

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MAREVAN 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la warfarine.

Warfarine est présente sous forme de warfarine sodique à raison de 5 mg par comprimé (ce qui correspond à 4,67 mg de warfarine).

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (90 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

MAREVAN 5 mg comprimés se présente sous forme d'un comprimé rose rond, plat et sécable en deux demi comprimés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie et traitement des affections thromboemboliques.

Marevan est indiqué chez les adultes et chez les enfants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En raison d'une sensibilité variable, la posologie pour atteindre le taux d'anticoagulation souhaité est strictement individuelle.

L'utilisation d'une dose de charge est contre-indiquée.

La dose initiale est de 5 mg (1 comprimé) ou 10 mg (2 comprimés), à adapter en fonction des résultats. Seule la surveillance biologique permet de déterminer la dose thérapeutique à partir du 3ème ou 4ème jour, cette dose variable d'un individu à l'autre sera de 2,5 mg à 10 mg ($\frac{1}{2}$ à 2 comprimés) et pourra parfois aller jusqu'à 20 mg (4 comprimés) par jour en fonction de la zone thérapeutique choisie. L'ajustement de la posologie s'effectuera par demi-comprimés.

Surveillance du traitement

Test conseillé : mesure du temps de Quick (ou temps de prothrombine [PTT]) exprimé en INR.

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

Le facteur IX contrôlé par les antivitamines K n'est pas exploré par le temps de Quick.

L'INR ou International Normalized Ratio est le rapport du temps de Quick du patient (exprimé en secondes) sur celui du témoin (également exprimé en secondes) élevé à la puissance ISI.

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Temps de Quick du patient}}{\text{Temps de Quick du témoin}} \right] \text{ISI}$$

L'ISI (Index de Sensibilité International) est une caractéristique de la thromboplastine utilisée comme réactif pour le temps de Quick. Il est déterminé par comparaison à une thromboplastine de référence internationale considérée comme étalon.

Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité interlaboratoires.

L'INR souhaité est différent selon l'indication clinique. Un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique excessif.

Zones thérapeutiques classiquement conseillées
exprimées en INR selon l'indication du traitement

INDICATION	INR SOUHAITE
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
Récidive de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire	2,0 – 3,0
Valvules cardiaques biologiques (bioprothèses)	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

Rythme des contrôles

Le maximum de l'effet anticoagulant ne se manifeste qu'après 1 à 3 jours. Des déterminations de l'INR doivent être faites avant et 48 heures après le début du traitement et ensuite toutes les 24 à 48 heures pendant la première semaine afin de déterminer la dose d'entretien permettant d'obtenir l'INR souhaité. Par la suite, l'INR sera mesuré une à deux fois par semaine pendant les 3 à 4 semaines qui suivent. Chez les patients stabilisés, les déterminations de l'INR se feront mensuellement ou bimensuellement.

Un contrôle est à répéter jusqu'à équilibration tous les 4 à 8 jours après un changement de posologie.

Relais de l'héparinothérapie

En raison du temps de latence de MAREVAN, l'héparinothérapie doit être maintenue pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR, suivi comme précédemment décrit, soit dans la zone thérapeutique recherchée.

En règle générale, un contrôle sera effectué toutes les 48 heures jusqu'à stabilité, puis le lendemain de l'arrêt de l'héparinothérapie.

Population pédiatrique

L'usage pédiatrique (moins de 18 ans) du MAREVAN implique une surveillance plus fréquente de l'INR car il semble plus difficile de maintenir celui-ci dans une zone thérapeutique adéquate chez l'enfant et l'adolescent.

Populations spéciales

Chez les sujets sensibles (poids inférieur à 50 kg, sujet âgé de plus de 60 ans, insuffisant hépatique), la dose initiale et la dose d'entretien sont habituellement plus faibles.

Il semble également que les patients asiatiques soient plus sensibles à l'effet de la warfarine et nécessitent donc des doses plus faibles.

Insuffisance hépatique

Chez les patients en insuffisance hépatique, la dose initiale et la dose d'entretien sont habituellement plus faibles. L'utilisation de la warfarine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave (voir Section 4.3 Contre-indications).

Insuffisance rénale

La fonction rénale influence peu l'effet anticoagulant de la warfarine. Par conséquent, une adaptation de la posologie n'est généralement pas nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Un contrôle plus fréquent de l'INR est cependant recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir section 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Mode d'administration

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la warfarine ou à un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diathèses hémorragiques.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Affection hépatique ou rénale grave.
- Ulcère gastro-intestinal et rectocolite ulcéro-hémorragique.
- Vasculites et polyarthrites sévères.
- Anomalies cérébrovasculaires (anévrisme).
- Anévrisme de l'aorte.
- Endocardite bactérienne.
- Péricardite, épanchement péricardique.
- Accidents vasculaires cérébraux (sauf en cas d'embolie systémique).
- Intervention chirurgicale récente ou prévue au niveau oculaire, cérébral ou spinal ; interventions chirurgicales traumatiques portant sur de larges surfaces ouvertes.
Chez des patients traités par MAREVAN devant subir une intervention chirurgicale urgente, les paramètres de la coagulation peuvent être ramenés à des valeurs normales par administration de sang total frais, de plasma frais ou de concentrés plasmatiques congelés (ou de complexe PPSB).
- Ponction lombaire programmée ou toute autre procédure diagnostique ou thérapeutique comportant un risque de saignement non contrôlé.
- Rétinopathie hémorragique ou diabétique.
- Ethylisme chronique.
- Tuberculose active.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les salicylés, à forte dose (voir section 4.5. Interactions).
- Scorbut symptomatique (déficience grave en vitamine C).
- Grossesse.
- 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.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rythme des contrôles afin de minimiser les risques d'hémorragie

Voir section 4.2. Posologie et mode d'administration.

