

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Marcoumar 3 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la phenprocoumone.
1 comprimé de Marcoumar contient 3 mg de phenprocoumone.

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque comprimé contient 80 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs, cylindriques, biplans, avec une croix de fragmentation. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement au long cours pouvant relayer le traitement héparinique.

Marcoumar est indiqué dans :

- prévention des accidents thromboemboliques, par exemple menaces de thromboses postopératoires et du post-partum
- traitement des accidents thromboemboliques, par exemple thrombose veineuse, embolie pulmonaire
- infarctus du myocarde (chez des patients sélectionnés)
- troubles du rythme cardiaque, par exemple fibrillation auriculaire sur sténose mitrale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Initiation du traitement (posologie standard)

La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse au traitement qui varie fortement d'un patient à un autre et de la prise de médicaments interférant avec le métabolisme des coumariniques. La dose sera ainsi ajustée en permanence en fonction de l'International Normalized Ratio (INR). Celui-ci est calculé à partir du temps de céphaline ou à partir d'un autre test approprié tel que la méthode chromogénique (voir sous-rubrique « Supervision du traitement par Marcoumar »). La détermination de la première valeur d'INR doit être faite avant le commencement du traitement par Marcoumar. L'INR souhaité est différent selon l'indication clinique :

Indication	INR souhaité
Prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	
- en chirurgie générale et en médecine	1,5 – 2,0
- en chirurgie orthopédique	2,0 – 3,0
Traitement de la thrombose veineuse profonde constituée	2,0 – 3,0
Traitement de l'embolie veineuse constituée	2,0 – 3,0
Traitement de l'accident ischémique transitoire (AIT)	2,0 – 3,0
Récidive de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	2,0 – 3,0

Infarctus du myocarde, s'il y a un risque accru d'événements thromboemboliques	2,0 – 3,0
Valvules cardiaques biologiques (bioprothèse)	2,0 – 3,0
Valvules cardiaques mécaniques	2,5 – 3,5
Récidives d'embolies artérielles	2,5 – 3,5
Fibrillation auriculaire	2,0 – 3,0

Le traitement débute habituellement par une dose de charge plus élevée. À des niveaux d'INR normaux, il est recommandé d'administrer le premier jour du traitement 2 à 3 comprimés (correspondant à 6-9 mg de phenprocoumone) et le second jour du traitement 2 comprimés (correspondant à 6 mg de phenprocoumone).

A partir du troisième jour, l'INR doit être mesuré pour déterminer le type de réaction du patient (hypo-, normo-, hyper réaction).

Si la valeur d'INR est plus basse que l'intervalle thérapeutique souhaité (voir tableau ci-dessus), 1 ½ comprimés de Marcoumar (correspondant à 4,5 mg de phenprocoumone) seront administrés chaque jour; si la valeur d'INR est dans l'intervalle thérapeutique souhaité (voir tableau ci-dessus), 1 comprimé de Marcoumar (correspondant à 3 mg de phenprocoumone) sera administré chaque jour, et enfin si la valeur d'INR est plus élevée que l'intervalle thérapeutique (INR > 3,5), ½ comprimé de Marcoumar (correspondant à 1,5 mg de phenprocoumone) sera administré chaque jour. Si la valeur d'INR est > 4,5, Marcoumar ne sera pas administré.

La dose de maintien – aussi bien que la dose de charge – doit être ajustée à la valeur d'INR déterminée. Normalement, des doses de maintien de ½ à 1 ½ comprimés de Marcoumar (1,5 à 4,5 mg de phenprocoumone) par jour sont suffisants pour maintenir la valeur de l'INR constante dans l'intervalle thérapeutique, en fonction de la réponse individuelle du patient au traitement.

Le traitement par Marcoumar peut généralement être arrêté sans devoir diminuer progressivement la dose du médicament.

Chez les patients stables, les paramètres de coagulation seront mesurés à intervalles réguliers, au moins toutes les 3–4 semaines.

Lorsque l'INR est supérieure à 1,5 (ou que le temps de Quick initial est inférieur à 60 %), il faut supposer l'existence d'une atteinte hépatique, ce qui exclut l'administration de dérivés coumariniques à titre prophylactique.

Lorsqu'un relais du traitement héparinique s'avère nécessaire, on poursuivra le traitement à l'héparine pendant le délai d'apparition de l'effet de Marcoumar, selon le schéma suivant :

- 1er jour : dose complète d'héparine + 4 à 5 comprimés de Marcoumar.
- 2ème jour : héparine réduite d'un quart + 2 à 4 comprimés de Marcoumar.
- 3ème jour : Marcoumar seul : dose d'entretien 1 à 1 1/2 comprimé par jour.
- puis continuer le traitement par l'administration de faibles doses de Marcoumar allant de ½ à 1 ½ comprimé par jour, adaptées aux contrôles pratiqués régulièrement.

