

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}COUMADIN*

Comprimés de warfarine sodique, norme Bristol-Myers Squibb (forme cristalline)
à 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 et 10 mg

^{Pr}COUMADIN* pour injection

Warfarine sodique pour injection U.S.P.

5 mg par fiole

Anticoagulant

Bristol-Myers Squibb Canada
2365, Côte-de-Liesse
Montréal, Canada

Date de révision :
Le 11 mars 2008

* MC de Bristol-Myers Squibb Pharma Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb
Canada

N° de contrôle : 113999

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}COUMADIN*

Comprimés de warfarine sodique, norme Bristol-Myers Squibb (forme cristalline)
à 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 et 10 mg

^{Pr}COUMADIN* pour injection

Warfarine sodique pour injection U.S.P.
5 mg par fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anticoagulant

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

COUMADIN (warfarine sodique) ainsi que les autres anticoagulants coumariniques inhibent la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X et les protéines anticoagulantes C et S. La demi-vie de ces facteurs de coagulation est de 60 heures pour le facteur II, de 4 à 6 heures pour le facteur VII, de 24 heures pour le facteur IX et de 48 à 72 heures pour le facteur X. Les demi-vies des protéines C et S sont d'environ 8 et 30 heures, respectivement. L'effet *in vivo* qui en résulte est la réduction séquentielle des facteurs VII, IX, X et II. La vitamine K est un cofacteur essentiel qui intervient dans la synthèse postribosomique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Elle facilite la biosynthèse des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique dans les protéines, qui jouent un rôle essentiel dans l'activité biologique. Il semble que la warfarine entrave la synthèse des facteurs de coagulation en inhibant la régénération de l'époxyde de la vitamine K₁. Le degré de réduction est directement lié à la dose administrée. Les doses thérapeutiques de warfarine réduisent d'environ 30 à 50 % la quantité totale de la forme active des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, synthétisés par le foie.

L'effet anticoagulant se manifeste en général dans les 24 heures suivant l'administration du médicament. Cependant, l'effet anticoagulant maximal peut ne survenir qu'après 72 à 96 heures. La durée d'action d'une seule dose de warfarine racémique est de 2 à 5 jours. Les effets de COUMADIN peuvent s'intensifier en raison de l'effet cumulatif des doses d'entretien quotidiennes. Les anticoagulants n'exercent aucune action directe sur un thrombus déjà formé ni sur les lésions tissulaires ischémiques. Toutefois, dans les cas où le thrombus est formé, l'administration d'anticoagulants vise à empêcher le caillot de grossir et à prévenir les complications thromboemboliques secondaires qui pourraient entraîner des séquelles graves et même d'issue fatale.

L'administration de COUMADIN par voie intraveineuse devrait produire la même concentration que la dose orale équivalente, mais le pic plasmatique sera atteint plus tôt. Toutefois, le plein effet anticoagulant d'une dose de warfarine peut ne se manifester que de 72 à 96 heures après l'administration de la dose, ce qui signifie que COUMADIN administré par voie i.v. ne devrait pas entraîner d'effet biologique plus marqué ni agir plus rapidement.

Pharmacocinétique

COUMADIN est un mélange racémique des énantiomères R et S. L'énantiomère S exerce une action anticoagulante de 2 à 5 fois plus élevée que celle de l'énantiomère R chez l'être humain, mais sa clearance est en général plus rapide. Il est à noter que toutes les préparations de warfarine sodique doivent renfermer ces deux énantiomères dans la même proportion que COUMADIN.

Absorption

COUMADIN est presque entièrement absorbé après son administration par voie orale et les concentrations maximales sont généralement atteintes dans les 4 heures suivantes. Des études indiquent que la vitesse d'absorption de la warfarine sodique, et non l'ampleur, est réduite lorsque des aliments sont présents dans le tractus gastro-intestinal. La warfarine est également absorbée par la peau. La vitesse d'absorption de la warfarine diffère d'une personne à l'autre.

Distribution

Il n'existe pas de différences dans les volumes apparents de distribution après l'administration intraveineuse et orale de doses uniques d'une solution de warfarine. Le volume de distribution apparent de la warfarine est relativement faible, soit d'environ 0,14 L/kg. On distingue une phase de distribution de 6 à 12 heures après l'administration orale ou intraveineuse rapide d'une solution aqueuse. En utilisant un modèle à un compartiment et en supposant que la biodisponibilité du médicament est complète, on évalue que le volume de distribution de la warfarine R est semblable à celui de la warfarine S et que ces volumes sont eux-mêmes semblables à celui du racémate. La warfarine se répartit dans le foie, les poumons, la rate, les reins et elle traverse le placenta. Les concentrations plasmatiques chez le fœtus équivalent à celles observées chez la mère; toutefois on n'a décelé aucune trace de warfarine dans le lait maternel (voir MISES EN GARDE – Allaitement). Environ 99 % de la warfarine se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La vitesse du métabolisme de la warfarine varie considérablement d'un patient à l'autre. L'élimination de la warfarine se fait presque entièrement par son métabolisme. COUMADIN est métabolisé de façon stéréosélective par les enzymes microsomiques hépatiques (cytochrome P450) en métabolites hydroxylés inactifs (voie principale) et par les réductases en métabolites réduits (alcools de warfarine). Les alcools de warfarine ont une action anticoagulante minime. Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans la bile. Les métabolites de la warfarine que l'on a identifiés sont la déshydrowarfarine, deux alcools diastéréoisomères et la 4-, 6-, 7-, 8- et 10-hydroxywarfarine. De nombreux isoenzymes du cytochrome P450 peuvent intervenir dans le métabolisme de la warfarine, incluant les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. Le CYP 2C9 est vraisemblablement le principal isoenzyme responsable de l'activité anticoagulante observée pendant son usage clinique. Cette enzyme constitue la principale voie du métabolisme de la warfarine S, le plus puissant énantiomère qu'on trouve dans les mélanges racémiques de warfarine. On peut s'attendre à ce que son inhibition totale *in vivo* se traduise par le besoin de recourir à une plus faible dose d'entretien de warfarine. Chez les sujets présentant un polymorphisme allélique du CYP 2C9, on a pu constater qu'ils avaient besoin d'une plus faible dose d'entretien de warfarine et qu'ils étaient exposés à un risque accru d'anticoagulation excessive.

L'énantiomère S de la warfarine est principalement métabolisé en 7-hydroxywarfarine par le CYP 2C9, une enzyme polymorphe. Les variantes alléliques CYP 2C9*2 et CYP 2C9*3 entraînent une réduction de la 7-hydroxylation enzymatique *in vitro* de la warfarine S par le CYP 2C9. La fréquence des allèles CYP 2C9*2 et CYP 2C9*3 chez les personnes de race blanche est de 11 % et de 7 %, respectivement. La clairance de la warfarine S est réduite chez les patients portant une ou plus d'une de ces variantes alléliques (tableau 1).

Tableau 1. Lien entre la clairance de la warfarine S et le génotype du CYP 2C9 chez des patients de race blanche

Génotype du CYP 2C9	N	Clairance de la warfarine S/masse maigre (mL/min/kg) Moyenne (ET) ^a
*1/*1	118	0,065 (0,025) ^b
*1/*2 ou *1/*3	59	0,041 (0,021) ^b
*2/*2, *2/*3 ou *3/*3	11	0,020 (0,011) ^b
Total	188	

^a ET = écart type.

^b $p < 0,001$. Les comparaisons par paires ont indiqué des différences significatives entre les 3 génotypes.

Les autres allèles du CYP 2C9 associés à une activité enzymatique réduite se manifestent moins fréquemment et comprennent les variantes *5, *6 et *11 chez les personnes d'ascendance africaine et les variantes *5, *9 et *11 chez les personnes de race blanche.

Pharmacogénomique

Une méta-analyse portant sur neuf études menées auprès de 2 775 patients (99 % de race blanche) a été réalisée pour évaluer les résultats cliniques associés aux variantes génétiques du CYP 2C9 chez les patients traités par la warfarine. Parmi ces études, 3 évaluaient les risques d'hémorragie et 8 évaluaient les doses quotidiennes nécessaires de warfarine. Les résultats de l'analyse portent à penser qu'il y a un risque accru d'hémorragie chez les patients porteurs des allèles CYP 2C9*2 ou CYP 2C9*3. La dose moyenne quotidienne de warfarine dont avaient besoin les patients porteurs d'au moins un allèle CYP 2C9*2 était de 17 % inférieure à celle des patients homozygotes pour l'allèle CYP 2C9*1. Pour les patients portant au moins un allèle CYP 2C9*3, la dose moyenne quotidienne de warfarine était 37 % moins élevée que celle des patients homozygotes pour le CYP 2C9*1.

Dans une étude d'observation, le risque d'atteindre un INR > 3 au cours des trois premières semaines de traitement par la warfarine a été déterminé chez 219 patients suédois regroupés rétrospectivement selon le génotype CYP 2C9. Le risque relatif d'anticoagulation excessive, correspondant à un INR > 3 durant les 2 premières semaines de traitement, a plus ou moins doublé chez les patients porteurs des génotypes *2 et *3 par rapport à ceux qui étaient homozygotes pour l'allèle *1.

La warfarine réduit la régénération de la vitamine K à partir de l'époxyde de la vitamine K dans le cycle de la vitamine K, par l'inhibition de la vitamine K époxyde réductase (VKOR), un complexe enzymatique multiprotéique. Certains polymorphismes mononucléotidiques du gène *VKORC1* (particulièrement l'allèle -1639G>A) ont été associés avec une réduction des doses nécessaires de warfarine. Chez 201 patients de race blanche recevant des doses stables de warfarine, les variantes génétiques du gène *VKORC1* ont été associées à une réduction des doses nécessaires de warfarine. Dans cette étude, environ 30 % des écarts de doses de warfarine pourraient être attribuables aux seules variantes du gène *VKORC1*; environ 40 % pourraient être

attribuables à la combinaison des variantes des gènes *VKORC1* et *CYP 2C9*. Environ 55 % de la variabilité de la dose de warfarine pourrait s'expliquer par la combinaison des génotypes *VKORC1* et *CYP 2C9*, l'âge, la taille, le poids corporel, les interactions médicamenteuses et l'indication du traitement par la warfarine chez les patients de race blanche. On a signalé des observations semblables chez des patients asiatiques.