Relais de l'héparinothérapie

Voir section 4.2. Posologie et mode d'administration.

Modifications de la réponse au traitement par MAREVAN

Un certain nombre de facteurs tels que des traitements médicamenteux concomitants (voir section 4.5. Interactions), des modifications du régime alimentaire, un changement de milieu (temps chaud prolongé), une dégradation de l'état général peuvent modifier la réponse individuelle à la thérapie.

Il peut résulter de cette modification une augmentation de l'INR avec augmentation du risque hémorragique ou une diminution de l'INR avec augmentation du risque thrombotique.

Quoique les troubles hémorragiques résultent le plus souvent d'une augmentation excessive de l'INR (INR>4.0), ils peuvent cependant se produire lorsque la valeur de l'INR se trouve dans les limites thérapeutiques habituelles. Les hémorragies surviennent plus fréquemment en début de traitement et avec des doses élevées de warfarine.

Les principaux facteurs pouvant modifier la réponse au traitement par Marevan sont repris dans le tableau ci-dessous. Dans toutes ces situations, une surveillance accrue de l'INR est recommandée.

Augmentation de la réponse anticoagulante Augmentation de l'INR Augmentation du risque d'hémorragie	Diminution de la réponse anticoagulante Diminution de l'INR
<ul style="list-style-type: none">- Déficience en vitamine K par diminution des apports alimentaires- Age avancé- Diarrhée- Stéatorrhée avec malabsorption- Maladie infectieuse ou perturbation de la flore intestinale- Fièvre élevée- Malnutrition, cachexie- Affections hépatiques (hépatite, ictère obstructif)- Insuffisance rénale modérée à sévère- Décompensation cardiaque congestive- Hypertension- Maladie cérébro-vasculaire- Dyscrasies sanguines et/ou diathèses hémorragiques préalables- Anémie- Antécédents de saignement gastro-intestinal- Hyperthyroïdie- Néoplasie- Radiothérapie- Taille anormalement petite (p.ex. nanisme)- Troubles menstruels- Collagénose- Anomalies génétiques- Arrêt du tabac	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation des apports alimentaires en vitamine K (céréales, brocolis, choux, choucroute, carottes, crudités, abats)- Carcinome viscéral- Diabète sucré- Hyperlipémie- Hypothyroïdie- Oedèmes- Résistance héréditaire à la coumarine (warfarine sodique)- Syndrome néphrotique- Tabac

Le métabolisme de la warfarine, et donc son effet anticoagulant, peut varier en raison d'anomalies génétiques au niveau des gènes codant pour le CYP2C9 (principale enzyme responsable du métabolisme de la S-warfarine, isomère actif de la warfarine) ou pour le VKORC1 (vitamine K epoxide reductase sur

laquelle agit la warfarine). Ces anomalies génétiques entraînent le plus souvent un effet anticoagulant exagéré avec risque accru d'hémorragies.

Néphropathie liée aux anticoagulants

Chez les patients présentant une altération de l'intégrité glomérulaire ou des antécédents de maladie rénale, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, éventuellement en relation avec des épisodes d'anticoagulation excessive et d'hématurie. Quelques cas ont été rapportés chez des patients sans maladie rénale préexistante. Une surveillance étroite incluant une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant un INR supra-thérapeutique et une hématurie (y compris microscopique).

Autres précautions

Il est évident que la décision d'administrer ou non de la warfarine sodique 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 traumatisme, de plaie chirurgicale récente, de présence de cathéters, d'hypertension modérée ou sévère.

En cas de déficience connue en protéine C (ou protéine S), vu le risque de nécrose, la prudence s'impose et il faut parfois envisager une héparinothérapie de remplacement.

En cas d'intervention chirurgicale ou d'extraction dentaire programmée, la modification du traitement par MAREVAN sera examinée cas par cas mais il est en général préférable d'interrompre le traitement et de passer à une héparinothérapie.

Toute injection intramusculaire concomitante (et dans une moindre mesure toute intraveineuse) devra être réalisée au niveau des membres supérieurs afin de permettre une compression plus aisée, par bandage notamment, (et un examen plus facile) en cas d'hémorragie locale.

La warfarine sera administrée avec précaution aux patients souffrant d'une thrombocytopénie induite par l'héparine et d'une thrombose veineuse profonde étant donné le risque d'ischémie, de nécrose et de gangrène veineuses des membres survenant lorsque le traitement par héparine est interrompu et lorsque le traitement par warfarine est initié ou poursuivi chez de tels patients.

