) ; vitamine K en préparations polyvitaminées ; régime alimentaire riche en vitamine K ; insuffisance de l'anticoagulothérapie ; mauvaise détermination du temps de prothrombine.

À noter : un patient peut être exposé à une combinaison des facteurs ci-dessus dont certains augmentent et certains diminuent la sensibilité à la nicoumalone. En raison du caractère imprévisible de l'effet global sur son temps de prothrombine dans de telles circonstances, on ne peut que recommander des contrôles de laboratoires plus fréquents.

Allaitement :

La nicoumalone s'infiltré dans le lait maternel, mais en quantités si minimes qu'il est peu probable que le nourrisson éprouvera des effets secondaires. Par mesure de prudence toutefois, on recommande d'administrer en prophylaxie au nourrisson 1 mg de vitamine K₁ par semaine. On recommande aussi une surveillance clinique du nourrisson pour dépister toute manifestation d'anomalies de la prothrombine.

Interaction médicamenteuse :

Les anticoagulants coumariniques ont été responsables d'un certain nombre d'interactions médicamenteuses défavorables graves. Ces interactions peuvent se manifester par des troubles de l'absorption, une diminution dans la disponibilité de la vitamine K nécessaire à la g-carboxylation des facteurs du complexe prothrombinique, l'inhibition ou l'induction d'enzymes métabolisantes et une interférence dans la fixation aux protéines plasmatiques. L'effet des anticoagulants peut être augmenté ou diminué par une interaction médicamenteuse. Il est donc essentiel de surveiller l'état du patient en effectuant des déterminations fréquentes du temps de prothrombine (par ex. deux fois par semaine), et en ajustant la posologie de SINTROM chaque fois que d'autres médicaments sont ajoutés, discontinués ou ingérés de façon sporadique.

L'effet anticoagulant peut être augmenté par l'administration conjointe des médicaments suivants, acétaminophène, allopurinol, stéroïdes anaboliques, androgènes, agents antiarythmiques (par ex. Amiodarone, quinidine), antibiotiques (par ex. Érythromycine, tétracycline, néomycine, chloramphénicol), hydrate de chloral *, clofibrate et ses dérivés et analogues, diazoxide, disulfirame, acide éthacrynique, glucagon, antagonistes des récepteurs de l'histamine H2 (par ex. Cimétidine), dérivés de l'imidazole (par ex. Métronidazole et même en administration locale, miconazole), acide méfénamique, mercaptopurine, inhibiteurs de la MAO, acide nalifidixique, hypoglycémiant oraux (par ex. Tolbutamide), phényramidol, quinine, sulfamides (y compris co-trimoxazole), sulfinpyrazone, hormone thyroïde (y compris dextrothyroxine).

Durant un traitement avec des médicaments qui affectent l'hémostase, l'action des anticoagulants peut être potentialisée, ce qui peut accroître le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Ces médicaments comprennent principalement l'héparine et les antiplaquettaires tels que l'acide salicylique et ses dérivés (par ex. L'acide acétylsalicylique, l'acide paraaminosalicylique ou PAS, le diflunisal) et le phénybutazone ou autres dérivés du pyrazolone (par ex. Le sulfinpyrazone). Il n'est donc pas recommandé d'utiliser ces substances avec le SINTROM.

* On a rapporté avec ce produit une augmentation et une diminution du temps de la prothrombine.

On a rapporté un risque accru d'hémorragie lorsque les anticoagulants oraux sont utilisés conjointement avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens. On recommande donc de faire des tests de la coagulation plus fréquents.

L'effet anticoagulant peut être diminué par l'usage concomitant des médicaments suivants : aminoglutéthimide, barbituriques, carbamazépine, cholestyramine (voir ci-après), corticostéroïdes, diurétiques*, ethchlorvynol, griseofulvine, méprobamate, contraceptifs oraux, rifampicine.

La cholestyramine réduit l'absorption intestinale, notamment en interrompant la circulation entérohépatique ; pour cette raison, on peut la recommander en traitement du surdosage avec les dérivés coumariniques.