Élimination

La demi-vie terminale de la warfarine après l'administration d'une dose unique est d'environ une semaine. Cependant, la demi-vie effective se situe entre 20 et 60 heures, à raison d'une moyenne de 40 heures. La clearance de la warfarine R est en général la moitié de celle de la warfarine S. Ainsi, étant donné que leur volume de distribution est semblable, la demi-vie de la warfarine R est plus longue que celle de la warfarine S. La demi-vie de la warfarine R est de 37 à 89 heures, alors que celle de la warfarine S est de 21 à 43 heures. Des études sur le médicament radiomarqué ont montré que jusqu'à 92 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans l'urine. On ne trouve qu'une très faible quantité de warfarine sous forme inchangée dans l'urine, ce médicament étant surtout excrété sous forme de métabolites.

Personnes âgées

Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse temps de Quick (temps de prothrombine)/INR plus importante que prévue aux effets anticoagulants de la warfarine. La cause de cette sensibilité accrue dans ce groupe d'âge est inconnue. Cet effet anticoagulant accru de la warfarine peut être attribuable à une association de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Avec le vieillissement, il est possible que la clearance de la warfarine racémique ne soit ni modifiée ni réduite. Des données limitées laissent entendre qu'il n'existe aucune différence entre la clearance de la warfarine S chez les personnes âgées et celle notée chez de jeunes sujets. Toutefois, il peut y avoir une légère baisse de la clearance de la warfarine R chez les personnes âgées comparativement aux jeunes patients. Par conséquent, à mesure que le patient vieillit, il est habituellement nécessaire d'administrer une dose plus faible de warfarine pour obtenir un effet anticoagulant thérapeutique.

Insuffisance rénale

La clearance rénale ne joue qu'un faible rôle dans la réponse à l'effet anticoagulant de la warfarine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose de warfarine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique peut intensifier la réponse à la warfarine en raison de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation et de la réduction du métabolisme de la warfarine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

COUMADIN (warfarine sodique) est indiqué dans la prévention ou le traitement de la thrombose veineuse et de sa dissémination, de l'embolie pulmonaire, de la fibrillation auriculaire accompagnée d'embolie et comme traitement d'appoint dans la prophylaxie de l'embolie généralisée à la suite d'un infarctus du myocarde, y compris les accidents vasculaires cérébraux, les récives d'infarctus et la

mort.

Les troubles cliniques suivants sont parmi ceux qui sont le plus couramment associés aux indications mentionnées ci-dessus ou qui peuvent y prédisposer les patients :

1. thrombophlébite;
2. insuffisance cardiaque;
3. intervention chirurgicale ou traumatisme associé à un risque élevé de thromboembolie;
4. infarctus du myocarde;
5. embolie cérébrale.

COUMADIN peut aussi être utilisé comme adjuvant dans le traitement des accès ischémiques transitoires cérébraux dus à la formation de caillots intravasculaires.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration d'anticoagulants est contre-indiquée dans tous les cas où les risques d'hémorragie sont plus grands que les avantages cliniques escomptés, en raison de circonstances personnelles ou d'affections générales ou localisées, comme celles indiquées ci-dessous.

Grossesse

COUMADIN (warfarine sodique) est contre-indiqué chez la femme enceinte parce qu'il traverse la barrière placentaire et peut causer *in utero* une hémorragie d'issue fatale chez le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives durant leur traitement par **COUMADIN**. De plus, des malformations ont été observées chez des enfants nés de mères ayant reçu de la warfarine pendant leur grossesse.

Des cas d'embryopathie caractérisée par une hypoplasie nasale avec ou sans épiphyses pointillées (chondrodysplasie ponctuée) ont été signalés chez des femmes enceintes ayant reçu de la warfarine pendant le premier trimestre de la grossesse. On a aussi noté des anomalies du système nerveux central, dont la dysplasie dorsale médiane caractérisée par une agénésie calleuse, la malformation de Dandy-Walker et l'atrophie du cervelet. La dysplasie ventrale médiane, caractérisée par une atrophie optique, et des anomalies de l'œil ont également été observées. On a signalé un retard mental, la cécité et d'autres anomalies du système nerveux central reliées à une exposition à la warfarine pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Bien que rares, les rapports de tératogenèse à la suite d'une exposition *in utero* à la warfarine incluent des anomalies de l'appareil urinaire telles que la présence d'un seul rein, l'asplénie, l'anencéphalie, le spina bifida, la paralysie des nerfs crâniens, l'hydrocéphalie, les malformations cardiaques et les cardiopathies congénitales, la polydactylie, la déformation des orteils, la hernie du diaphragme, le leucome cornéen, la fente palatine, la fente labiale, la schizocéphalie et la microcéphalie.

L'usage de la warfarine chez les femmes enceintes augmente le risque de mortalité fœtale et est associé à l'avortement spontané et à la mortinatalité. On a également signalé des cas de faible poids de naissance et de retard de croissance.

Chez les femmes en âge de procréer, candidates à une anticoagulothérapie, il importe d'évaluer soigneusement la situation et de passer en revue les indications avec la patiente. Si la patiente devient enceinte pendant un traitement à la warfarine, elle devrait être informée des dangers possibles pour le fœtus et, à la lumière de ces renseignements, elle devrait pouvoir discuter de la possibilité de mettre un terme à la grossesse.

Tendances hémorragiques ou dyscrasies

Intervention chirurgicale récente ou envisagée :

1. du système nerveux central,
2. de l'œil,
3. ou encore, intervention traumatique entraînant une plaie importante.

Tendances hémorragiques associées à un ulcère en poussée évolutive ou à une hémorragie certaine :

1. appareils digestif, génito-urinaire ou respiratoire;
2. hémorragie vasculaire cérébrale;
3. anévrisme cérébral, dissection de l'aorte;
4. péricardite et épanchement péricardique;
5. endocardite bactérienne.

Menace d'avortement, éclampsie et prééclampsie.

Services de laboratoire inadéquats.

Patients non supervisés en présence de sénilité, d'alcoolisme, de psychose ou de manque de collaboration en général.

Ponction lombaire et autres interventions thérapeutiques et techniques diagnostiques associées à un risque d'hémorragie non maîtrisable.

Divers : anesthésie locale importante, anesthésie par infiltration lombaire, hypertension artérielle maligne et hypersensibilité connue à la warfarine sodique ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de COUMADIN.

MISES EN GARDE

MISE EN GARDE : RISQUE D'HÉMORRAGIE

La warfarine sodique peut être responsable d'hémorragies majeures ou d'issue fatale. Les hémorragies risquent davantage de survenir pendant la période initiale du traitement et aux doses plus élevées (entraînant un INR plus élevé). Les principaux facteurs de risque d'hémorragie comprennent : forte intensité de l'anticoagulation (INR > 4,0), âge de plus de 65 ans, INR très variables, antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, hypertension, maladie cérébrovasculaire, cardiopathie grave, anémie, tumeur maligne, traumatisme, insuffisance rénale, médicaments concomitants (voir PRÉCAUTIONS), et longue durée du traitement par la warfarine. L'INR doit faire l'objet de mesures régulières chez tous les patients traités. Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie tireront profit de mesures plus fréquentes de l'INR, d'une adaptation prudente des doses pour obtenir l'INR souhaité et d'une durée de traitement plus courte. Les patients doivent recevoir des instructions quant aux mesures de prévention à prendre pour réduire le risque d'hémorragie et être informés de signaler au médecin tout signe ou symptôme d'hémorragie. **(Voir Renseignements destinés aux patients)**

Hémorragie

Les risques les plus importants associés à l'administration d'un anticoagulant comme COUMADIN (warfarine sodique) sont l'hémorragie dans un tissu ou un organe (voir l'encadré **MISE EN GARDE**) et, moins fréquemment (< 0,1 %), la nécrose ou la gangrène de la peau et d'autres tissus. Le risque d'hémorragie est lié à l'intensité et à la durée du traitement. Dans certains cas, l'hémorragie et la nécrose ont entraîné une incapacité permanente ou la mort. La nécrose semble être associée à une thrombose locale et apparaît habituellement quelques jours après le début du traitement. Dans les cas de nécrose grave, on a signalé un traitement par parage de la plaie ou amputation des tissus, du membre, du sein ou du pénis touchés. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'il s'agit de déterminer si la nécrose est causée par une maladie sous-jacente. Lorsque la warfarine semble être à l'origine de la nécrose, il faut arrêter son administration et envisager l'administration d'héparine comme traitement anticoagulant. Bien que divers traitements aient été utilisés contre la nécrose, aucun n'a été considéré comme uniformément efficace. Voir ci-dessous l'information sur les états prédisposants. Ces risques, de même que tous les autres associés à l'administration d'anticoagulants, doivent être soupesés par rapport au risque de thrombose ou d'embolie en l'absence de traitement.

On ne saurait trop insister sur le fait que le traitement doit être adapté aux besoins particuliers de chaque patient. L'action de COUMADIN, un médicament dont l'intervalle thérapeutique est étroit, peut être altérée, entre autres, par la prise d'autres médicaments et la vitamine K de source alimentaire. La posologie devrait être établie selon la détermination à intervalles réguliers du temps de Quick/rapport international normalisé (INR) ou de toute autre épreuve de coagulation appropriée. La détermination des temps de saignement et de coagulation du sang entier ne constitue pas une mesure efficace pour contrôler le traitement. L'emploi de l'héparine prolonge le temps de Quick en une étape. Si l'on envisage l'administration concomitante d'héparine et de COUMADIN, il faut consulter les recommandations figurant à la section PASSAGE DE L'HÉPARINE À COUMADIN.

Lors de l'administration de COUMADIN, il faut faire preuve de prudence en tout temps, particulièrement lorsqu'il est administré à des patients prédisposés à des risques d'hémorragie, de nécrose et (ou) de gangrène.

Le traitement par COUMADIN peut favoriser la formation d'embolies issues de plaques athéromateuses et augmenter ainsi le risque de complications dues à des microembolies généralisées de cholestérol, y compris le « syndrome des orteils pourpres ». L'interruption du traitement par COUMADIN est recommandée lorsque ces phénomènes se manifestent. On a signalé que le « syndrome des orteils pourpres » est réversible alors que d'autres microembolies peuvent ne pas l'être.