Il faut éviter l'interruption brutale du traitement anticoagulant.

Etant donné que le succès d'un traitement à long terme repose sur une bonne coopération du patient, l'administration de MAREVAN doit être entreprise avec la plus grande circonspection chez des patients atteints de sénilité, d'alcoolisme, de psychose ou abusant de drogues.

La calciphylaxie est un syndrome rare de calcification vasculaire avec nécrose cutanée, associé 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 de la warfarine, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par la warfarine doit être envisagé.

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.

Population pédiatrique

L'usage pédiatrique (moins de 18 ans) du MAREVAN implique une surveillance plus fréquente de l'INR car il semble plus difficile de maintenir celui-ci dans une zone thérapeutique adéquate chez l'enfant et l'adolescent.

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

Un grand nombre d'interactions médicamenteuses concernant les dérivés coumariniques ont été décrites, liées en particulier à leur métabolisme par le cytochrome P450 (CYP2C9 principalement, également CYP1A2). A cause de la complexité des mécanismes souvent mis en jeu, de la sensibilité individuelle du patient et des variations liées à la dose et à la durée du traitement, il est souvent difficile de prévoir l'intensité et même le sens de l'interaction. Il y a donc lieu, lorsqu'on ajoute ou supprime une médication chez un patient traité par anticoagulants de remesurer fréquemment l'INR jusqu'à ce qu'il atteigne une valeur stable. Il est également conseillé de consulter la notice des médicaments concomitants pour une information complémentaire concernant une interaction potentielle avec le cytochrome P450.

Ces précautions valent également pour les médicaments à base de plantes et les suppléments alimentaires.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES POTENTIELLES AVEC AUGMENTATION DE L'INR ET DE L'EFFET ANTICOAGULANT

Les interactions médicamenteuses potentielles pouvant entraîner une augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine sont listées ci-dessous par classe médicamenteuse et par principe actif spécifique.

Classes médicamenteuses – Augmentation de l'INR		
Inhibiteurs de la 5 - lipooxygénase. Stimulants centraux adrénergiques. Traitements utilisés dans l'alcoolisme. Analgésiques. Anesthésiques (inhalation). Antiandrogènes. Antiarythmiques ☐ . Antibiotiques ☐ : - aminoglycosides (voie orale); - céphalosporines (voie parentérale) - macrolides; - pénicilline (voie intraveineuse hautes doses); - quinolones (fluoroquinolones); - sulfonamides (à effet prolongé); - tétracyclines; - divers. Anticoagulants. Antiépileptiques ☐ . Antidépresseurs ☐ . Antipaludéens. Antitumoraux ☐ . Antiparasitaires / Antimicrobiens. Antiviraux ☐ .	Antiagrégants plaquettaires. Antithyroïdiens ☐ . Bêta-bloquants. Médicaments de la lithiase cholestérolique. Antidiabétiques oraux. Diurétiques ☐ . Antimycosiques (intravaginaux, systémiques) ☐ . Médicaments des pathologies gastro-intestinale: - inhibiteurs de la sécrétion gastrique ☐ ; - médicaments gastroprokinétiques; - médicaments de la colite ulcéreuse. Médicaments de la goutte. Médicaments hémorhéologiques. Agents hépatotoxiques. Médicaments hyperglycémiant. Antihypertenseurs d'urgence. Hypnotiques ☐ . Hypolipidémiant ☐ . - résines échangeuses d'ions ☐ ; - fibrates; - inhibiteurs de la HMG - coA - réductase ☐	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Inhibiteurs de la monoamine oxydase. Narcotiques (à effet prolongé). Antiinflammatoires non stéroïdiens. Inhibiteurs de la pompe à protons. Psychostimulants. Pyrazolones. Salicylés. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Stéroïdes adrénocorticaux ☐ . Stéroïdes anabolisants (dérivés 17-alkyl testostérone). Thrombolytiques. Hormones thyroïdiennes. Antituberculeux ☐ . Uricosuriques. Vaccins. Vitamines ☐ .

☐ Des augmentations et des diminutions de l'INR ont été rapportées.