Posologie pour groupes de patients particulières

Patients âgés

Les personnes âgées (surtout de plus de 75 ans) auront besoin en général de doses plus faibles par rapport aux personnes plus jeunes pour obtenir une même INR.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants avec des anticoagulants oraux, y compris Marcoumar, reste limitée. En ce qui concerne la posologie chez les enfants âgés de moins de 14 ans, aucune information suffisante n'est disponible. La prudence et une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine (PT) et de l'INR est recommandé.

Les patients avec une insuffisance rénale

Résumé des caractéristiques du produit

La pharmacocinétique de la phenprocoumone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). En raison du risque accru d'hémorragie, l'utilisation de Marcoumar est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir rubrique 4.3). La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4). Puisqu'une maladie rénale chronique est associée à une réponse accrue aux antagonistes de la vitamine K, une réduction de la dose doit être envisagée et une surveillance plus étroite est nécessaire.

Les patients avec une insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique étudiée chez des patients cirrhotiques n'a pas eu d'effet significatif sur la clairance de la phenprocoumone sous forme libre (non liée aux protéines plasmatiques). Les données concernant l'influence de l'insuffisance hépatique sont cependant limitées (voir également la rubrique 5.2). La phenprocoumone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave dont atteinte grave du parenchyme hépatique (voir également la rubrique 4.3). Une affection hépatique peut augmenter l'effet anticoagulant de la phenprocoumone (voir également la rubrique 4.4). La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4). Néanmoins, une maladie du foie augmente la réponse aux antagonistes de la vitamine K. Par conséquent, une réduction de dose doit être envisagée et une surveillance plus étroite est nécessaire.

Traitement des doses manquées

L'effet anticoagulant de Marcoumar persiste au-delà de 24 heures. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite à l'heure prévue, la dose doit être prise le plus tôt possible le même jour. Le patient ne doit pas prendre la dose oubliée en doublant la dose quotidienne pour compenser les doses manquées, mais doit se référer à son médecin.

Traitement de transition

Les bénéfices et les risques d'un traitement de transition périopératoire des patients qui sont traités avec des antagonistes de la vitamine K (anticoagulants oraux = ACO) en raison d'un risque accru d'événements thromboemboliques ou des patients qui doivent être mis sous ACO pour la première fois après chirurgie doivent être soigneusement évalués pour assurer une protection adéquate contre une thrombose périopératoire à un risque de saignement concomitant acceptable. Un traitement de transition par héparine de bas poids moléculaire (à un dosage dépendant du niveau de risque) est généralement effectué jusqu'à ce que l'INR soit dans une plage thérapeutique.

Neutralisation de l'anticoagulation

La façon dont l'effet anticoagulant doit être neutralisé dépend de la valeur de l'INR et de la clinique.

Niveaux très élevés de la valeur de l'INR avec ou sans hémorragies : Le traitement avec Marcoumar devrait être mis en attente et la valeur de l'INR pourrait avoir besoin d'être contrôlé par l'administration de vitamine K. Pour des instructions plus détaillées, voir rubrique 4.9.

Prise de Marcoumar avec de la nourriture et des boissons

L'administration concomitante d'aliments riches en vitamine K peut diminuer les propriétés anticoagulantes de Marcoumar. Le pamplemousse inhibe le CYP3A4 et peut conduire à une augmentation du risque de saignement (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'utilisation concomitante de baies de Goji ou de jus de Goji a été rapportée comme augmentant l'activité anticoagulante de la warfarine, le mécanisme de cette interaction n'est actuellement pas très clair et une interaction ne peut pas être exclue non plus pour la phenprocoumone (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

La dose est à administrer en une fois. Les comprimés sont à avaler sans les croquer avec un peu de liquide. Lors d'un traitement au long cours, il est recommandé, pour des raisons pratiques, d'administrer la dose en une fois le soir au coucher. Ne pas dissoudre au préalable.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La grossesse et l'allaitement

Marcoumar est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- Manifestation ou tendance hémorragique (par exemple, hémophilie)

Résumé des caractéristiques du produit

- Ulcères et hémorragies au niveau gastro-intestinal, urogénital ou respiratoire
- Hémorragie cérébrovasculaire
- Anévrismes
- Rétinopathie diabétique ou hémorragique
- Tuberculose active
- Endocardite bactérienne aiguë ou subaiguë
- Période suivant une intervention neurochirurgicale ou urogénitale
- Difficultés d'une surveillance biologique
- Mauvaise compliance au traitement
- Dans des conditions où le risque d'hémorragie est supérieur au bénéfice clinique éventuel, par exemple pour une diathèse hémorragique modérée à grave (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Les hémorragies menstruelles ne constituent pas une contre-indication.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'effet de Marcoumar doit être contrôlé en permanence et Marcoumar ne doit être utilisé qu'après évaluation attentive de la balance bénéfique/risque. L'INR est déterminé une première fois avant l'instauration du traitement, puis tous les jours ou tous les deux jours. Par la suite, il sera mesuré une à deux fois par semaine pendant les 3 à 4 semaines qui suivent.

Marcoumar exerçant un effet constant, on peut se limiter à une ou deux déterminations par mois, dès que l'on a acquis une expérience suffisante de l'effet obtenu avec la dose d'entretien. Les contrôles doivent être plus fréquents en cas de modification subite de l'état du patient (maladie intercurrente) ou en cas d'association avec des médicaments dont l'action est susceptible d'interférer avec celle de Marcoumar.