Les athéroembolies généralisées et les microembolies de cholestérol peuvent se manifester par divers signes et symptômes, notamment le syndrome des orteils pourpres, le livedo reticularis, le rash, la gangrène, une douleur intense et soudaine à la jambe, au pied ou aux orteils, des ulcères du pied, la myalgie, la gangrène du pénis, les douleurs abdominales, les douleurs au flanc ou au dos, l'hématurie, l'insuffisance rénale, l'hypertension, l'ischémie cérébrale, l'infarctus de la moelle épinière, la pancréatite, les symptômes simulant la polyartérite ou toute autre séquelle due à une insuffisance du débit sanguin en raison d'une occlusion embolique. Les organes le plus fréquemment touchés sont les reins, suivis du pancréas, de la rate et du foie. On a signalé des cas où les symptômes ont évolué vers une nécrose ou la mort.

Le syndrome des orteils pourpres, caractérisé par une couleur foncée, rouge violacé ou marbré des orteils, est une complication de l'anticoagulothérapie orale qui survient habituellement entre 3 et

10 semaines ou plus après le début du traitement par la warfarine ou tout composé apparenté. Ce syndrome se caractérise principalement par une coloration pourpre de la surface plantaire et de la partie latérale des orteils qui pâlit lorsqu'on exerce une pression modérée et qui disparaît lorsqu'on surélève la jambe; une douleur et une sensibilité des orteils; l'intensification et l'atténuation de la couleur avec le temps. Bien que le syndrome des orteils pourpres soit en général réversible, dans certains cas, cette affection évolue en gangrène ou en nécrose pouvant nécessiter l'excision de la région atteinte ou entraîner l'amputation.

Une prolongation importante (> 50 secondes) du temps de céphaline activé (TCA) associée à un temps de Quick/INR se situant dans l'intervalle désiré indique un risque accru d'hémorragie postopératoire. Ce phénomène a été observé chez des patients subissant une chirurgie élective de la hanche et recevant la warfarine en monothérapie.

L'administration d'anticoagulants dans les situations suivantes nécessitera un jugement clinique consistant à soulever les risques du traitement par rapport aux risques de thrombose ou d'embolie en l'absence de traitement. Le risque peut être accru dans les cas suivants :

1. Insuffisance hépatique ou rénale, modérée à grave.
2. Maladies infectieuses ou déséquilibres de la flore intestinale, tels que la sprue ou ceux observés lors d'antibiothérapies.
3. Traumatisme pouvant entraîner une hémorragie interne.
4. Interventions chirurgicales ou traumatismes laissant de grandes plaies à vif.
5. Sondes à demeure.
6. Hypertension modérée à grave.
7. Carence héréditaire ou acquise en protéine C ou en protéine S, son cofacteur, a été associée à une nécrose des tissus par suite de l'administration de warfarine. La nécrose tissulaire ne touche pas tous les patients atteints d'une telle carence et peut se manifester également chez ceux qui n'en souffrent pas. On a signalé une résistance héréditaire à la protéine C activée chez de nombreux patients atteints de troubles thromboemboliques veineux, mais celle-ci n'a pas été évaluée comme facteur de risque de la nécrose tissulaire. Il est difficile d'évaluer le risque de thrombose récurrente et de réactions indésirables associé à ces affections, puisqu'il ne semble pas être le même pour tous. Toutes les décisions relatives aux examens et au traitement doivent être prises sur une base individuelle. On a signalé que la prise concomitante d'héparine pendant les 5 à 7 premiers jours du traitement par COUMADIN permet de réduire au minimum l'incidence de nécrose tissulaire. Le traitement par la warfarine devrait être interrompu lorsqu'on soupçonne qu'il est à l'origine de la nécrose. On peut alors prendre en considération l'héparine comme anticoagulant de remplacement.
8. Maladies affectant le réseau des petits vaisseaux ou la microcirculation, telles que la polycythémie vraie, la vasculite et le diabète grave.

Thrombocytopénie induite par l'héparine

COUMADIN devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine et une thrombose veineuse profonde. Des cas d'ischémie veineuse des membres, de nécrose et de gangrène ont été observés lorsque le traitement par l'héparine a été interrompu et que celui par la warfarine a été amorcé ou poursuivi particulièrement lors de l'administration de fortes doses initiales. Dans certains cas, les conséquences ont été graves : amputation du membre atteint et (ou) décès du patient. L'emploi d'un traitement anticoagulant de rechange doit être envisagé chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine et une thrombose veineuse profonde.

Allaitement

D'après le peu de données publiées, on n'a pas décelé de warfarine dans le lait des mères traitées par ce médicament. D'après ces mêmes données, les nourrissons allaités au sein, dont les mères prenaient la warfarine, présentaient un temps de prothrombine plus long. La décision d'allaiter ne doit par conséquent être prise qu'une fois que des solutions de rechange auront été consciencieusement envisagées. Les femmes qui allaitent et qui reçoivent la warfarine comme traitement anticoagulant doivent être suivies de près pour veiller à ce que les valeurs d'INR ne soient pas au delà des valeurs maximales recommandées. Il serait prudent d'effectuer des tests de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque de saignements avant de conseiller l'allaitement aux mères qui prennent la warfarine. Les effets de la warfarine chez les prématurés n'ont pas été évalués.

Divers

On a signalé des réactions allergiques ou d'hypersensibilité légères ou graves ainsi que des réactions anaphylactiques.

Chez les patients présentant une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine, on a signalé une diminution de la réponse thérapeutique à COUMADIN. Des réponses thérapeutiques excessives ont été observées chez d'autres patients.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent répondre davantage à COUMADIN; il faut donc effectuer plus fréquemment des épreuves de laboratoire et réduire la dose de COUMADIN.

L'utilisation concomitante d'anticoagulants et de streptokinase ou d'urokinase n'est pas recommandée et peut même s'avérer dangereuse. (Veuillez lire attentivement les recommandations relatives à ces produits.)

PRÉCAUTIONS

La détermination périodique du temps de Quick/INR ou toute autre épreuve appropriée de coagulation est essentielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Épreuves de laboratoire).

De nombreux facteurs, seuls ou combinés, y compris les voyages, les changements de régime alimentaire, l'environnement, l'état physique ou la médication, ou encore l'utilisation de produits de médecine douce, peuvent influencer la réponse des patients aux anticoagulants. En général, il est de mise de surveiller la réponse des patients par des mesures additionnelles du temps de Quick/INR au cours de la période suivant immédiatement la sortie de l'hôpital et en

cas d'ajout, d'abandon ou de prise irrégulière d'autres médicaments (incluant les produits de médecine douce). Aux tableaux qui suivent dans cette section, on énumère des facteurs qui, seuls ou combinés, peuvent modifier le temps de Quick. Toutefois, il existe également d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse du patient à l'anticoagulant; ces tableaux ne sont donc fournis qu'à titre de référence.

Les mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques des médicaments peuvent interagir avec COUMADIN (warfarine sodique). Les mécanismes pharmacodynamiques donnant lieu à une interaction médicamenteuse avec COUMADIN sont le synergisme (troubles de l'hémostase, synthèse réduite des facteurs de coagulation), l'antagonisme de compétition (vitamine K) ainsi que l'altération de la boucle de régulation physiologique du métabolisme de la vitamine K (résistance héréditaire). Les mécanismes pharmacocinétiques donnant lieu à une interaction médicamenteuse avec COUMADIN sont principalement l'induction enzymatique, l'inhibition enzymatique et une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques. Il importe de noter que, dans le cas de certains médicaments, plus d'un mécanisme est à l'origine de l'interaction.

L'effet net de COUMADIN (warfarine sodique) sur le temps de Quick/INR est imprévisible en raison de l'exposition possible du patient à une combinaison des facteurs énumérés. Il est donc recommandé de réaliser des mesures du temps de Quick/INR plus fréquentes.

L'administration simultanée de médicaments par voie intramusculaire devrait se faire dans les bras où il est plus facile d'exercer une compression manuelle, de déceler tout signe de saignement et d'utiliser des bandages compressifs.

Interactions

On peut s'attendre à ce que l'inhibition totale *in vivo* de l'isoenzyme CYP 2C9 se traduise par le besoin de recourir à une plus faible dose d'entretien de warfarine. Chez les sujets présentant un polymorphisme allélique du CYP 2C9, on a pu constater qu'ils avaient besoin d'une plus faible dose d'entretien de warfarine, mais qu'ils étaient exposés à un risque accru d'anticoagulation excessive. On doit soupçonner une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine lorsqu'il est nécessaire d'administrer au patient des doses quotidiennes élevées de COUMADIN pour maintenir le temps de Quick/INR dans les limites d'un intervalle thérapeutique normal.

Il est préférable d'administrer avec prudence les médicaments dont les interactions avec les coumarines sont inconnues. Quand on amorce ou arrête le traitement par ces médicaments, il est conseillé de vérifier plus fréquemment le temps de Quick/INR. Les coumarines peuvent aussi influencer les effets d'autres médicaments. Les hypoglycémifiants (chlorpropamide et tolbutamide) et les anticonvulsivants (phénytoïne et phénobarbital) peuvent s'accumuler dans l'organisme, s'il y a interférence avec leur métabolisme ou leur excrétion.

L'administration concomitante de la warfarine et de la ticlopidine peut être associée à l'hépatite cholestatique.

Il faut surveiller étroitement les patients recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) afin de s'assurer qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'anticoagulant. En plus des interactions médicamenteuses précises pouvant altérer le temps de Quick, les AINS peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastroduodéal ou une perforation.

Les facteurs suivants, seuls ou combinés, peuvent ALLONGER le temps de Quick ou l'INR ou ÉLEVER le risque d'hémorragie :

FACTEURS ENDOGÈNES

cancer	hyperthyroïdie
carence en vitamine K	insuffisance cardiaque
collagénose avec manifestations vasculaires	maladies hépatiques : hépatite infectieuse, jaunisse
diarrhée	malnutrition
dyscrasie	stéatorrhée
hyperthermie	

FACTEURS EXOGÈNES

Les médicaments pouvant interagir avec COUMADIN sont indiqués ci-dessous par classe et individuellement.