Principes actifs spécifiques – Augmentation de l'INR

<p>Paracétamol. Alcool □ . Allopurinol. Altéplase. Mésalazine. Amiodarone. Amitriptyline. Ampicillines. Amoxicilline-acide clavulanique Anistreplase. Argatroban Aspirine. Aténolol. Atorvastatine □ . Azathioprine. Azithromycine. Aztréonam. Bézafibrate. Bivalirudine. Capécitabine. Céfamandole. Céfazoline. Cefoperazone. Céfotétan. Céfoxitine. Ceftriaxone. Célécoxib. Cérvastatine. Acide chénodésoxycholique. Chloramphénicol. Chloral hydrate □ . Chlorpropamide. Cholestyramine □ . Ciclosporine □ . Cimétidine. Ciprofloxacine. Cisapride. Citalopram. Clarithromycine. Clofibrate. Codéine (en association avec le paracétamol). Cyclophosphamide □ . Danazole. Dextran. Dextropropoxyphène. Dextrothyroxine. Diazoxide. Diclofénac. Dicoumarol. Diflunisal. Dipyridamole. Disopyramide. Disulfiram. Doxycycline. Enoxaparine. Erythromycine. Esomeprazole. Etoposide. Acide étacrynique. Ezétimibe. Fénofibrate.</p>	<p>Fénoprofène. Fluconazole. Fluorouracil. Fluoxétine. Flurbiprofène. Flutamide. Fluvastatine. Fluvoxamine. Géfitinib. Gemfibrozil. Glibenclamide. Glucagon. Glucosamine. Halotane. Héparine. Hydroxyde de magnésium. Ibuprofène. Ifosfamide. Indométacine. Isoniazide. Vaccin contre l'influenza. Itraconazole. Kétoconazole. Kétoprofène. Kétorolac. Lansoprazole. Lépirudine. Lévamisole. Lévofloxacine. Lévothyroxine. Liothyronine. Lovastatine. Acide méfénamique. Méthimazole □ . Méthotrexate. Méthyl dopa. Méthylphénidate. Salicylate de méthyle (onguent). Métronidazole. Miconazole (intravaginal, oral, systémique, oromuqueux). Moricizine □ . Acide nalidixique. Naproxène. Néomycine. Norfloxacine. Nortriptyline. Ofloxacine. Olsalazine. Oméprazole. Oxandrolone. Oxaprozine.</p>	<p>Oxymétholone. Pantoprazole. Paroxétine. Pénicilline G IV Pentoxifylline. Phénylbutazone. Phénytoïne □ . Pipéracilline. Piracétam. Piroxicam. Pravastatine □ . Prednisone/prednisolone □ . Proguanil. Propafénone. Propoxyphène. Propranolol. Propylthiouracile □ . Quinidine. Quinine. Rabéprazole. Ranitidine □ . Rofécobix. Roxithromycin. Sertraline. Simvastatine. Stanozolol. Streptokinase. Sulfaméthizole. Sulfaméthoxazole. Sulfinpyrazone. Sulfisoxazole. Sulindac. Tamoxifène. Tétracycline. Thiamphénicol. Ticarcilline. Ticlopidine. Activateur du plasminogène tissulaire (t-PA). Tolbutamide. Tramadol. Triméthoprim/sulfaméthoxazole. Urokinase. Valdécoxib. Valproate. Vindésine. Vitamine E. Voriconazole. Zafirlukast. Zileuton.</p>
--	---	---

□ Des augmentations et des diminutions de l'INR ont été rapportées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES POTENTIELLES AVEC DIMINUTION DE L'INR ET DE L'EFFET ANTICOAGULANT

Les interactions médicamenteuses potentielles pouvant entraîner une diminution de l'effet anticoagulant de la warfarine sont listées ci-dessous par classe médicamenteuse et par principe actif spécifique.

Classes médicamenteuses – Diminution de l'INR		
Inhibiteurs des stéroïdes adrénocorticaux. Antacides. Antiarythmiques ☐. Antibiotiques ☐. Antiépileptiques ☐. Antidépresseurs ☐. Antihistaminiques. Antitumoraux ☐. Antiviraux ☐. Anxiolytiques.	Antipsychotiques. Antithyroïdiens ☐. Barbituriques. Diurétiques ☐. Antimycosiques systémiques ☐. Suppléments nutritionnels entériques. Inhibiteurs de la sécrétion gastrique ☐. Hypnotiques ☐.	Hypolipémiants ☐. - résines échangeuses d'ions ☐. - inhibiteurs de la HMG - coA - réductase ☐. Immunosuppresseurs. Contraceptifs oraux contenant des oestrogènes. Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes. Stéroïdes adrénocorticaux ☐. Antituberculeux ☐. Vitamines ☐.

☐ Des augmentations et des diminutions de l'INR ont été rapportées.

Principes actifs spécifiques – Diminution de l'INR		
Alcool ☐. Aminogluthéimide. Amobarbital. Atorvastatine ☐. Azathioprine. Bosentan. Butabarbital. Butalbital. Carbamazépine. Chloral hydrate ☐. Chlordiazépoxyde. Chlortalidone. Cholestyramine ☐. Ciclosporine ☐. Clozapine. Corticotropin. Cortisone.	Cyclophosphamide ☐. Dicloxacilline. Ethchlorvynol. Gluthéimide. Griséofulvine. Halopéridol. Méprobamate. 6-mercaptopurine. Méthimazole ☐. Moricizine ☐. Nafcilline. Paraldéhyde. Pentobarbital. Phénazone. Phénobarbital.	Phénytoïne ☐. Pravastatine ☐. Prednisone/prednisolone ☐. Primidone. Propylthiouracile ☐. Raloxifène. Ranitidine ☐. Rifampicine. Rifampin. Sécobarbital. Spironolactone. Sucralfate. Trazodone. Vitamine C (hautes doses). Vitamine K.

☐ Des augmentations et des diminutions de l'INR ont été rapportées.