La phénylbutazone et son dérivé, l'oxyphenbutazone, ne seront pas administrés aux patients recevant Marcoumar.

Une surveillance très étroite est indispensable lorsque Marcoumar est administré après des opérations caractérisées par un risque accru soit de thromboses, soit d'hémorragies (par exemple résection pulmonaire, intervention sur les organes génitaux, l'estomac ou les voies biliaires). La même recommandation est valable chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque, dans le cas de maladies suspectées d'être associées à des lésions du système cardiovasculaire (par exemple une artériosclérose avancée ou d'hypertension grave) ainsi que chez les insuffisants hépatiques graves et les insuffisants rénaux, les alcooliques, les patients âgés de plus de 75 ans qui présentent souvent un certain degré d'insuffisance hépatique.

Les grands consommateurs d'alcool peuvent rencontrer une diminution de l'effet anticoagulant, bien que l'effet anticoagulant puisse être augmenté en cas d'insuffisance hépatique (voir également la rubrique 4.2).

Chez les patients âgés et chez les enfants le traitement anticoagulant doit être surveillé avec une attention particulière (voir également la rubrique 4.2).

La phenprocoumone a une marge thérapeutique étroite et nécessite des précautions et une surveillance particulière de l'INR lors du passage d'un patient à une formulation différente.

Après une blessure (traumatisme), par exemple résultant d'un accident, il existe un risque accru de saignement.

Par la multitude d'interactions avec d'autres médicaments, une surveillance plus fréquente de la coagulation chez les patients traités par Marcoumar est nécessaire si des modifications sont apportées à toute médication concomitante, soit l'ajout soit l'arrêt de ces autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Dans divers états pathologiques, la liaison de la phenprocoumone aux protéines sériques peut être réduite, ce qui augmente l'action du médicament rendant essentielle la surveillance étroite de l'INR.

Une attention particulière doit être apportée quand il est nécessaire de raccourcir le PT / INR pour des interventions diagnostiques ou thérapeutiques (par exemple, l'angiographie, la ponction lombaire, une chirurgie mineure, l'extraction de dents, etc.).

Une nécrose de la peau (habituellement un infarctus cutané) peut avoir lieu au début du traitement anticoagulant. Dans un tel cas, le traitement par Marcoumar doit être arrêté, et le patient doit passer immédiatement à un traitement à l'héparine

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 Marcoumar, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par Marcoumar doit être envisagé.

En cas d'intervention chirurgicale ou dentaire :

Lors d'interventions avec un faible risque d'hémorragie, les anticoagulants oraux ne doivent en principe pas être interrompus. Lors d'interventions avec un risque élevé d'hémorragie, chez des patients avec un faible risque thrombo-embolique, les anticoagulants oraux peuvent être poursuivis mais à moindre dose ; chez les patients avec un risque thrombo-embolique élevé, les anticoagulants oraux doivent être arrêtés et remplacés temporairement par l'héparine.

Les facteurs qui peuvent augmenter ou diminuer l'effet anticoagulant sont les suivants :

Facteurs augmentant l'effet anticoagulant	Facteurs diminuant l'effet anticoagulant
- Par une carence en vitamine K1 : <ul style="list-style-type: none">• Pathologies intestinales• Obstruction des voies biliaires• Régime alimentaire inadéquat	- Hypothyroïdie
- Augmentation du métabolisme : <ul style="list-style-type: none">• Fièvre• Hyperthyroïdie	- Syndrome néphrotique
- Affection hépatique	- Induction d'enzymes métabolisantes hépatiques
- Thrombopénie	- Résistance génétique à la coumarine
- Alcoolisme aigu	- Alimentation riche en vitamine K1 (épinard, divers légumes de la famille des choux)
	- Alcoolisme chronique
	- Diabète sévère

Dans toutes ces situations, une surveillance accrue de l'INR est recommandée. Il est évident que la décision d'administrer ou non Marcoumar dans certaines circonstances dépendra d'une appréciation clinique de l'intérêt de celle-ci comparativement aux risques potentiellement encourus. Outre les pathologies déjà mentionnées, un tel choix devra être fait en cas de présence de cathéters, de troubles allergiques ou anaphylactiques sévères. En cas de déficience connue ou soupçonnée en protéine C, vu le risque de nécrose, la prudence s'impose et il faut parfois envisager une héparinothérapie de remplacement.

La fonction hépatique doit être contrôlée étroitement chez les patients soumis à un traitement de longue durée par Marcoumar (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'angiographie, la ponction lombaire ainsi que d'autres procédures diagnostiques ou thérapeutiques lors d'un traitement par phenprocoumone impliquent un risque de saignement incontrôlé. Une surveillance étroite est nécessaire.

Pendant un traitement aux anticoagulants, il convient d'éviter les injections I.M. qui peuvent entraîner des hémorragies et la formation d'hématomes. Cette complication se produit rarement avec des injections S.C. et I.V.