Classes de médicaments

agents adrénérgiques, stimulants du SNC	antibiotiques (suite)	hyperglycémiant
agents cholélitholytiques	macrolides	hypnotiques*
agents destinés au traitement de l'alcoolisme	pénicillines, voie intraveineuse, à dose élevée	hypolipidémiant*
agents destinés au traitement des troubles gastro-intestinaux et de la colite ulcéreuse	quinolones (fluoroquinolones)	résines fixatrices des acides biliaires*
agents hémorrhéologiques	sulfamides à action prolongée	fibrates
agents hépatotoxiques	tétracyclines	inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase*
agents stimulant la motilité gastrique	anticoagulants	inhibiteurs de la 5-lipoxygénase
agents thrombolytiques	anticonvulsivants*	inhibiteurs de la monoamine-oxydase
agents thyroïdiens	antidépresseurs*	inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine
agents uricosuriques	antidiabétiques oraux, diurétiques oraux*	narcotiques (administration prolongée)
analgésiques	antifongiques, intravaginaux, voie générale*	préparations thyroïdiennes
anesthésiques par inhalation	antigoutteux	produits de médecine douce
antagonistes des récepteurs des leucotriènes	antihypertenseurs d'urgence	psychostimulants
antiacides et antiulcéreux*	anti-inflammatoires non stéroïdiens	pyrazolones
antiagrégants plaquettaires / effets antiplaquettaires	AINS non sélectifs	salicylates
antiandrogènes	inhibiteurs de la Cox-2	stéroïdes anabolisants (dérivés de la 17-alkyl-testostérone)
antiarythmiques*	antinéoplasiques*	vaccins
antibiotiques*	antipaludéens	vitamines*
aminosides oraux	antiparasitaires / antimicrobiens	
céphalosporines (voie parentérale)	antithyroïdiens*	
	antituberculeux*	
	bêta-bloquants	
	corticostéroïdes*	

Médicaments (interactions signalées)

AAS	érythromycine	oxymétholone
acétaminophène	ezoméprazole	pantoprazole
acide aminosalicilylique	ézétimibe	paroxétine
acide éthacrynique	fénofibrate	pénicilline G, voie intraveineuse
acide méfénamique	fénoprofène	pentoxifylline
acide nalidixique	fluconazole	phénylbutazone
activateur tissulaire du plasminogène (t-Pa)	fluorouracile	phénytoïne*
alcool*	fluoxétine	pipéracilline
allopurinol	flutamide	piroxicam
argatroban	fluvastatine	prednisone*
azithromycine	fluvoxamine	préparation thyroïdienne
bivalirudine	gatifloxacine	propafénone
capécitabine	géfitinib	propoxyphène
céfamandole	gemfibrozil	propranolol
céfazoline	glucagon	propylthio-uracile*
céfopérazone	halothane	quinidine
céfotétane	héparine	quinine
céfoxitine	ibuprofène	rabéprazole
ceftriaxone	ifosfamide	ranitidine*
célécoxib	indométhacine	rofécocib
chénodiol	itraconazole	sertraline
chloral hydrate*	kétoprofène	simvastatine
chloramphénicol	kétorolac	stanozolol
chlorhydrate d'amiodarone	lansoprazole	streptokinase
chlorhydrate de moricizine*	lépirudine	sulfaméthizole
chlorpropamide	lévamisole	sulfaméthoxazole
cholestyramine*	lévofloxacine	sulfinpyrazone
cimétidine	lévothyroxine	sulfisoxazole
ciprofloxacine	liothyronine	sulindac
cisapride	lovastatine	tamoxifène
clarithromycine	méthimazole*	tétracycline
clofibrate	méthyl dopa	ticarcilline
COUMADIN (surdosage)	méthylphénidate	ticlopidine
cyclophosphamide*	méthylsalicylate (onguent topique)	tolbutamide
danazol	métronidazole	tramadol
danshen (herbe chinoise)	miconazole (voies intravaginale, orale et générale*)	triméthoprime/sulfaméthoxazole
dextran	moxifloxacine	urokinase
dextrothroxine	naproxène	vaccin antigrippal
diazoxyde	néomycine	valproate
diclofénac	norfloxacine	vitamine E
dicoumarol	ofloxacine	zafirlukast
diflunisal	olsalazine	
disulfiram	oméprazole	
doxycycline	oxaprozine	

Aussi : autres médicaments agissant sur les éléments du sang qui peuvent modifier l'hémostase; carences alimentaires; vague de chaleur; mesures non fiables du temps de Quick

* On a signalé une augmentation ou une diminution du temps de Quick/INR.

Les facteurs suivants, seuls ou combinés, peuvent DIMINUER le temps de Quick/INR ou entraîner un risque accru d'épisodes thromboemboliques :

FACTEURS ENDOGÈNES

hyperlipémie
hypothyroïdie
œdème

résistance héréditaire aux coumarines
syndrome néphrotique

FACTEURS EXOGÈNES

Les médicaments pouvant interagir avec COUMADIN sont indiqués ci-dessous par classe et individuellement.

Classes de médicaments

agents contre l'acidité gastrique et l'ulcère gastroduodénal*	anxiolytiques	inhibiteurs des corticostéroïdes
antiacides	contraceptifs oraux, contenant des œstrogènes	modulateurs spécifiques des récepteurs d'œstrogènes neuroleptiques
antiarythmiques*	corticostéroïdes*	produits de médecine douce
antibiotiques*	diurétiques*	suppléments nutritionnels entéraux
anticonvulsivants*	hypnotiques*	vitamines*
antidépresseurs*	hypolipidémiant	
antifongiques, voie générale*	résines fixatrices des acides biliaires*	
antihistaminiques	inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase*	
antinéoplasiques*	immunosuppresseurs	
antithyroïdiens*		
antituberculeux*		

Médicaments (interactions signalées)

alcool*	cortisone	phénobarbital
aminoglutéthimide	COUMADIN, dose insuffisante	phénytoïne*
amobarbital	cyclophosphamide*	prednisone*
atorvastatine	dicloxacilline	primidone
azathioprine butobarbital	ethchlorvynol	propylthio-uracile*
butalbital carbamazépine	glutéthimide	raloxifène
chloral hydrate*	griséofulvine	ranitidine*
chlordiazépoxyde	halopéridol	rifampine
chlorhydrate de moricizine*	méprobamate	sécobarbital
chlorthalidone	6-mercaptopurine	spironolactone
cholestyramine*	méthimazole*	sucrafate
corticotropine	nafcilline	trazodone
	paraldéhyde	vitamine C (dose élevée)
	pentobarbital	vitamine K

aussi : alimentation riche en vitamine K, mesures non fiables du temps de Quick

* On a signalé un allongement ou un raccourcissement du temps de Quick/INR.

Préparations à base de produits de médecine douce (incluant plantes et herbes médicinales)

On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on utilise en concomitance des préparations à base de produits de médecine douce et COUMADIN. Il existe peu d'études appropriées, bien contrôlées, évaluant le risque d'interactions métaboliques ou pharmacologiques, ou les deux, entre les produits de médecine douce et COUMADIN. Puisqu'il n'y a pas de normes de fabrication de produits de médecine douce, la quantité d'ingrédients actifs peut varier d'une préparation à une autre, ce qui pourrait compliquer davantage l'évaluation des interactions et des effets possibles sur les anticoagulants. Il est de mise de surveiller la réponse du patient en vérifiant le temps de Quick/INR à l'amorce ou à l'arrêt de la prise de médicaments à base de produits de médecine douce.

On a observé que les produits de médecine douce suivants altéraient le traitement par COUMADIN :

- Les bromélines, le danshen, le dong quai (*Angelica sinensis*), l'ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et les produits à base de canneberges sont associés le plus souvent à une INTENSIFICATION des effets de COUMADIN. Les effets du ginseng peuvent toutefois être variables (effet accru ou amoindri de COUMADIN). Il faut éviter cette association ou assurer une surveillance plus étroite.
- Le coenzyme Q₁₀ (ubiquinone) et le millepertuis sont associés le plus souvent à une DIMINUTION des effets de COUMADIN.

Certains produits de médecine douce peuvent entraîner des saignements lorsqu'ils sont pris seuls (par exemple, l'ail et le *Ginkgo biloba*) et peuvent être dotés de propriétés anticoagulantes, antiplaquettaires et (ou) fibrinolytiques. Ces effets pourraient s'ajouter aux effets anticoagulants de COUMADIN. De même, certains produits de médecine douce peuvent être dotés de propriétés coagulantes, lorsqu'ils sont pris seuls, ou peuvent diminuer les effets de COUMADIN.

Certains produits de médecine douce pouvant altérer la coagulation sont énumérés ci-dessous à titre de renseignement. Toutefois, on ne doit pas considérer cette liste comme exhaustive. De nombreux produits de médecine douce possèdent plusieurs noms communs et scientifiques.