INTERACTIONS POTENTIELLES AVEC DES PLANTES

La prudence est de rigueur lorsque des préparations à base de plantes sont prises avec la warfarine. En effet, peu d'études contrôlées existent quant à l'interaction potentielle des plantes avec l'effet anticoagulant de la warfarine. De plus, suite à un manque de standardisation des procédés de fabrication des préparations à base de plantes, la quantité de principes actifs peut varier, ce qui accentue la difficulté à évaluer leur influence sur l'effet anticoagulant. Il est donc nécessaire de surveiller plus étroitement l'INR lors de la prise de préparations à base de plantes.

On a rapporté des interactions entre les plantes suivantes et la warfarine :

- ☐ Broméline, sauge chinoise (Dan Shen, *Salvia miltiorrhiza*), angélique chinoise (Dong Quai, *Angelica sinensis*), ail, ginkgo biloba, ginseng et produits à base de canneberge (= cranberry): sont associés le plus souvent à une augmentation de l'effet de la warfarine.
- ☐ Coenzyme Q10 (ubidécarnone) et millepertuis (*Hypericum perforatum*): sont associés le plus souvent à une diminution de l'effet de la warfarine.
- ☐ Cannabis et dérivés (notamment le delta-9- tetrahydrocannabinol et le cannabidiol): sont susceptibles d'augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.

Certaines plantes ayant des propriétés anticoagulantes, antiplaquettaires et/ou fibrinolytiques sont susceptibles d'accentuer l'effet anticoagulant de la warfarine. A l'inverse, les plantes ayant un effet procoagulant sont susceptibles de diminuer l'effet de la warfarine.
Certaines de ces plantes sont listées ci-dessous (liste non exhaustive).

Plantes contenant du coumarin, aux effets anticoagulants potentiels		
Aigremoine eupatoire (agrimonia eupatoria) ¹ . Luzerne (alfalfa/ medicago sativa). Angélique chinoise (angelica sinensis). Anis (graine d') (pimpinella anisum) Arnica (arnica montana). Ase fétide (asa foetida). Trèfle d'eau (Menyantha trifoliata) ² Boldo (peumus boldus). Buchu (agathosma/barosma betulina). Piment de Cayenne (capsicum frutescens) ³ . Séné (cassia angustifolia) ⁴ .	Céleri. Camomille allemande ou camomille vraie (matricaria recutita). Camomille romaine (camamelum nobile). Dent de lion (pissenlit) (taraxacum officinale) ⁴ . Fénugrec (trigonella foenum-grecum). Marron d'Inde (aesculus hippocastanum). Raifort (armoracia rusticana). Régliasse (glycyrrhiza glabra) ⁴ . Reine-des-prés (filipendula ulmaria) ² . Ortie (urtica dioica).	Passiflore (passiflora incarnata). Persil (petroselinum crispum). Frêne d'Amérique du Nord (zanthoxylum americanum). Quassier (quassia amara). Trèfle rouge (trifolium pratense) Aspérule odorante (asperula odorata). Fève de tonka (dipterix odorata). Carotte sauvage (daucus carota). Laitue sauvage (lactuca virosa).

Plantes diverses aux propriétés anticoagulantes		
Varech (fucus vésiculeux) (fucus vesiculosus).	Lapacho - Pau d'Arco (tabebuia avellanedae).	

Plantes contenant des salicylés et/ou possédant des propriétés antiplaquettaires		
Aigremoine eupatoire (agrimonia eupatoria) ¹ . Aloès. (gel de-) (aloe vera). Peuplier-tremble (populus tremula). Actée à grappes noires (actaea racemosa). Viorne à feuilles de prunier (viburnum prunifolium). Trèfle d'eau (Menyantha trifoliata) ² Séné (cassia angustifolia) ⁴ . Clou de girofle (syzygium aromaticum).	Dent de lion (pissenlit) (taraxacum officinale) ⁴ . Chrysanthème matricaire (tanacetum parthenium). Ail blanc (allium sativum) ⁵ . Salsepareille d'Allemagne (laiche des sables (smilax aspera). Gingembre (zingiber officinalis). Gingko biloba (gingko biloba). Ginseng (panax) (panax quinquefolius) ⁵ . Régliasse (glycyrrhiza glabra) ⁴ .	Reine-des-prés (filipendula ulmaria) ² . Oignon (allium cepa). ⁵ Policosanol (extrait de canne à sucre) (Saccharum officinarum extr.). Peuplier (populus). Polygala de Virginie (polygala senega). Tamarin (tamarindus). Saufe (salix). Gaultherie (thé des bois) (gaultheria procumbens).

Plantes aux propriétés fibrinolytiques		
Bromelaïne (broméline). Piment de Cayenne (capsicum frutescens) ³ .	Ail blanc (allium sativum) ⁵ . Ginseng (panax) (panax quinquefolius) ⁵ .	Nicotinate d'inositol. Oignon (allium cepa). ⁵

Plantes aux propriétés procoagulantes		
Aigremoine eupatoire (agrimonia eupatoria) ¹ . Hydraste du Canada (Hydrastis canadensis).	Gui (viscum album). Achillée millefeuille (achillea millefolium).	