Il est recommandé aux malades traités en ambulatoire par Marcoumar d'avoir toujours sur eux, pour les cas d'urgence, des ampoules de vitamine K1 à 10 mg par ml ainsi qu'une carte de contrôle précisant qu'ils sont sous traitement anticoagulant.

Des interactions entre de nombreux compléments alimentaires à base de plantes et des anticoagulants oraux ont été décrites dans la littérature (voir rubrique 4.5). Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'une utilisation concomitante avec Marcoumar.

Résumé des caractéristiques du produit

La prise de millepertuis peut réduire les taux sanguins de Marcoumar, par un mécanisme d'induction enzymatique. Il ne faut donc pas combiner la prise de millepertuis et celle du Marcoumar. Si cela était le cas, il y aurait lieu d'arrêter la prise de millepertuis, ce qui peut augmenter les taux sanguins de Marcoumar et l'INR. Sur la base de ce dernier, un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.

La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (et d'AINS) peut potentialiser l'effet anticoagulant de Marcoumar. Une surveillance fréquente de l'INR est recommandée.

Le patient sera informé des risques d'interactions médicamenteuses et des premiers signes d'un surdosage : saignements des gencives, hématurie macroscopique, pétéchies, etc.

Marcoumar contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose (problèmes héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Puisque la phenprocoumone est métabolisée principalement par les isoenzymes CYP450 2C9 et 3A4, l'utilisation concomitante de substrats, d'inducteurs ou d'inhibiteurs des cytochromes CYP2C9 et CYP3A4 peut influencer l'effet de la phenprocoumone (affaiblissement ou potentialisation).

La phenprocoumone a une marge thérapeutique étroite et une attention est nécessaire lors de tout traitement concomitant. L'information du produit individuel doit être consultée pour tout nouveau traitement concomitant afin d'obtenir des indications spécifiques sur l'ajustement de la dose de phenprocoumone et sur le suivi thérapeutique. Si aucune information n'est fournie la possibilité d'une interaction doit être envisagée. Une surveillance accrue devrait être considérée lors du commencement ou de l'arrêt de tout traitement s'il y a un doute quant à l'importance de l'interaction.

A titre indicatif, on estime que les médicaments suivants peuvent potentialiser (↑), sont susceptibles de potentialiser (↑ ?), peuvent inhiber (↓) ou sont susceptibles d'inhiber (↓ ?) l'effet anticoagulant. Certains médicaments sont susceptibles selon le patient de potentialiser ou d'inhiber cet effet (↑ ? ou ↓ ?).

Alcool et disulfirame

- ↑ : disulfirame, consommation massive d'alcool
- ↓ (ou ↑) : consommation chronique d'alcool

L'interférence de l'alcool avec le métabolisme des coumariniques est imprévisible. En général, dans l'alcoolisme aigu, les taux sanguins d'anticoagulants sont augmentés avec risque d'hémorragies tandis que dans l'alcoolisme chronique l'activité microsomale accrue entraîne une diminution de l'effet anticoagulant, bien que l'effet anticoagulant puisse être augmenté en présence d'une insuffisance hépatique.

Analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- ↑ : acide acétylsalicylique
- ↑↑ : phénylbutazone
- ↑ ? : AINS (COX-2 sélectifs, oxyphenbutazone, acide méfénamique, indométacine, sulfinpyrazone, kétoprofène, acide flufénamique, acide niflumique, diclofénac, sulindac, alclofenac, ibuprofène...), allopurinol, cinchophène, dextropropoxyphène, diflunisal, paracétamol (utilisé pendant une période prolongée), salicylates, tramadol
- ↑ : glucosamine

Antiagrégants

- ↑ : acide acétylsalicylique et autres antiagrégants

Antiarythmiques

- ↑ : amiodarone, propafénone
- ↑ ? : disopyramide, quinidine

Antibactériens

Résumé des caractéristiques du produit

- ↑ : céphalosporines (ex : céfamandole, céfazoline, céfonicide, céforanide, céfotétan, ceftriaxone), chloramphénicol, aminoglycosides, co-trimoxazole, macrolides, sulfamidés
- ↑ ? : azithromycine, aztréonam, clarithromycine, néomycine, pénicillines, quinolones (ex : lévofloxacine), roxithromycine, tétracyclines (ex : doxycycline), triméthoprimine, vancomycine
- ↓ : rifabutine, rifampicine
- ↑ : amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, cotrimoxazole, sulfonamides, lincosamides (ex : clindamycine)
- ↑ ou ↓ : cloxacilline

L'administration concomitante de cloxacilline peut entraîner une augmentation ou une diminution de l'INR. Une surveillance étroite est requise.

Antidépresseurs

- ↑ : fluvoxamine
- ↑ ? : autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, viloxazine, inhibiteurs de la monoamine-oxydase,
- ↓ : millepertuis

Un traitement concomitant par le millepertuis peut diminuer l'effet anticoagulant de la phenprocoumone et les concentrations plasmatiques des dérivés oraux de la coumarine, par un mécanisme d'induction enzymatique (cytochrome P450). C'est pourquoi un contrôle minutieux de l'INR est nécessaire en cas de traitement combiné et un arrêt de la prise de millepertuis se justifie. Dans ce cas, un ajustement de la posologie du Marcoumar peut s'avérer nécessaire.