Produits de médecine douce renfermant des coumarines pouvant exercer des effets anticoagulants :

aigre-moine^c (*Agrimonia eupatoria*)

anis (*Pimpinella anisum*)

arnica

ase fétide (*Asafetida*)

aspérule odorante (*Galii odorati herba*)

boldo (*Peumus boldo*) buchu (*Barosma boldo*)

camomille - allemande et romaine (*Anthemis nobilis*)

cannelle^c

carotte sauvage (*Daucus carota*)

céleri (*Apium graveolens*)

Dong Quai (*Angelica sinensis*)

fenugrec (*Trigonella foenumgræcum*)

fève tonka (*Dipteryx odorata*)

fleur de la Passion (*Passiflora edulis*)

frêne épineux (*Zanthoxylum americanum*)

grande ortie (*Urtica dioica*)

laitue sauvage (*Lactuca virosa*)

luzerne (*Medicago sativa*)

marronnier d'Inde (*Æsculus hippocastanum*)

mélilot (*Melilotus officinalis*)

ményanthe^a (*Menyanthis folium*)

persil (*Carum petroselinum*)

piment (*Capsicum*)

pissenlit^c (*Taraxacum officinale*)

quassia (*Amara*)

raifort (*Cochleria armoracia*)

réglisse^c (*Glycyrrhiza glabra*)

spirée blanche^a (*Spiræa ulmaria*)

trèfle des prés (*Trifolium pratense*)

Produits de médecine douce divers dotés de propriétés anticoagulantes :

fucus fourchu (*Fucus vesiculosus*)

pau d'arco (*Tabebuia avellanedæ*)

Produits de médecine douce renfermant des salicylates ou présentant des propriétés antiplaquettaires :

aigremoine^c

ail^d (*Tremuloides*)

cannelle^c

chrysanthème-matricaire (*Chrysanthemum parthenum*)

cimicaire (*Cimicifuga racemosa*)

clou de girofle (*Eugenia caryophyllus*)

gel d'aloès

gingembre

Ginkgo biloba

ginseng (*Panax*)^d

ményanthe^a

oignon^d (*Allium cepa*)

peuplier (*Populi gemma*)

pissenlit^c

policosanol

polygala de Virginie (*Polygala*)

réglisse^c

salsepareille allemande (*Corex arenaria*)

saule (*Salix nigra*)

spirée blanche^a

tamarinier (*Tamarindus indica*)

thé des bois (*Gaultheria procumbens*)

tremble (*Populus tremuloides*)

viorne à feuilles de prunier (*Viburnum prunifolium*)

Produits de médecine douce dotés de propriétés fibrinolytiques

ail^d

bromélines (*Bormelainaum*)

ginseng (*Panax*)^d

nicotinate d'inositol

oignon^d

piment^b

Produits de médecine douce dotés de propriétés coagulantes :

achillée mille-feuille (*Achillea millefolium*)

gui de chêne (*Viscum album*)

hydraste du Canada (*Chrysanthemum*)

^a. Contient de la coumarine et du salicylate.

^b. Contient de la coumarine et a des propriétés fibrinolytiques.

^c. Contient de la coumarine et a des propriétés antiplaquettaires.

^d A des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

Considérations sur le risque accru d'hémorragie

Étant donné l'intervalle thérapeutique étroit de COUMADIN, il faut redoubler de prudence lorsqu'on administre la warfarine sodique à certains patients. Les facteurs de risque d'hémorragie signalés comprennent : forte intensité de l'anticoagulation (INR > 4,0), âge de plus de 65 ans, INR très variables, antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, hypertension, maladie cérébrovasculaire, cardiopathie grave, anémie, tumeur maligne, traumatisme, insuffisance rénale, médicaments concomitants (voir **PRÉCAUTIONS**), et longue durée du traitement par la warfarine. En présence de facteurs de risque d'hémorragie et de certaines variantes génétiques du CYP 2C9 et du gène *VKORC1*, il pourrait être nécessaire de surveiller plus étroitement l'INR et d'administrer des doses plus faibles de warfarine (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Métabolisme** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les hémorragies risquent davantage de survenir pendant la période initiale du traitement et aux

doses plus élevées (entraînant un INR plus élevé) de COUMADIN.

L'administration simultanée de médicaments par voie intramusculaire (i.m.) devrait se faire dans les bras où il est plus facile d'exercer une compression manuelle, de déceler tout signe de saignement et d'utiliser des bandages compressifs.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre COUMADIN (ou de la warfarine) en concomitance avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), y compris l'aspirine, afin de s'assurer qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'anticoagulant. En plus des interactions médicamenteuses précises pouvant altérer le temps de Quick/INR, les AINS, y compris l'aspirine, peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastro-duodéal ou une perforation.

Utilisation chez les personnes âgées et les patients débilés

Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse du temps de Quick/INR plus marquée que prévue aux effets anticoagulants de la warfarine (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées). COUMADIN est contre-indiqué chez les patients atteints de sénilité qui sont laissés sans supervision. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre la warfarine sodique à des personnes âgées ou à des patients débilés en présence d'un risque accru d'hémorragie en raison de leur état de santé ou de toute autre situation. Il est recommandé d'administrer aux personnes âgées de faibles doses initiales et d'entretien de COUMADIN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Grossesse

Voir CONTRE-INDICATIONS.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies lors d'études cliniques contrôlées à répartition aléatoire. Cependant, l'usage de **COUMADIN** chez les enfants a été documenté dans la prévention et le traitement des épisodes thromboemboliques. On a signalé que, chez les enfants, il est difficile d'obtenir et de maintenir un temps de Quick/INR s'inscrivant dans un intervalle thérapeutique normal. Des mesures plus fréquentes du temps de Quick/INR sont recommandées étant donné qu'il peut être nécessaire de modifier la dose de warfarine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables possibles associées à **COUMADIN** (warfarine sodique) incluent :

- L'hémorragie d'issue fatale ou non fatale de tout tissu ou organe causée par l'effet anticoagulant. Les signes, les symptômes et la gravité varient selon le siège et l'importance du saignement. Les complications hémorragiques peuvent se présenter sous forme de paralysie, de paresthésie, de céphalées, de douleur à la poitrine, à l'abdomen, aux articulations, aux muscles ou d'autres types de douleur, d'étourdissements, d'essoufflement, de dysphagie ou de difficultés respiratoires, d'œdème inexplicable, de faiblesse, d'hypotension ou de choc inexplicable. Par conséquent, il faudrait prendre en considération le risque d'hémorragie lors de l'évaluation de tout patient ayant reçu des anticoagulants et présentant des symptômes ne donnant pas lieu à un diagnostic clair. Un saignement qui se produit au cours d'une anticoagulothérapie n'est pas toujours relié au temps de Quick/INR (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

- L'hémorragie survenant lorsque le temps de Quick/INR se situe dans la limite de l'intervalle thérapeutique dicte une exploration diagnostique, étant donné qu'elle peut être l'indice d'une lésion dont on n'avait pas encore soupçonné la présence, p. ex. une tumeur, un ulcère, etc.
- La nécrose de la peau et d'autres tissus (voir MISES EN GARDE).
- Les réactions indésirables rarement signalées comprennent :
 - Organisme entier* : les réactions d'hypersensibilité ou réactions allergiques, les douleurs, l'œdème, l'asthénie, la fièvre, les céphalées, la fatigue, la léthargie, les malaises, l'anémie et la pâleur.
 - Système nerveux central et périphérique* : les étourdissements, l'intolérance au froid, le coma, la perte de connaissance, la syncope et la paresthésie, y compris la sensation de froid et les frissons.
 - Appareil digestif* : les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales, y compris les crampes, les flatulences ou le ballonnement et les vomissements.
 - Foie et voies biliaires* : l'élévation des enzymes hépatiques, l'hépatite, la jaunisse et les lésions cholestatiques hépatiques.
 - Peau et phanères* : l'alopecie, le rash, le prurit, l'urticaire, la dermatite, y compris les éruptions bulleuses.
 - Système vasculaire, extracardiaque* : l'angor, les douleurs thoraciques, les microembolies généralisées de cholestérol, le « syndrome des orteils pourpres » et les vasculites.
 - Sens* : la dysgueusie.

On a signalé de rares cas de calcification trachéale ou trachéo-bronchique lors du traitement prolongé par la warfarine. La signification clinique de cet effet est inconnue.

Le priapisme a été associé à l'administration d'anticoagulants; toutefois, la relation de cause à effet n'a pas été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les saignements anormaux francs ou soupçonnés (sang dans les selles ou l'urine, hématurie, écoulements menstruels excessifs, méléna, pétéchies, contusions excessives ou suintement persistant des blessures superficielles) sont des signes précoces que le traitement anticoagulant dépasse un seuil sûr et satisfaisant.

Traitement

On peut maîtriser un effet anticoagulant excessif, avec ou sans saignement, en interrompant le traitement par **COUMADIN** (warfarine sodique) et en administrant de la vitamine K₁, au besoin, par voie orale ou parentérale. (Veuillez lire attentivement les recommandations accompagnant les préparations de vitamine K₁ avant de les utiliser).

Dans ce cas, la prise de vitamine K₁ diminue la réponse au traitement subséquent par **COUMADIN**. Il est donc possible que les patients présentent le même état thrombotique qu'avant le traitement à la suite de l'inversion rapide du temps de Quick prolongé. La reprise du traitement par la warfarine annule l'effet de la vitamine K₁ et l'obtention d'un temps de Quick thérapeutique est encore possible par une adaptation précise de la dose. Lorsqu'une action anticoagulante rapide est nécessaire, l'héparine peut représenter un traitement initial plus approprié.

Si un saignement mineur se transforme en hémorragie, il faut administrer de 5 à 25 mg (rarement jusqu'à 50 mg) de vitamine K₁ par voie parentérale. Dans les situations d'urgence où l'hémorragie est grave, l'administration de 200 à 500 mL de sang entier ou de plasma frais congelé, ou encore d'une préparation commerciale du complexe du facteur IX, peut normaliser la concentration des facteurs de coagulation.

L'utilisation de ces produits sanguins est associée à un risque d'hépatite et d'autres maladies virales; le complexe du facteur IX est aussi relié à un risque accru de thrombose. Ces préparations ne devraient donc être utilisées que lors d'épisodes de saignements exceptionnels ou menaçants pour la vie, causés par une surdose de **COUMADIN**.

Les préparations purifiées de facteur IX ne devraient pas être administrées, car elles ne peuvent augmenter les concentrations de prothrombine, de facteur VII et de facteur X, qui sont abaissées tout comme les concentrations de facteur IX lors du traitement par **COUMADIN**. Si une perte importante de sang se produit, on peut aussi administrer un culot globulaire. Il faut surveiller de près les perfusions sanguines ou plasmatiques afin d'éviter de déclencher un œdème pulmonaire chez les patients âgés ou chez ceux souffrant d'une cardiopathie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration et la posologie de **COUMADIN** (warfarine sodique) doivent être adaptées à la réponse de chaque patient. La posologie doit être adaptée en fonction du temps de Quick/INR. La mesure des effets de la warfarine sur le temps de Quick peut varier considérablement selon la sensibilité des différents réactifs de thromboplastine.

Les premières études cliniques portant sur les anticoagulants oraux, ayant servi à émettre les recommandations posologiques de 1,5 à 2,5 fois le temps de Quick témoin, ont utilisé une thromboplastine sensible extraite du cerveau humain. Comme les thromboplastines moins sensibles extraites du cerveau de lapin sont couramment utilisées pour déterminer le temps de Quick, il faut effectuer une adaptation afin que l'intervalle de temps de Quick recherché reflète cette sensibilité moindre.