- 1 contient de la coumarine, possède des propriétés antiplaquettaires, et peut avoir des propriétés procoagulantes car peut contenir de la vitamine K.
- 2 contient de la coumarine et des salicylés.
- 3 contient de la coumarine et possède des propriétés fibrinolytiques.
- 4 contient de la coumarine et possède des propriétés antiplaquettaires.
- 5 possède des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

INTERACTIONS POUVANT MODIFIER L'EFFET D'AUTRES MEDICAMENTS

La warfarine peut également modifier l'effet d'autres médicaments pris concomitamment. En particulier, l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées peut être potentialisé et entraîner une hypoglycémie dans certains cas.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonataux de la warfarine, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et d'anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.

Grossesse

Lors de l'administration de warfarine pendant la grossesse, il existe un risque d'hémorragie fœtale ou néonatale et de mort intra-utérine, même lorsque l'INR maternel reste dans les limites thérapeutiques.

De plus, la warfarine peut provoquer des anomalies fœtales graves lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Ces anomalies consistent souvent en une hypoplasie nasale avec ou sans chondrodysplasie ponctuée. Des anomalies du système nerveux central et des yeux ont également été rapportées (agénésie du corps calleux, syndrome de Dandy-Walker, atrophie cérébelleuse, atrophie du nerf optique, anomalies des yeux, cécité) de même qu'un retard mental. Plus rarement, les malformations suivantes ont également été signalées : anomalies du tractus urinaire (telles qu'un rein unique), asplénie, anencéphalie, spina bifida, paralysie des nerfs crâniens, hydrocéphalie, anomalies cardiaques et maladie cardiaque congénitale, polydactylie, déformation des orteils, hernie diaphragmatique, leucome cornéen, fente palatine, fente labiale, schizencéphalie et microcéphalie.

Des avortements spontanés et la naissance d'enfants mort-nés peuvent survenir. Le risque de mortalité fœtale est plus élevé lors de l'utilisation de la warfarine pendant la grossesse. Un faible poids de naissance et un retard de croissance ont également été rapportés.

MAREVAN est donc contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

Le traitement par MAREVAN est déconseillé durant l'allaitement.

Fertilité

Pas de données disponibles.

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

MAREVAN n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, en raison de blessures potentielles, il est conseillé aux patients traités en ambulatoire de porter sur eux une 'carte d'anticoagulation'.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents de la warfarine sont les hémorragies. Les hémorragies vont des saignements locaux mineurs aux complications hémorragiques majeures, mortelles dans certains cas. Les saignements mineurs sont fréquents, ils surviennent chez 2 à 10 % des patients tandis que les saignements majeurs sont rares.

Quoique les troubles hémorragiques résultent le plus souvent d'un surdosage accompagné d'un accroissement excessif de l'INR, ils peuvent cependant se produire lorsque la valeur de l'INR se situe dans les limites thérapeutiques habituelles, particulièrement en période postopératoire. 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.

Ils se produisent le plus fréquemment au niveau du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire mais peuvent également se localiser au niveau de la moelle épinière, du cerveau, du péricarde, des poumons, des surrénales (avec risque d'insuffisance surrénalienne) ou du foie. Les complications hémorragiques peuvent se manifester par des signes et des symptômes qui ne font pas d'emblée penser à un saignement. Il faut toujours suspecter une hémorragie chez un patient anticoagulé présentant des signes et symptômes inexplicables.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système d'organe et par fréquence, selon la règle suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) et fréquence indéterminée (qui ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Système d'organes	Fréquence	Effet indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Leucopénie Agranulocytose
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
	Peu fréquent	Réactions allergiques et d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Ostéoporose
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Ischémie cérébrale * Ischémie médullaire *
Affections vasculaires	Saignements mineurs : fréquents. Saignements majeurs : rares.	Hémorragie gastro-intestinale (avec méléna, saignement gingival, douleur abdominale, dysphagie, iléus paralytique, obstruction intestinale, hématurie, hématochézie, hémorragie rétropéritonéale).
		Hémorragie des voies urinaires (avec hématurie micro ou macroscopique).
		Hémorragie des organes de reproduction (avec ménorragie, métrorragie, hémorragie ovarienne au moment de l'ovulation).
		Hémorragie cérébrale Hémorragie la moelle épinière (avec paralysie, paresthésie, céphalées et vertige).
		Hémorragie de l'appareil respiratoire (avec épistaxis, dyspnée et douleur thoracique, hémoptysie, hémothorax, hémorragie alvéolaire pulmonaire)
		Hémorragie péricardique
		Hémorragie hépatique
		Hémorragie cutanée (avec pétéchies, ecchymoses, hémorragie due à une