Antidiabétiques

- ↑ ? : sulfamidés hypoglycémisants

Marcoumar peut intensifier l'effet de la sulfonylurée lorsqu'il est pris simultanément (risque d'hypoglycémie).

- ↓ : metformine

Antiépileptiques

- ↓ : barbituriques, carbamazépine, primidone
- ↑ ou ↓ : phénytoïne

Antimycosiques

- ↑ : dérivés de l'imidazole (ex : kétoconazole, miconazole), dérivés du triazole (ex : fluconazole, itraconazole, voriconazole)
- ↓ : griséofulvine

Antiparasitaires

- ↑ : métronidazole
- ↑ ? : proguanil, quinine

Antitumoraux

- ↑ ? : carboplatine, chlorméthine, doxorubicine, étoposide, 5-fluorouracil, ifosfamide/mesna, méthotrexate, vincristine, vindésine
- ↓ : aminogluthétimide
- ↓ ? : mercaptopurine
- ↑ ? ou ↓ ? : cyclophosphamide
- ↑ ? : capécitabine

Des altérations des paramètres de la coagulation et/ou des saignements ont été rapportés chez des patients prenant de façon concomitante du fluorouracile (ou des promédicaments apparentés) et des anticoagulants dérivés de la coumarine, comme la warfarine et la phenprocoumone.

- ↑ ? : bicalutamide

Des études in vitro ont montré que la bicalutamide peut déplacer la warfarine, un anticoagulant coumarinique, de son site de liaison protéique. Il est dès lors conseillé de surveiller de près le temps de prothrombine chez les patients qui prennent déjà des anticoagulants coumariniques et chez lesquels on instaure un traitement par bicalutamide.

Anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs

- ↓ ? : méprobamate

Résumé des caractéristiques du produit

Antiviraux

- ↓ ? : ritonavir
- ↑ ? : autres inhibiteurs des protéases
-

Hormones

- ↑ : danazol, flutamide, hormones thyroïdiennes, stéroïdes anabolisants (surtout dérivés alkylés en 17- α), tamoxifène, torémifène
- ↓ ? : antithyroïdiens, raloxifène
- contraceptifs estroprogestatifs

On a constaté que les contraceptifs estroprogestatifs augmentent la clairance de la phenprocoumone sans altérer son effet anticoagulant.

Corticostéroïdes :

Une dose élevée peut augmenter l'effet anticoagulant des coumarines. Seules de petites augmentations ou diminutions de l'effet anticoagulant semblent se produire lorsque des doses faibles à modérées sont administrées.

Hypolipémiants

- ↑ : fibrates
- ↑ ? : statines (ex : simvastatine)
- ↑ ou ↓ : colestipol
- ↓ : colestyramine

Immunomodulateurs et immunosuppresseurs

- ↑ ? : interférons, lévamisole
- ↓ ? : azathioprine

Laxatifs

- ↑ ? : paraffine

Médicaments contre la goutte

- ↑ ? : allopurinol, benzbromarone

Médicaments utilisés dans l'asthme et la BPCO

- ↑ : zafirlukast

Médicaments de la sphère gastrique et duodénale

- ↑ : cimétidine et oméprazole
- ↑ ? : cisapride, autres antihistaminiques H₂
- ↓ ? : sucralfate

Rétinoïdes

- ↓ ? : acitrétine

Stimulants centraux

- ↑ ? : méthylphénidate

Vaccins

- ↑ ? : contre l'influenza

Vitamines

- ↑ ? : vitamine E
- ↓ : vitamine K

Résumé des caractéristiques du produit

- ↓ ? : vitamine C

Glucosamine

Une augmentation de l'INR a été rapportée en cas de co-administration de 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.

D'autres anticoagulants comme l'héparine, les héparines de bas poids moléculaire ainsi que des agents antiplaquettaires comme le clopidogrel peuvent intensifier l'effet de la phenprocoumone et peuvent conduire à un risque accru de saignement en raison d'anticoagulation additive. Lorsque l'utilisation concomitante est nécessaire, une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine/INR est recommandé, en particulier lors de l'initiation ou de l'arrêt du traitement à la phenprocoumone.

Une élévation des résultats des tests de coagulation (PT/INR) et/ou des cas d'hémorragie ont été rapportés chez les patients traités par clindamycine en association avec un antagoniste de la vitamine K (p. ex., warfarine, acénocoumarol et fluindione). La surveillance des tests de coagulation doit, par conséquent, être plus fréquente chez les patients traités par clindamycine.

La phenprocoumone peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne et de glimépiride. Une potentialisation de l'effet hypoglycémiant du glimépiride peut être observé lors de l'administration concomitante avec la phenprocoumone.

Des interactions entre de nombreux compléments alimentaires à base de plantes et des anticoagulants oraux ont été décrites dans la littérature. Par conséquent, la prudence est recommandée lors d'une utilisation concomitante avec Marcoumar.