Les meilleures données cliniques dont on dispose appuient les recommandations posologiques suivantes pour COUMADIN

Thromboembolie veineuse (y compris thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP])

On recommande généralement un traitement de trois mois par la warfarine chez les patients qui présentent un premier épisode de TVP ou une EP secondaire à un facteur de risque transitoire (réversible). Un traitement par la warfarine d'au moins 6 à 12 mois est généralement recommandé chez les patients présentant un premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique. On suggère un traitement de durée indéfinie par la warfarine chez les patients qui ont présenté deux épisodes ou plus de TVP ou d'EP documentés. Pour les patients présentant des facteurs de risque précis (p. ex. présence documentées d'anticorps antiphospholipides), se reporter aux lignes directrices de traitement en vigueur pour la durée de traitement recommandée. La dose de warfarine doit être adaptée pour maintenir un INR cible de 2,5 (INR de 2,0 à 3,0) pour les traitements de toute durée.

Fibrillation auriculaire

Cinq études cliniques récentes ont évalué les effets de la warfarine chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire. Les résultats de ces études ont révélé que la warfarine réduisait de façon similaire le nombre d'épisodes de thromboembolie, y compris les accidents vasculaires cérébraux, que l'INR soit modérément élevé (2,0 à 4,5) ou bas (1,4 à 3,0). On a observé une réduction marquée des saignements mineurs lorsque l'INR était faible. On n'a mené aucune étude adéquate et bien contrôlée dans les populations présentant une fibrillation auriculaire et une cardiopathie valvulaire. Bien qu'on ait administré la warfarine à un grand éventail de doses lors des études cliniques, une étude plus récente semble indiquer que, dans les cas de fibrillation auriculaire, l'anticoagulothérapie administrée en prophylaxie est efficace lorsque l'INR se situe entre 2,0 et 3,0. Cette étude montre également que le risque d'AVC thromboembolique peut augmenter de façon marquée en présence d'un INR inférieur à 2,0. L'INR ne doit pas être supérieur à 4,0 si l'on veut réduire le risque d'hémorragies dues aux anticoagulants.

Des données analogues issues d'études cliniques menées chez des patients présentant une fibrillation auriculaire valvulaire ne sont pas disponibles. Les études effectuées chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire corroborent les recommandations par rapport à l'utilisation d'un INR de 2,0 à 3,0 pour un traitement de longue durée par la warfarine chez les patients appropriés souffrant de fibrillation auriculaire. Dans les cas où le risque de thromboembolie est élevé, comme chez les patients souffrant d'embolie systémique récurrente, un INR plus élevé peut être nécessaire. Un INR supérieur à 4,0 ne semble pas offrir d'avantages thérapeutiques additionnels chez la plupart des patients et est associé à un risque de saignement plus élevé. Chez les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire et qui subissent une cardioversion élective, il faut amorcer l'anticoagulothérapie trois semaines avant la cardioversion et la maintenir jusqu'à ce que le rythme sinusal demeure normal pendant quatre semaines.

Une anticoagulothérapie orale est recommandée chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire persistante ou paroxysmale sans cardiopathie valvulaire mais présentant un risque élevé d'AVC embolique, c.-à-d. présentant une des caractéristiques suivantes : antécédents d'AVC ischémique, d'accès ischémique transitoire ou d'embolie systémique; patients âgés de > 75 ans; dysfonctionnement systolique du ventricule gauche modéré ou grave ou insuffisance cardiaque, antécédents d'hypertension ou de diabète de type 2. Chez les patients présentant un risque moindre, un traitement individualisé s'impose. Une anticoagulothérapie est recommandée chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et de cardiopathie valvulaire et plus particulièrement de sténose mitrale. Une anticoagulothérapie s'impose chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou ayant des valvules prothétiques. L'INR cible sera généralement plus élevé, et l'aspirine sera ou non ajoutée, en fonction des facteurs de risque reliés à la valvule prothétique ou propres au patient.

Après un infarctus du myocarde

Le traitement antithrombotique reposera sur l'aspirine seule pour la plupart des patients ayant subi un infarctus du myocarde et ne présentant pas un risque élevé. Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu ayant subi une revascularisation par intervention coronarienne percutanée (ICP), le clopidogrel est généralement ajouté. Chez les patients présentant un risque élevé d'infarctus du myocarde (IM), y compris ceux qui ont déjà présenté un IM étendu, une insuffisance cardiaque grave, un thrombus intracardiaque visible à l'échographie, ou qui ont déjà subi des complications thromboemboliques, on doit envisager, après l'infarctus du myocarde, un traitement de trois mois par la warfarine d'intensité modérée (INR de 2,0 à 3,0), associée à l'aspirine à faible dose (100 mg/jour).

Épreuves de laboratoire

Le temps de Quick doit être mesuré quotidiennement après l'administration de la dose initiale jusqu'à ce que les résultats de l'INR se stabilisent et se situent dans l'intervalle thérapeutique. Par la suite, il faut mesurer l'INR à une fréquence établie en fonction du jugement du médecin en ce qui concerne la fiabilité du patient et de la réponse à COUMADIN de sorte à maintenir les taux à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique. Des intervalles acceptables de mesure de l'INR sont normalement de une à quatre semaines, une fois le dosage stable déterminé.

Pour assurer une bonne maîtrise, il est recommandé d'effectuer des mesures additionnelles du temps de Quick lorsque d'autres préparations de warfarine sont interchangées avec des comprimés de warfarine sodique et lorsque tout autre médicament est administré, abandonné, ou pris de façon irrégulière (voir PRÉCAUTIONS). L'innocuité et l'efficacité du traitement par la warfarine peuvent être améliorées en rehaussant la qualité des épreuves de laboratoire. Des rapports indiquent que dans le cadre d'une surveillance usuelle, l'intervalle thérapeutique n'a été obtenu que de 33 à 64 % du temps chez les patients. Le temps passé à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique est beaucoup plus long (56 % à 93 %) chez les patients dont la prise en charge se fait dans des cliniques d'anticoagulothérapie.

Lorsqu'on change de préparation de warfarine, il est particulièrement important de vérifier l'INR. En effet, dès que l'INR se trouve hors de l'intervalle thérapeutique, de sérieuses répercussions cliniques peuvent survenir : un manque d'efficacité menant à un AVC thromboembolique ou à un infarctus du myocarde si les valeurs d'INR sont faibles, et à l'hémorragie intracrânienne, si elles sont élevées.

Dose initiale

La dose de **COUMADIN** doit être adaptée selon la sensibilité de chaque patient au médicament, laquelle est déterminée par le temps de Quick /INR. L'administration d'une dose initiale élevée n'est pas recommandée, en raison du risque accru d'hémorragie et d'autres complications. De plus, une telle dose n'offre pas une protection plus rapide contre la formation de thrombus. On recommande d'amorcer le traitement par **COUMADIN** à une dose de 2 à 5 mg par jour en l'adaptant selon les résultats de la détermination du temps de Quick/INR. L'administration de faibles doses initiales est recommandée chez les patients portant certaines variantes génétiques des enzymes CYP 2C9 et VKORC1 ainsi que chez les patients âgés ou débilisés et chez ceux qui sont susceptibles de présenter des réponses temps de Quick/INR à COUMADIN plus importantes que prévues. L'administration de plus faibles doses de départ et d'entretien de **COUMADIN** pourrait être de mise chez les patients âgés ou chez ceux d'origine asiatique (voir PRÉCAUTIONS).

Dose d'entretien

Pour la plupart des patients, une dose quotidienne de 2 à 10 mg est satisfaisante. L'adaptation posologique est facile grâce aux comprimés sécables en deux. Il faudrait modifier la dose ainsi que l'intervalle posologique en fonction de la réponse obtenue (temps de Quick).

Durée du traitement

La durée du traitement doit être adaptée aux besoins de chaque patient. En général, le traitement aux anticoagulants devrait se poursuivre jusqu'à ce que le risque de thrombose et d'embolie soit écarté.

Dose omise

L'effet anticoagulant de **COUMADIN** persiste au-delà de 24 heures. Si le patient oublie de prendre une dose de **COUMADIN** au moment prévu, il devrait la prendre dès que possible le même jour. Le patient ne devrait pas doubler la dose quotidienne pour compenser, mais plutôt consulter son médecin.

Voie d'administration intraveineuse

COUMADIN pour injection offre une voie d'administration de rechange aux patients qui ne peuvent recevoir de médicaments par voie orale. Les doses i.v. doivent être les mêmes que celles que recevrait le patient par voie orale. **COUMADIN** pour injection doit être administré par injection lente en bolus en 1 à 2 minutes dans une veine périphérique. L'administration intramusculaire n'est pas recommandée. Le flacon doit être reconstitué avec 2,7 mL d'eau stérile pour injection. Il faut s'assurer, juste avant l'emploi, que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. Ne pas injecter si la solution contient des particules ou a changé de couleur. Après la reconstitution, COUMADIN pour injection est stable chimiquement et physiquement pendant quatre heures à la température ambiante. Il ne contient aucun agent antimicrobien. Par conséquent, des précautions doivent être prises pour assurer la stérilité de la solution reconstituée. L'usage multiple du flacon n'est pas recommandé et toute solution inutilisée doit être jetée.

Traitement au moment d'une intervention dentaire ou chirurgicale

La prise en charge des patients qui subissent des interventions dentaires ou chirurgicales nécessite une communication étroite entre le médecin traitant et le chirurgien ou le dentiste. Il est recommandé de mesurer le temps de Quick/INR immédiatement avant l'intervention. Chez les patients subissant des interventions effractives mineures qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celles-ci, l'adaptation de la dose de **COUMADIN** de façon à maintenir le temps de Quick/INR à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique devrait permettre le maintien du traitement anticoagulant en toute sécurité. Le champ opératoire devrait être suffisamment limité et accessible pour effectuer les interventions permettant l'hémostase. Dans ces conditions, les interventions dentaires et chirurgicales peuvent être effectuées sans risque indu d'hémorragie. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par **COUMADIN**. Il faudrait évaluer soigneusement les risques et les avantages de l'interruption du traitement par **COUMADIN**, même pendant une courte période.