		plaie).
		Hémorragie musculaire Hémarthrose (avec arthralgie, myalgie, gonflement de l'articulation ou gonflement musculaire).
		Hémorragie de la surrénale (avec insuffisance surrénalienne)
		Hémorragie de l'œil
		Signes généraux d'hémorragie : asthénie, anémie, hypotension, choc.
	Rare	Vasculite
	Fréquence indéterminée	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Calcification de la trachée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée Vomissement Diarrhée
	Peu fréquent	Anorexie Dysgueusie
	Fréquence indéterminée	Pancréatite Ulcération buccale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite Hépatite cholestatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit Rash
	Peu fréquent	Urticaire Alopécie. Dermatite bulleuse
	Rare	Gangrène * Nécrose cutanée *
	Fréquence indéterminée	Calciphylaxie Livedo réticulaire Ulcère du pied Dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Extrémités douloureuses (douleur brutale et intense dans les jambes, les pieds et les orteils) Dorsalgie Douleur du flanc
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale Néphropathie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Nécrose pénienne Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Œdème
	Peu fréquent	Fièvre Intolérance au froid
	Rare	Nécrose
	Fréquence indéterminée	Syndrome des orteils bleus *
Investigations	Peu fréquent	Transaminases augmentées

* Voir ci-dessous

Microembolisations cholestéroliques

Le traitement anticoagulant par MAREVAN peut augmenter le risque de libération de microembolies au départ des plaques d'athérome et les risques de microembolisation cholestérolique systémique. L'embolisation systémique par des athéroembolies et des microembolies de cholestérol peut conduire à une variété de signes et symptômes.

Les organes le plus souvent atteints par cette embolisation sont les reins, suivis par le pancréas, la rate et le foie. Le syndrome des orteils pourpres se caractérise par une coloration pourpre des surfaces plantaires et latérales des orteils qui blanchit à la pression et s'estompe quand on élève les jambes. Ce syndrome survient en général 3 à 10 semaines, et même parfois plus tard, après le début du traitement à la warfarine sodique. Il peut être réversible mais des cas de nécrose avec gangrène ayant conduit à l'amputation ont été décrits.

L'arrêt du traitement par MAREVAN est recommandé dans de tels cas.

Nécroses de la peau et d'autres tissus

Les nécroses et/ou gangrènes sont rares (< 0,1%).

Elles surviennent rapidement après le début du traitement (1 à 10 jours), elles touchent la peau ou d'autres tissus, principalement aux sites riches en tissu graisseux tels que l'abdomen, la poitrine, les fesses et les cuisses. Ces nécroses sont associées à une thrombose locale, elles peuvent être graves et exceptionnellement mortelles. Dans les cas graves, des débridements chirurgicaux ou des amputations ont parfois été nécessaires. Il importe toujours de vérifier si cette nécrose n'est pas liée à une affection intercurrente sous-jacente. Une déficience héréditaire ou acquise en protéine C ou en son cofacteur, la protéine S, est parfois associée au développement de telles nécroses. Toutefois, tous les patients ayant une telle déficience ne font pas obligatoirement des nécroses. La warfarine sodique doit être interrompue, s'il apparaît qu'elle est susceptible d'être à l'origine de la nécrose et une héparinothérapie doit être envisagée en remplacement.

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, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail : adr@afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20 rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Link: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

L'administration d'une dose suprathérapeutique ou la prise accidentelle d'une dose élevée de MAREVAN peut donner lieu à des phénomènes hémorragiques qui ne se manifesteront qu'un à trois jours après l'administration. En cas de prise orale accidentelle, il y a lieu de faire vomir le patient ou de pratiquer un lavage gastrique si l'ingestion est relativement précoce.

Les symptômes hémorragiques les plus précoces sont les suivants : hématurie micro- ou macroscopique, méléna, saignements utérins ou menstruels excessifs, pétéchies, ecchymoses, saignements muqueux (p.ex. gingivaux, épistaxis), saignements de cicatrices ou plaies récentes (p.ex. lors du rasage).

Le traitement sera déterminé en fonction de la sévérité des manifestations et de la nécessité de maintenir ou non la thérapie aux anticoagulants.

En cas d'apparition de phénomènes hémorragiques, il y a lieu de procéder immédiatement à une détermination de l'INR. Une valeur d'INR supérieure à 3,0 nécessite une diminution du dosage, l'omission d'une à plusieurs doses d'anticoagulants ou l'administration de vitamine K1

(phytoménadione). En fait, si les hémorragies sont cliniquement non significatives (p.ex. épistaxis de courte durée, petits hématomes isolés), une réduction ou interruption de dose suffit le plus souvent. En cas d'hémorragie moyenne, on administrera 2 à 5 mg de vitamine K1 par la bouche. En cas d'hémorragie grave, on aura recours à une injection intraveineuse de vitamine K1 (1 à 10 mg, pas plus de 1 mg par minute). Des doses supplémentaires peuvent être administrées à intervalles de 4 heures, en fonction de l'INR qui sera étroitement suivi, avec un maximum de 40 mg. La vitamine K1 ne peut être injectée par voie intramusculaire.

Il convient d'attirer l'attention sur le fait que la vitamine K1 à des doses supérieures à 5 mg peut induire une résistance aux anticoagulants oraux pendant plusieurs jours. Par conséquent, si l'anticoagulation reste nécessaire, on devra avoir temporairement recours à l'héparinothérapie. Simultanément, tout en suivant l'INR régulièrement, on reprendra MAREVAN progressivement et lorsque l'on aura atteint la dose thérapeutique, on interrompra l'héparinothérapie.