Entre autres les compléments à base des plantes suivantes peuvent inhiber l'effet anticoagulant : Thé vert, ginseng. Les compléments à base des plantes suivantes peuvent potentialiser l'effet anticoagulant : extraits d'ananas, de papaye ; ail ; gingembre ; astragale ; myrtille commune ; ginkgo ; angélique ; huiles d'onagre, de bourrache, de cassis, de carthame ; boldo ; fenugrec ; agripaume ; sauge ; griffe du diable ; guggul ; curcuma ; piment, poivron.

Etant donné leur contenu en vitamine K1, certains légumes frais (épinard, divers légumes appartenant à la famille des choux) peuvent réduire l'effet anticoagulant de Marcoumar, particulièrement lorsqu'ils sont consommés crus ou légèrement cuits ou en larges quantités. L'avocat peut réduire l'effet anticoagulant.

Le pamplemousse interagit avec de nombreux médicaments, y compris la phenprocoumone, il inhibe le CYP3A4 et peut conduire à un risque d'augmentation des saignements.

La prudence est conseillée chez les patients traités par AVK (Antagonistes de la Vitamine K) tels que la phenprocoumone et qui consomment également du jus ou des baies de Goji.

Après administration de 35 grammes de son de froment chez des volontaires sains, une légère augmentation de l'aire sous la courbe de la phenprocoumone a été observée sans modification de la concentration plasmatique maximale. Une augmentation de la fraction plasmatique libre de la phenprocoumone a aussi été remarquée. Par ailleurs, le son de froment contient de la vitamine K qui est susceptible d'influencer l'effet anticoagulant de la phenprocoumone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer qui prennent Marcoumar doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les trois mois suivant la dernière dose.

Les femmes en âge de procréer planifiant une grossesse doivent passer à un traitement alternatif plus sûr avant la grossesse.

Grossesse

Résumé des caractéristiques du produit

Compte tenu des données cliniques disponibles, le phenprocoumone est susceptible de provoquer des malformations congénitales et entraîner la mort du fœtus lorsqu'il est administré durant la grossesse. Des preuves épidémiologiques montrent que le risque de malformations congénitales et de mort fœtale augmente avec l'allongement de la durée d'exposition au phenprocoumone durant le premier trimestre de grossesse et que le taux de malformations congénitales graves augmente de manière exponentielle lorsque le traitement par phenprocoumone est poursuivi au-delà de la cinquième semaine de gestation.

Dans les cas d'exposition au phenprocoumone au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, il existe, pour le fœtus, un risque accru d'hémorragie (cérébrale) intra-utérine ou parturitionnelle résultant de l'anticoagulation fœtale.

Chez l'être humain, le phenprocoumone traverse la barrière placentaire.

Le phenprocoumone est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse survient chez une patiente prenant Marcoumar, il convient d'instaurer immédiatement un traitement alternatif plus sûr (par exemple héparine) et de suivre la grossesse de près, y compris au moyen d'échographies de niveau II.

Allaitement

Chez les mères allaitantes, le principe actif passe dans le lait maternel bien que les concentrations soient si faibles qu'aucune réaction indésirable n'est susceptible de se produire chez le nourrisson. À titre de précaution, il est cependant recommandé d'appliquer des mesures de prophylaxie incluant l'administration de vitamine K1 au nourrisson.

Fertilité

Aucune information n'est disponible sur les effets de Marcoumar sur la fertilité.

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

Marcoumar n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

En raison de la nature de la phenprocoumone, il y a une possibilité que des saignements impliquant différents organes et surtout des hémorragies mortelles impliquant le système cardiovasculaire, le système nerveux central, le système gastro-intestinal (méléna), le tractus respiratoire, le tractus urogénital (hématurie macro et microscopique), l'utérus (métorragie, ménorragie), le foie et la vésicule biliaire (hémotobilie), et l'œil se produisent (voir rubriques « posologie particulière » et « neutralisation de l'anticoagulation »).

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

Liste tabulée des effets indésirables :

Système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité (par exemple vascularite de Henoch-Schonlein, dermatite allergique)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Anémie hémorragique

Résumé des caractéristiques du produit

Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragies
	Peu fréquent	Syndrome de l'orteil bleu
Affections gastro-intestinales	Indéterminée	Troubles gastro-intestinaux tels que : Nausées Diminution de l'appétit Vomissements Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Hépatite Ictère Insuffisance hépatique (parfois avec une issue fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie réversible
	Indéterminée	Calciphylaxie
	Indéterminée	Nécrose cutanée Purpura fulminans (parfois avec une issue fatale)
Affections musculosquelettiques	Indéterminée	En association avec un traitement à long terme : Ostéopénie Ostéoporose

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections vasculaires :

Les signes précurseurs d'un surdosage peuvent être un léger saignement des gencives et une hématurie. Etant donné la nature de la phenprocoumone, des saignements impliquant différents organes et spécialement, des hémorragies menaçant la vie impliquant le système nerveux central et le système gastro-intestinal, peuvent survenir (voir rubriques « posologie particulière » et « neutralisation de l'anticoagulation »). Les troubles hémorragiques résultent le plus souvent d'un surdosage accompagné d'un accroissement excessif de l'INR. Ils peuvent aussi survenir lorsque la valeur de l'INR se situe dans les limites thérapeutiques habituelles, particulièrement en période post-opératoire. Dans ce cas, il sera nécessaire de réévaluer l'importance du risque thrombotique par rapport au risque hémorragique et de rechercher la présence de saignements occultes.