Passage de l'héparine à COUMADIN

Étant donné que l'effet anticoagulant de **COUMADIN** ne se manifeste qu'après un certain temps, on préfère utiliser l'héparine en premier lieu, car elle agit plus rapidement. Le passage à **COUMADIN** peut s'amorcer en même temps que le traitement à l'héparine ou de 3 à 6 jours plus tard. Pour assurer une anticoagulation continue, il est conseillé de poursuivre le traitement à l'héparine à la pleine dose et d'administrer **COUMADIN** en concomitance pendant 4 à 5 jours, jusqu'à ce que l'on ait obtenu la réponse thérapeutique voulue, mesurée par le temps de Quick/INR. Lorsque le temps de Quick/INR recherché ou l'activité prothrombinique désirée sont atteints sous **COUMADIN**, le traitement à l'héparine peut être abandonné.

COUMADIN peut entraîner un allongement du temps de céphaline activée, même en l'absence d'héparine. Au début d'un traitement par **COUMADIN**, l'interaction avec l'effet anticoagulant de l'héparine n'a que peu de signification sur le plan clinique.

Comme l'héparine peut modifier le temps de Quick, on doit effectuer des prélèvements sanguins chez les patients recevant simultanément l'héparine et **COUMADIN** afin de mesurer le temps de Quick/INR, et ce, au moins :

- 5 heures après la dernière dose d'héparine administrée par bolus intraveineux, ou
- 4 heures après l'interruption de la perfusion continue d'héparine, ou
- 24 heures après la dernière injection sous-cutanée d'héparine.

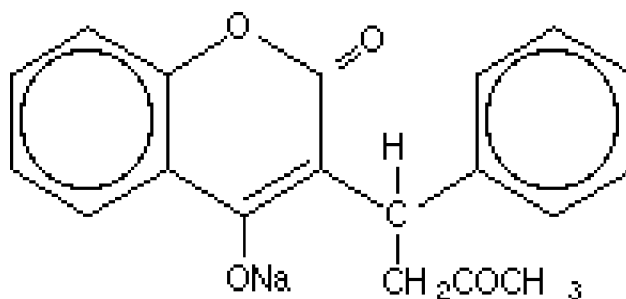
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun : warfarine sodique, USP (forme cristallisée)

Nom chimique : sel sodique de 3-(alpha-acétonyl-benzyl)-4-hydroxycoumarine

Structure :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{15}NaO_4$

Poids moléculaire : 330,31

Description : COUMADIN (warfarine sodique sous forme cristallisée, USP), un anticoagulant dépendant de la vitamine K, est, sur le plan chimique, du clathrate d'isopropanol de warfarine sodique sous forme cristallisée. La warfarine est un dérivé coumarinique et provient d'un mélange racémique de deux isomères optiques du sel de sodium. La cristallisation de la warfarine sodique élimine presque toute trace d'impuretés présentes dans la warfarine sodique amorphe, ce qui permet la création d'un produit cristallisé des plus purs. La warfarine sodique se présente sous forme de poudre cristallisée blanche et inodore, qui change de couleur lorsqu'elle est exposée à la lumière et dont le goût est légèrement amer. Elle est très soluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et très légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther. En solution (à 1 pour 100), son pH se situe entre 7,2 et 8,3. Son point de fusion se situe entre 157 °C et 167 °C, l'écart ne devant pas dépasser 4 °C. Son pKa est de 5,05.

Composition

Les comprimés de COUMADIN (warfarine sodique) contiennent les ingrédients suivants : stéarate de magnésium, lactose anhydre, amidon de tapioca pré-gélatinisé, colorant (variant selon la teneur du comprimé).

1,0 mg :	rouge D&C n° 6, pigment laque de baryum
2,0 mg :	bleu FD&C n° 2, pigment laque d'aluminium et rouge FD&C n° 40, pigment laque d'aluminium
2,5 mg :	bleu FD&C n° 1, pigment laque d'aluminium et jaune D&C n° 10, pigment laque d'aluminium
3,0 mg :	jaune FD&C n° 6, pigment laque d'aluminium, bleu FD&C n° 2, pigment laque d'aluminium et rouge FD&C n° 40, pigment laque d'aluminium
4,0 mg :	bleu FD&C n° 1, pigment laque d'aluminium
5,0 mg :	jaune FD&C n° 6, pigment laque d'aluminium
6,0 mg :	jaune FD&C n° 6, pigment laque d'aluminium et bleu FD&C n° 1, pigment laque d'aluminium
10,0 mg :	sans colorant

Chaque fiole de COUMADIN pour injection contient ce qui suit :

warfarine sodique	5,4 mg
phosphate disodique heptahydraté	13,4 mg
phosphate monobasique de sodium monohydraté	0,524 mg
chlorure de sodium	0,27 mg
mannitol	102,6 mg
ajout d'hydroxyde de sodium, au besoin, pour ajuster le pH (8,1 à 8,3)	

Stabilité et conservation

Comprimés

Protéger de la lumière. Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Délivrer dans un contenant hermétique opaque conforme aux directives de l'USP.

Injection

Protéger de la lumière. Conserver dans l'emballage de carton jusqu'au moment de l'utilisation du contenu et à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C). Après la reconstitution, conserver à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C) et utiliser dans les 4 heures. Ne pas réfrigérer.

Solutions reconstituées

Offertes pour usage intraveineux seulement. Administration intramusculaire non recommandée. Reconstituer avec 2,7 mL d'eau stérile pour injection pour obtenir 2 mg/mL. Après la reconstitution, conserver à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C) et utiliser dans les 4 heures. Ne pas réfrigérer. Jeter toute solution inutilisée. Inspecter visuellement la solution reconstituée à la recherche d'un changement de couleur, de particules et de fuite avant de l'administrer.

PRÉSENTATION

Les comprimés de COUMADIN (warfarine sodique) comportent une rainure simple et se présentent comme suit :

Dose	Inscription sur un côté	Couleur
1,0 mg	COUMADIN 1	Rose
2,0 mg	COUMADIN 2	Lavande
2,5 mg	COUMADIN 2 ½	Vert
3,0 mg	COUMADIN 3	Beige
4,0 mg	COUMADIN 4	Bleu
5,0 mg	COUMADIN 5	Pêche
6,0 mg	COUMADIN 6	Bleu sarcelle
10,0 mg	COUMADIN 10	Blanc (sans colorant)

COUMADIN à 1, à 2, à 2,5 et à 5 mg est offert en flacons de 100, de 250 et de 1 000. Les comprimés de 3 et de 4 mg sont vendus en flacons de 100 et de 250 et ceux de 6 et de 10 mg, en flacons de 100. Les comprimés à 1, à 2, à 2,5, à 3 et 5 mg sont aussi offerts en plaquettes alvéolées de 100 unités.

Injection

COUMADIN pour injection est réservé à un usage intraveineux. Administration intramusculaire non recommandée. COUMADIN pour injection est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile. Une fois reconstitué avec 2,7 mL d'eau stérile, on obtient 2 mg/mL. Contenu net, 5,4 mg de poudre lyophilisée. Offert en emballages de 6 fioles à usage unique.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Nous vous invitons à lire le présent feuillet avant de commencer à prendre **COUMADIN** (warfarine sodique). Chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez le feuillet d'information qui accompagne votre médicament au cas où des changements auraient été apportés. Le feuillet ne remplace pas les conseils du professionnel de la santé (médecin, infirmière ou pharmacien). Vous devriez discuter de **COUMADIN** avec un professionnel de la santé avant de commencer à prendre votre médicament et à chaque rendez-vous.

1. Qu'est-ce que COUMADIN?

- **COUMADIN** est un anticoagulant. « Anti » signifie contre et « coagulant » fait référence à la coagulation du sang. Un anticoagulant permet de réduire la formation de caillots dans le sang.
- **COUMADIN** est un médicament dont l'index thérapeutique est étroit, ce qui signifie que l'écart est mince entre une dose trop forte et une dose trop faible. Une dose trop forte peut causer des saignements abondants et une dose trop faible peut entraîner la formation d'un caillot dangereux.

2. Quel est le mode d'action de COUMADIN?

- **COUMADIN** empêche en partie la réutilisation de la vitamine K dans le foie. La vitamine K est nécessaire à la fabrication des facteurs de coagulation qui favorisent la coagulation du sang et préviennent les saignements. La vitamine K est naturellement présente dans les aliments comme les légumes feuillus ainsi que dans certaines huiles végétales.
- **COUMADIN** commence à réduire la formation de caillots dans les 24 heures qui suivent sa prise. Son plein effet anticoagulant peut ne se manifester que de 72 à 96 heures après le début du traitement. Les effets anticoagulants d'une seule dose de **COUMADIN** durent de deux à cinq jours, mais il est important que vous preniez votre dose tous les jours.

3. Quels renseignements dois-je communiquer au professionnel de la santé avant de prendre COUMADIN?

Informez le professionnel de la santé de tout état de santé vous concernant, y compris si vous :

- avez des troubles de saignement;
- tombez souvent;
- avez des troubles hépatiques ou rénaux;
- souffrez d'hypertension;
- avez des troubles cardiaques que l'on appelle insuffisance cardiaque;
- êtes atteint de diabète;
- consommez de l'alcool ou en abusez. L'alcool peut avoir des répercussions sur la dose de **COUMADIN** et doit être évité;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez. **COUMADIN** peut augmenter les saignements chez votre bébé. Demandez à votre médecin des conseils sur la meilleure façon de nourrir votre enfant. Si vous choisissez d'allaiter pendant que vous prenez **COUMADIN**, les troubles de saignements devront faire l'objet d'une étroite surveillance chez vous et votre bébé.