En cas d'hémorragies très sévères (potentiellement létales), une restauration immédiate de la coagulation est nécessaire et peut se faire à l'aide d'une perfusion intraveineuse de concentrés plasmatiques congelés, de plasma ou de sang frais total pour remplacer les facteurs de coagulation II, VII, IX et X. On peut également administrer dans ce cas un complexe PPSB concentré (contenant les facteurs II, VII, IX et X de la coagulation).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagoniste de la vitamine K.

Code ATC : B01AA03.

La warfarine sodique, principe actif de MAREVAN, est un anticoagulant oral du groupe de la coumarine. MAREVAN inhibe l'action de la vitamine K au niveau du système enzymatique hépatique qui produit les divers facteurs de la coagulation tels que le facteur II (prothrombine), le facteur VII (proconvertine), le facteur IX (facteur de Christmas), et le facteur X (facteur de Stuart-Power), les protéines anticoagulantes C et S. MAREVAN n'a aucun effet sur le catabolisme de ces facteurs de coagulation. L'effet anticoagulant de MAREVAN ne se manifestera qu'une fois obtenue la déplétion sanguine en ces divers facteurs, laquelle dépend de la demi-vie de ceux-ci soit 4 à 6 heures pour le facteur VII, 20 à 24 heures pour le facteur IX, 48 à 72 heures pour le facteur X, 60 heures pour le facteur II, 8 heures pour la protéine C et 30 heures pour la protéine S. Il en résulte une dépression séquentielle dans le temps de l'activité des facteurs VII, IX, X et II sous l'action de la warfarine sodique. Le degré d'inhibition de la synthèse de ces facteurs de coagulation dépend de la dose de warfarine sodique administrée. Aux doses thérapeutiques usuelles, la synthèse de ces facteurs est inhibée de 30 à 50% environ. Un effet anticoagulant est en général observé dans les 24 heures mais le maximum d'anticoagulation peut ne s'observer qu'après 72 à 96 heures. L'effet antithrombogénique de la warfarine sodique ne se manifeste en général qu'après une réduction significative de la concentration et de l'activité des facteurs IX et X, ce qui ne survient qu'après un délai pouvant aller jusqu'à 2 à 7 jours après le début du traitement. La warfarine sodique n'a pas d'effet direct sur les thrombi existants mais elle inhibe la formation de thrombi en cas de stase sanguine et peut prévenir l'extension des caillots sanguins préexistants.

Du fait de son action inhibitrice sur les facteurs de la coagulation intervenant dans les mécanismes intrinsèque et extrinsèque de la coagulation, MAREVAN augmente à la fois l'INR qui mesure l'intégrité du système extrinsèque et le temps de céphaline activée (activated partial thromboplastin time [APTT]) qui mesure l'intégrité du système intrinsèque.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, la warfarine sodique est complètement absorbée avec un pic plasmatique (t max) après 4 heures environ.

Distribution

Le volume apparent de distribution est d'environ 0,14 L/kg. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est de 97%.

Biotransformation

La warfarine sodique est éliminée par métabolisation hépatique par le système du cytochrome P450 entraînant la formation de métabolites hydroxylés inactifs et par des réductases conduisant à des métabolites réduits lesquels ont conservé une action anticoagulante minimale.

La demi-vie d'élimination plasmatique de la warfarine est de 40 heures en moyenne (variant de 20 à 60 heures).

Elimination

Les métabolites sont essentiellement excrétés dans les urines et dans une moindre mesure dans les fèces via la bile. Très peu de warfarine sodique est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Il existe une dissociation entre le profil pharmacocinétique et le décours temporel de l'activité de MAREVAN ; ainsi le maximum de l'activité anticoagulante ne se développe qu'après 72 à 96 heures.

La durée d'action d'une dose unique de warfarine sodique est de 2 à 5 jours.

Caractéristiques chez certains patients

Il n'y a apparemment pas de modification de la pharmacocinétique de la warfarine sodique chez la personne âgée. Toutefois les patients âgés (60 ans et plus) présentent une réponse anticoagulante exprimée en INR plus importante qu'attendue, ce qui peut justifier une réduction de dose pour obtenir l'anticoagulation adéquate. La cause de cette réponse plus marquée est inconnue.

L'altération de la clairance rénale ne joue que peu de rôle dans la réponse anticoagulante à la warfarine. L'insuffisance hépatique peut potentialiser la réponse anticoagulante à la warfarine à la fois par le biais d'une altération de la synthèse des facteurs de coagulation et d'une réduction de la métabolisation de la warfarine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Non applicable.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Erythrosine (E 127)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

MAREVAN se présente en boîtes de 60 comprimés. Le conditionnement primaire est constitué de 3 plaquettes alu/PVC de 20 comprimés dans un étui en carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

THERABEL PHARMA S.A.
Boulevard de l'Humanité 292
B-1190 Forest

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE018103

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

Date de première autorisation : 25.12.1963
Date de dernier renouvellement : 15.01.1999

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 10/2022.