Affections hépatobiliaires :

Il existe des indices de l'apparition d'une hépatite, avec ou sans ictère, due à la coumarine; généralement, l'arrêt du traitement par Marcoumar conduit à la guérison. Toutefois, des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation du foie ou menant au décès ont été rapportés durant le traitement par Marcoumar. C'est pourquoi la fonction hépatique doit être contrôlée étroitement chez les patients soumis à un traitement de longue durée par Marcoumar (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une nécrose cutanée peut apparaître au début du traitement anticoagulant. Si tel est le cas, le traitement par Marcoumar doit être stoppé, son effet doit être contrecarré au moyen de la vitamine K1 et un traitement héparinique doit être commencé immédiatement. La prednisone peut être administrée en supplément.

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

Résumé des caractéristiques du produit

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

Correction de l'INR trop fortement augmenté (ou du temps de Quick trop fortement abaissé). Si l'INR augmente au-dessus de 3,0 ou 3,5 selon l'indication (ou si le temps de Quick descend au-dessous de 15% de la normale), il convient, même en l'absence d'hémorragies, de ramener ces valeurs dans la zone thérapeutique optimale en interrompant pour peu de temps la prise de Marcoumar et/ou en administrant de la vitamine K1 par voie orale ou si nécessaire, par voie I.V. très lente. La vitamine K1 (phytonadione) est capable de neutraliser l'activité anticoagulante de Marcoumar dans les 24h. Il est également possible d'administrer du plasma frais ou des facteurs de coagulation.

Avec un léger surdosage de Marcoumar et des saignements cliniquement significatifs (tels que des saignements de nez transitoires, une hématurie microscopique, petits hématomes isolés), il est souvent suffisant de diminuer temporairement le dosage ou de sauter une dose. Dans ces cas, il est préférable de ne pas administrer de la vitamine K1, car cela empêche d'avoir une anticoagulation efficace pendant plusieurs jours.

Dans les 24 premières heures suivant l'ingestion de fortes doses, un effet toxique capillaire accompagné d'un œdème cérébral est le principal signe de surdosage chez l'homme. Par la suite, la valeur de l'INR augmente et un saignement se produit.

Selon son degré, d'autres symptômes manifestes de surdosage peuvent inclure : apparition de sang dans les urines, pétéchies sur les sites de contrainte mécanique, hémorragie cutanée et/ou des muqueuses spontanée, sang dans les selles, états confusionnels qui peuvent entraîner la perte de connaissance.

La perte de conscience peut être un symptôme d'une hémorragie cérébrale et exige une attention médicale d'urgence immédiate.

Dans la plupart des cas, une hémorragie moins grave peut être contrôlée par le retrait de l'agent anticoagulant.

Mesures à prendre en cas d'hémorragies légères :

En règle générale, 5-10 mg de vitamine K1, si la voie orale le permet ; sinon, on utilisera la voie injectable. Si, dans les huit à douze heures qui suivent, l'INR ne diminue pas (ou le temps de Quick ne remonte pas) de façon suffisante et l'hémorragie persiste, administrer une seconde dose de vitamine K1 éventuellement plus forte.

Traitement d'hémorragies graves :

Administrer 10-20 mg de vitamine K1 (1-2 ampoules à 10 mg) lentement par voie I.V. très lente (attention à la réaction anaphylactoïde). En général, l'effet thérapeutique est obtenu en trois à cinq heures. Si tel n'est pas le cas, administrer une nouvelle fois de la vitamine K1.

Traitement d'hémorragies mettant la vie du patient en danger :

Perfuser immédiatement du plasma frais ou un concentré plasmatique riche en facteurs de coagulation (PCC - concentré de complexe prothrombique) à 25-50 UI/kg, associé à l'administration de 10-20 mg de vitamine K1 par voie I.V. très lente. Si, malgré ces mesures, le temps de Quick ne remonte pas suffisamment dans les trois à cinq heures qui suivent, administrer une nouvelle fois 10-20 mg de vitamine K1. Ne pas administrer de doses simples dépassant 20 mg, ni de doses journalières dépassant 40 mg de vitamine K1 ; elles pourraient éventuellement compliquer la poursuite du traitement par Marcoumar.

Une surveillance étroite des paramètres de coagulation doit être assurée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste de la vitamine K, code ATC : B01AA04

Mécanisme d'action

Marcoumar est un dérivé coumarinique, agissant par antagonisme compétitif avec la vitamine K1 au niveau de la cellule hépatique. Il diminue la coagulabilité du sang en inhibant la formation au niveau du foie des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X. L'action anticoagulante de Marcoumar n'est donc pas aussi immédiate que celle de l'héparine et est inefficace in vitro.