Une interaction à deux voies entre la nicoumalone et la phénytoïne a été suggérée. On a rapporté que la phénytoïne diminue les concentrations sériques de la nicoumalone et accroît les concentrations plasmatiques de la prothrombine-proconvertine. La phénytoïne agit probablement comme activateur du métabolisme de la nicoumalone. La nicoumalone, au contraire accroît les concentrations sériques et prolonge la demi-vie sérique de la phénytoïne en inhibant son métabolisme. On devra observer attentivement les patients recevant la nicoumalone et la phénytoïne simultanément pour toutes manifestations de toxicité à la phénytoïne. Il est aussi essentiel de surveiller fréquemment le temps de prothrombine. D'autres anticonvulsants de type hydantoïne peuvent réagir avec la nicoumalone de la même manière que la phénytoïne.

En traitement concomitant avec les dérivés de la sulfonylurée, leur effet hypoglycémique peut être potentialisé.

* On a rapporté avec ce produit une augmentation et une diminution du temps de prothrombine.

Vu qu'il est impossible de prévoir la sévérité ou de dépister les signes d'une interaction, les patients qui prennent la nicoumalone devraient s'abstenir de prendre de l'alcool, surtout s'ils souffrent d'une affection hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Selon l'intensité du traitement, l'âge du patient et la nature de la maladie sous-jacente, les complications les plus fréquentes avec les anticoagulants ont été des hémorragies à différents sites. Des études prospectives n'ont donné aucune indication que l'incidence d'hémorragie dépend de la durée du traitement. Des hémorragies survenant chez un patient dont le temps de thromboplastine est dans l'étendue thérapeutique indiquent la nécessité de faire des études diagnostiques vu la possibilité d'ulcère, de tumeur et de trouble congénital de la coagulation. Les principaux sites d'hémorragie sont le tractus gastro-intestinal (méléna), le cerveau, l'appareil urogénital (hématurie macroscopique et microscopique), l'utérus (métorragie et ménorragie), le foie et la vésicule biliaire (hématobilite) et les yeux. Bien qu'habituellement évidente, on doit évoquer la possibilité d'une hémorragie intestinale lorsque le patient se plaint de symptômes abdominaux.

On a rarement observé des troubles gastro-intestinaux (perte de l'appétit, nausées, diarrhée, vomissements), réactions allergiques (urticaire, dermatite et fièvre) et perte de cheveux réversible (alopécie) avec des dérivés coumariniques similaires.

De rares cas de nécrose cutanée hémorragique ont été signalés alors même que le temps de prothrombine semblait se situer dans des limites sûres. Cette réaction indésirable est généralement associée à une déficience congénitale en protéine C. Il s'est aussi présenté de rares cas de lésion hépatique.

SURDOSAGE

Signes et symptômes :

La sensibilité individuelle du patient aux anticoagulants oraux, l'importance du surdosage et la durée de l'anticoagulothérapie sont des facteurs décisifs dans les réactions hémorragiques.

Les hémorragies dans divers organes sont les signes cliniques les plus évidents. Selon la dose administrée et la réactivité du patient, les hémorragies surviennent en dedans de 1 à 5 jours.

Les effets du surdosage peuvent prendre la forme de saignements du nez, hématomène, hémoptysie, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie vaginale, hématurie (avec colique rénale), hémorragie cutanée, saignements dans les articulations et ménorragie.

Les autres signes et symptômes d'une intoxication comprennent : tachycardie, hypotension et troubles de la circulation périphérique dus à la perte de sang, de même que nausées, vomissements, diarrhée et douleur à type de colique dans l'abdomen.

Les examens de laboratoire révèlent un temps de « Quick » très ralenti (valeur INR élevée), forte prolongation du temps de recalcification ou du temps de thromboplastine et anomalie de la -carboxylation des facteurs II, VII, IX et X.

Antidote :

La phytoménadione (vitamine K₁) peut contrecarrer, en dedans de 3 à 5 heures, l'effet inhibiteur du SINTROM sur la -carboxylation hépatique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K.

Traitement :

Si au moment du surdosage avec une seule dose le temps de thromboplastine du patient est normal, le médicament peut être partiellement éliminé en provoquant les vomissements ou par lavage gastrique. L'administration de charbon activé ou d'un laxatif d'action rapide peut aussi prévenir ou réduire l'absorption de l'anticoagulant. La cholestyramine peut stimuler l'élimination du médicament.