Informez le professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris

les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. Voir « Quelles précautions devrais-je prendre pendant le traitement par **COUMADIN**? »

4. Que devrais-je savoir avant de prendre **COUMADIN**?

- Comme tous les médicaments sur ordonnance, **COUMADIN** peut causer des effets secondaires. L'effet secondaire le plus fréquent de **COUMADIN** est l'hémorragie, qui peut être grave et mettre la vie en danger. Cependant, le risque d'une hémorragie grave est faible lorsque l'effet de **COUMADIN** se situe dans l'intervalle thérapeutique correspondant à votre état de santé. Prévenez immédiatement un professionnel de la santé dès qu'un saignement inhabituel ou que des signes ou des symptômes d'hémorragie se manifestent (voir « Quels sont les effets secondaires possibles de **COUMADIN** »).
- Ne prenez pas **COUMADIN** si vous êtes enceinte. Utilisez une méthode de contraception efficace tant et aussi longtemps que vous prenez **COUMADIN**.
- La dose de **COUMADIN** peut varier en fonction du patient. Par exemple, les patients plus âgés (60 ans ou plus) répondent de façon plus marquée à **COUMADIN**; par conséquent, il peut être nécessaire de diminuer la dose chez les personnes âgées. Le médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux. Cette dose pourrait être modifiée ultérieurement.
- Avant que la dose de **COUMADIN** dont vous avez besoin soit établie, un professionnel de la santé prélèvera un petit échantillon de votre sang afin de déterminer le temps de Quick, ou temps de prothrombine. Le temps de Quick est souvent exprimé sous forme d'INR (rapport international normalisé), une méthode standard servant à exprimer le temps de Quick.
 - La détermination du temps de Quick/INR est très importante puisqu'elle permet au médecin de connaître la vitesse à laquelle votre sang coagule et d'évaluer si votre dose de **COUMADIN** doit changer.
 - Lorsque vous commencerez à prendre **COUMADIN**, il se peut que vous deviez vous soumettre à des tests de détermination du temps de Quick/INR tous les jours pendant quelques jours, puis peut-être une fois par semaine, par la suite. **La mesure du temps de Quick/INR et les visites à intervalles réguliers chez le médecin sont très importantes pour que le traitement par **COUMADIN** soit efficace.** La détermination du temps de Quick/INR doit être effectuée à intervalles réguliers (par exemple, une fois par mois) tout au long de votre traitement, afin que le temps de Quick/INR se situe dans l'intervalle qui convient le mieux à votre état. N'hésitez pas à parler au médecin de l'intervalle thérapeutique le plus approprié pour vous.
- Vous devez suivre un régime alimentaire normal incluant un apport équilibré et constant en légumes feuillus, riches en vitamine K, car la quantité de vitamine K que l'on trouve dans votre alimentation quotidienne peut influencer votre traitement par **COUMADIN**.
- Signalez au médecin tout symptôme que vous pourriez avoir : vomissements, selles molles ou liquides (diarrhée), infection ou fièvre, par exemple.
- Appelez sans délai un professionnel de la santé si vous faites une chute ou vous blessez, plus particulièrement s'il s'agit d'un coup à la tête. Il est possible que vous deviez être examiné par un professionnel de la santé.
- Indiquez à toute personne qui vous prodigue des soins médicaux ou dentaires que vous prenez **COUMADIN**.
- Informez le professionnel de la santé si vous devez subir une chirurgie, des interventions médicales ou dentaires. Il est possible que **COUMADIN** doive être interrompu pendant

une courte période ou que la dose doit être adaptée.

- Ayez toujours sur vous une pièce d'identité indiquant que vous prenez **COUMADIN**.

5. Comment devrais-je prendre COUMADIN?

- Prenez **COUMADIN** tel qu'il vous a été prescrit par votre médecin, à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre **COUMADIN** avec ou sans aliments. Votre dose peut être appelée à changer selon votre réponse au traitement par **COUMADIN**.
- Si vous oubliez une dose de **COUMADIN**, prévenez immédiatement votre médecin. Prenez la dose de **COUMADIN** le plus rapidement possible le même jour, mais ne la doublez pas le lendemain pour compenser.

6. Quels sont les effets secondaires possibles de COUMADIN?

Un professionnel de la santé peut vous renseigner sur les effets secondaires possibles de **COUMADIN**, qui incluent les hémorragies et les réactions allergiques. **Pour réduire le risque d'hémorragies, il faut maintenir le temps de Quick/INR dans l'intervalle thérapeutique qui vous convient.**

Veillez communiquer sans tarder avec un professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des signes ou symptômes de troubles de saignement suivants :

- céphalées, étourdissements ou faiblesse;
- saignements ininterrompus à la suite du rasage ou d'une coupure;
- saignements de nez;
- saignements des gencives lors du brossage des dents;
- toux avec expulsion de sang;
- vomissements de sang ou de matière semblable à des grains de café;
- ecchymoses inhabituelles (marques noirâtres ou bleuâtres sur la peau) et inexplicables; urine rose ou brun foncé;
- présence de couleur rouge ou noire dans les selles;
- règles plus abondantes qu'à l'habitude ou saignements vaginaux inhabituels;
- douleur ou enflure inhabituelle.

Bien que cela soit rare, **COUMADIN** peut entraîner des effets secondaires graves comme une nécrose tissulaire (mort du tissu cutané) et le « syndrome des orteils pourpres »; dans les deux cas, l'ablation du tissu malsain et (ou) l'amputation de la région atteinte peut être nécessaire. Appelez un professionnel de la santé sans tarder en cas de douleur, de changement de couleur ou de température dans une partie quelconque du corps ou de douleur ou de couleur pourpre ou foncée aux orteils. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux immédiats. Pour obtenir un complément d'information sur ces effets secondaires, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été signalées dans de rares cas. Ces réactions peuvent se manifester par des signes ou symptômes d'intensité légère (rash, démangeaisons, urticaire) à grave (difficultés respiratoires, sensation de serrement ou d'oppression à la gorge, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, chute brusque de la tension artérielle).

Les effets secondaires de **COUMADIN** n'ont pas tous été énumérés ci-dessus. Pour obtenir plus d'information, adressez-vous à un professionnel de la santé ou à un pharmacien.

7. Quelles précautions devrais-je prendre pendant le traitement par COUMADIN?

- Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament, n'arrêtez ou ne remplacez aucun médicament sans l'avis d'un professionnel de la santé. **COUMADIN** entraîne des interactions avec bon nombre de médicaments, y compris l'aspirine, les onguents et les crèmes contenant de l'aspirine ainsi que les préparations à base de produits de médecine douce (par exemple les bromélines, le coenzyme Q₁₀, le danshen (*Colocasia antiquorum*), le dong quai (*Angelica sinensis*), l'ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et le millepertuis). Indiquez à votre médecin tous les médicaments sur ordonnance ou en vente libre que vous prenez, sans oublier les médicaments que vous prenez occasionnellement contre les maux de tête.
- Ne prenez aucun autre médicament qui renferme de la warfarine. La warfarine est l'ingrédient actif de **COUMADIN**.
- N'apportez pas de changements radicaux à votre régime alimentaire, par exemple en mangeant de grandes quantités de légumes feuillus. La teneur en vitamine K de votre alimentation quotidienne peut influencer le traitement par **COUMADIN**.
- Évitez de consommer du jus de canneberges ou tout autre produit à base de canneberges. Avertissez votre médecin si l'un de ces produits fait partie de votre régime alimentaire normal.
- Si vous voulez perdre du poids, consultez d'abord un professionnel de la santé avant de modifier votre alimentation.
- Évitez de consommer de l'alcool.
- Ne pratiquez aucune activité ou aucun sport pouvant causer des blessures graves.
- Évitez de vous couper.

8. À quoi ressemble COUMADIN?

Les comprimés de COUMADIN existent en plusieurs teneurs, chacune ayant une couleur distincte :

Teneur	Couleur du comprimé
1 mg	Rose
2 mg	Lavande
2,5 mg	Vert
3 mg	Beige
4 mg	Bleu
5 mg	Pêche
6 mg	Bleu sarcelle
10 mg	Blanc (sans colorant)

Chaque comprimé de forme ronde porte une rainure simple et l'inscription « **COUMADIN** » d'un côté ainsi que la teneur.

Avant de prendre un comprimé, vérifiez toujours s'il porte l'inscription « **COUMADIN** » et la teneur qui vous a été prescrite.

TOXICOLOGIE

On n'a pas mené jusqu'à présent d'études visant à évaluer le pouvoir cancérigène et mutagène de la warfarine. Les effets sur la reproduction n'ont pas non plus été évalués.

La warfarine est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou celles qui peuvent le devenir, puisque le médicament traverse le placenta et peut provoquer une hémorragie fatale chez le fœtus *in utero*. De plus, des malformations ont été signalées chez les enfants nés de mères traitées à la warfarine pendant leur grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

BIBLIOGRAPHIE

1. Peterson, P. et coll., Placebo Controlled Randomized Trial Of Warfarin And Aspirin For Prevention Of Thromboembolic Complications In Chronic Atrial Fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study, *Lancet*, 1989: 1:175-179.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study final results, *Circulation*, 1991: 84:527-539.
3. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 1990: 323:1505-1511.
4. Connolly, S.J. et coll., Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study, *JACC*, 1991: 18:349-355.
5. Ezekowitz, M.D. et coll., Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation, *N Engl J Med*, 1992: 327:1406-1412.
6. Laupacis, D' A. et coll., Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation, *Chest*, 1992;102(4):4265-4335.
7. Smith, P. et coll., The Effect of Warfarin on Mortality and Reinfarction After Myocardial Infarction (WARIS), *N Engl J Med*, 1990: 323:147-152.
8. Hirsh, J. et coll., Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutical Range, *Chest*, 1995;108(4):231s-246s.
9. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus lowintensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial, *Lancet*, 1996, 348:633-638.
10. Hylek, E.M. et coll., An analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation, *N Eng J Med*, 1996: 335:540-546.
11. Warkentin, T.E. et coll., The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia, *Ann Intern Med*, 1997: 127:804-812.
12. Spiers, A.S.D., Mibashan, R.S., Increased warfarin requirement during mercaptopurine therapy: a new drug interaction, *Lancet*, 1974: 2:221-222.
13. Yamashita, S., Paton, T., The effects of warfarin and heparin on anticoagulation tests, *Can J Hosp Pharm*, 1989: 42(1):10-15.
14. Park E.J., Oh H, Kang T.H. et coll. An isocoumarin with hepatoprotective activity in Hep GE and primary hepatocytes from *Agimonia pilosa*. *Arch Pharm Res* 2004;27(9):944-446.

15. Wang J.P., Hsu F.M., Teng C.M. Antihemostatic effect of Hsien-Ho-T'sao (*Agrimonia pilosa*). *Am J Chin Med.* Été 1984;12(1-4):116-123.
16. Liu H.C. Agrimony. Dans : *Chinese Natural Cures*. Black Dog & Leventhal. Janvier 2006, 152-153.