Effets pharmacodynamiques

L'effet thérapeutique ne se manifeste que 24 à 48 heures après l'administration et l'effet maximum est observé quatre à six jours après l'administration.

L'augmentation de la dose de Marcoumar ne réduit pas le temps de latence. Le degré d'anticoagulation est contrôlé par la détermination de l'INR à partir du temps de céphaline ou d'une modification appropriée de cette méthode. Les temps de coagulation mesurés peuvent être convertis de préférence en valeurs d'INR.

Marcoumar est caractérisée par une action prolongée et uniforme, qui décroît graduellement.

Efficacité et sécurité clinique

Puisque Marcoumar agit spécifiquement sur le système enzymatique de la vitamine K, il n'a pas d'effet réducteur sur la fonction hépatique. Pour cette raison, il est particulièrement adapté pour un traitement sur plusieurs mois voire sur plusieurs années (traitement anticoagulant à long terme). La phytoménadione (vitamine K1) compense le retard de coagulation produit par Marcoumar.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale

La phenprocoumone existe en deux formes d'énantiomère différentes et est administrée par voie orale comme un racémate. La cinétique de la phenprocoumone est d'ordre 1 et linéaire dans la marge thérapeutique.

Absorption

Marcoumar est résorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Après administration par voie orale, la phenprocoumone est rapidement absorbée à partir du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité orale quasi-totale. Le t_{max} après administration par voie orale est de 2,25 h. La vitesse d'absorption, mais pas l'étendue de l'absorption, est légèrement diminuée par la consommation de nourriture.

Distribution

La concentration plasmatique maximum est atteinte après 9 - 12 heures. Marcoumar se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, dans une proportion de 99 % et exerce de cette façon une fonction de dépôt. Une petite mais plutôt assez constante fraction de la teneur totale dans le sang de phenprocoumone se trouve sous la forme libre, pharmacologiquement active. En raison du long séjour de la phenprocoumone liée aux protéines dans le plasma, l'état d'équilibre n'est atteint qu'environ un mois après que la dose d'entretien ait été changée. La durée d'action est de 48 à 72 heures. Le volume de distribution de la phenprocoumone est de 0,11-0,14 l/kg et sa concentration plasmatique est de 1,5-15 µmol/l.

Biotransformation

Résumé des caractéristiques du produit

La phenprocoumone est métabolisée principalement par les isoenzymes CYP450 2C9 et 3A4. La phenprocoumone libre est hydroxylée dans le foie en métabolites pratiquement inertes.

Le métabolisme de phase I de la phenprocoumone inclut la biotransformation, dépendante des cytochromes, en 4-, 6-, 7- et 8-hydroxy-phenprocoumones. Les métabolites sont partiellement glucuronidés ; dans l'urine, la phenprocoumone et ses métabolites 6- et 7-hydroxylés sont principalement éliminés sous forme de glucuronides, tandis que la 4'hydroxy-phenprocoumone est éliminée, à parts égales, sous forme glucuronidée et libre. Dans la bile, la phenprocoumone et ses métabolites sont principalement disponibles sous forme conjuguée.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est approximativement de 160 heures. Le taux sanguin de prothrombine ne revient à des valeurs normales que 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement. La phenprocoumone est éliminée à la fois sous la forme du composé parent (environ 40 %) et de métabolites hydroxylés (environ 60 %). L'élimination suit une cinétique d'ordre 1 se fait via l'urine et les selles à environ 65 % et 35 %, respectivement. La clairance plasmatique de la phenprocoumone racémique est de 8,2 à 18,1 ml/kg/jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la phenprocoumone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. (Voir également la rubrique 4.2)

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique étudiée chez des patients cirrhotiques n'a pas eu d'effet significatif sur la clairance de la phenprocoumone sous forme libre (non liée aux protéines plasmatiques). Les données concernant l'influence de l'insuffisance hépatique sont cependant limitées (voir également la rubrique 4.2).

Paramètres génétiques

Les paramètres génétiques semblent avoir un impact sur la biotransformation. Les polymorphismes génétiques du gène VKORC1 semblent être le facteur le plus important. La variabilité au niveau du génotype du CYP2C9 semble avoir une importance moindre.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats des études précliniques disponibles n'apportent rien de neuf par rapport à l'information clinique déjà fournie. Des études concernant la mutagénicité ainsi que des essais spécifiques sur le potentiel carcinogène de la phenprocoumone n'ont pas été effectués.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, Talc, Stéarate de magnésium, Lactose

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2,5 ans (flacon PEHD)

Résumé des caractéristiques du produit

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Flacon en PEHD contenant 25 comprimés. Depuis 2020, Marcoumar est disponible avec un capuchon à vis de sécurité enfant blanc en polyéthylène. Pour ouvrir le capuchon, appuyez vers le bas et tournez-le en même temps.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:
BE054677

LU:
2008049752
- 0069603: 1*25 compr.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 01.05.1961
B. Date de renouvellement de l'autorisation : 22.02.2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023
Date d'approbation du texte : 07/2023