Dans le cas d'hémorragies sans importance clinique, par exemple court saignement du nez ou petits hématomes isolés, une réduction temporaire de la dose de SINTROM est souvent suffisante.

Dans le cas d'hémorragies de légères à graves, administrer de 1 à 10 mg de vitamine K₁ en perfusion I.V. lente (le taux ne doit pas dépasser 1 mg/minute). Il ne faut pas injecter la vitamine K₁ par voie I.M. Administrer des doses supplémentaires, jusqu'à un maximum de 40 mg par jour, à des intervalles de 4 heures. Il faut se rappeler que des doses dépassant 5 mg peuvent causer une résistance aux anticoagulants oraux qui durent plusieurs jours. S'il s'avère nécessaire d'administrer un anticoagulant, on peut utiliser l'héparine comme mesure temporaire durant l'anticoagulothérapie orale. L'héparine sera ensuite retirée lorsque le niveau thérapeutique aura été atteint.

Il est rare qu'une transfusion de sang total soit nécessaire. Dans le cas d'une hémorragie qui met la vie en danger, l'effet du traitement avec le SINTROM peut être renversé par la perfusion intraveineuse de concentrés de plasma surgelés ou sang total frais afin de compenser la perte des facteurs de coagulation II, VII, IX et X.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La sensibilité aux anticoagulants varie d'un patient à l'autre et elle peut aussi fluctuer durant le traitement. Il est donc essentiel de faire périodiquement des tests de la coagulation dans un

laboratoire ayant l'équipement nécessaire pour effectuer ces contrôles, et d'adapter la posologie en conséquence. Si cela n'est pas possible, on ne doit pas utiliser le SINTROM.

La dose quotidienne doit être prescrite en une seule prise toujours à la même heure.

Dose initiale :

Premier jour : 8 à 12 mg

Deuxième jour : 4 à 8 mg

Si le temps de thromboplastine était anormal initialement, le traitement doit être entrepris avec grande prudence.

Traitement d'entretien et tests de la coagulation :

Vu qu'il existe des différences marquées entre les sujets, la dose d'entretien doit être déterminée et ajustée d'après les résultats des tests de laboratoire périodiques qui établissent le temps de coagulation sanguine du patient. Le temps de « Quick » (ou valeur INR, voir ci-après) doit être soigneusement maintenu dans l'étendue thérapeutique. Ces valeurs doivent être déterminées quotidiennement à partir du traitement jusqu'à ce que la dose d'entretien soit établie, et ensuite on devra effectuer des contrôles périodiques (par ex. Une fois par mois), afin d'éviter toutes fluctuations hors de l'étendue thérapeutique. Dépendant du temps de « Quick » (ou valeur INR), et selon le patient en cause et la nature de la maladie, la dose d'entretien est habituellement de 1 à 10 mg par jour.

Utilisée comme épreuve courante, la mesure du temps de thromboplastine donne de bons résultats. Aux fins de normalisation, on a introduit un ratio normalisé international (INR). La comparabilité internationale est rendue possible à l'aide de thromboplastines calibrées. On détermine une valeur de l'Indice de Sensibilité International (ISI) pour la référence de la thromboplastine à l'aide de la procédure de l'Organisation Mondiale de la Santé.

La valeur INR est obtenue en augmentant le ratio obtenu entre le test du temps de thromboplastine et le temps normalisé de thromboplastine jusqu'à la puissance de la valeur de l'indice de

sensibilité international spécifique à la norme de thromboplastine. À mesure que la valeur de Quick diminue, le temps de thromboplastine augmente et par conséquent la valeur INR augmente.

Dépendant du tableau clinique, le niveau thérapeutique à rechercher se situe généralement entre les valeurs INR de 2 à 4,5 ; dans cette étendue, la majorité des patients traités ne souffrent ni de récurrences de thrombose ni de complications hémorragiques graves.

PRÉSENTATION

Comprimé à 1 mg: Comprimé de couleur pêche, rond et biconvexe.

Comprimé à 4 mg: Comprimé de couleur blanche, rond, plat, gravé avec le logo de Paladin d'un côté.