

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-WARFARIN

Comprimés de warfarine sodique, USP

Comprimés de warfarine sodique, (forme cristalline, clathrate) à 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg et 10 mg

ANTICOAGULANT

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Toronto, ON
M8Z 2S6

Date de révision : Le septembre 22, 2011

N° de contrôle : 149434

Table des matières

RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	22
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALE	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	Error! Bookmark not defined.
TOXICOLOGIE	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	36

PrMYLAN-WARFARIN

Warfarine sodique, USP (forme cristalline, clathrate)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg, et 10 mg	amidon de maïs, lactose monohydraté, acide stéarique, magnésium stéarate et un colorant qui varie selon la concentration. 1 mg : Laque aluminium AD&C rouge #40 2 mg : Laque aluminium AD&C rouge #40 Laque aluminium AD&C bleu #2 2,5 mg : Laque aluminium HT AD&C bleu #1 Laque aluminium D&C jaune #10 3 mg : Laque aluminium AD&C bleu # 2 Laque aluminium AD&C jaune # 6 Laque aluminium AD&C rouge # 40 4 mg : Laque aluminium AD&C bleu #1 5 mg : Laque aluminium AD&C jaune #6 6 mg : Laque aluminium AD&C bleu # 1 Laque aluminium AD&C jaune #6 7,5 mg : Laque aluminium AD&C jaune #6 Laque aluminium D&C jaune #10 10 mg : Sans colorant

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-WARFARIN (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 récurrences d'infarctus.

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.

MYLAN-WARFARIN 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 :**

MYLAN-WARFARIN (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 MYLAN-WARFARIN. 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 les deuxième et 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, l'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 à la naissance et de retard de croissance.

Chez les femmes en âge de procréer, candidates pour 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 MYLAN-WARFARIN.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 RIN plus élevé). Les principaux facteurs de risque d'hémorragie comprennent : forte intensité de l'*anticoagulation* (RIN > 4,0), âge de plus de 65 ans, RIN 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. Le RIN 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 du RIN, d'une adaptation prudente des doses pour obtenir le RIN 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 PRÉCAUTIONS : Renseignements destinés aux patients**)

Généralités :

On ne saurait trop insister sur le fait que le traitement doit être adapté aux besoins particuliers de chaque patient. L'action de MYLAN-WARFARIN, 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 (RIN) 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 MYLAN-WARFARIN, il faut consulter

les recommandations figurant à la section PASSAGE DE L'HÉPARINE À MYLAN-WARFARIN.

Lors de l'administration de MYLAN-WARFARIN, 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.

L'administration d'anticoagulants dans les situations suivantes nécessitera un jugement clinique consistant à soupeser 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 associées 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 MYLAN-WARFARIN 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 polycthémie vraie, la vasculite et le diabète grave.

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/RIN 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. Les tableaux 1 et 2 énumèrent 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.

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

L'effet net de MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique) sur le temps de Quick/RIN 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/RIN 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.

Hématologiques :

Hémorragie

Les risques les plus importants associés à l'administration d'un anticoagulant comme MYLAN-WARFARIN (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. Un diagnostic prudent s'impose 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.

Le traitement par MYLAN-WARFARIN 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 MYLAN-WARFARIN 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, l'éruption cutanée, 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 viscéraux le plus fréquemment touchés sont les reins, suivis du pancréas, de la rate et du foie. Certains cas 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.

Thrombocytopénie induite par l'héparine

MYLAN-WARFARIN 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.

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.

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.

Sensibilité/résistance :

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 MYLAN-WARFARIN. Des réponses thérapeutiques excessives ont été observées chez d'autres patients.

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

Populations particulières :

Utilisation pendant la grossesse : Voir CONTRE-INDICATIONS, Grossesse.

Utilisation durant l'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 de 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 RIN 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.

Utilisation chez les 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 MYLAN-WARFARIN 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/RIN s'inscrivant dans un intervalle thérapeutique normal. Des mesures plus fréquentes du temps de Quick/RIN sont recommandées étant donné qu'il peut être nécessaire de modifier la dose de warfarine.

Utilisation chez les personnes âgées et les patients débilisés

Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse du temps de Quick/RIN plus marquée que prévue aux effets anticoagulants de la warfarine (voir ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées). MYLAN-WARFARIN est contre-indiqué chez les patients atteints de sénilité qui sont laissés sans supervision. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre la warfarine sodique à des personnes âgées et/ou débilisés 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 MYLAN-WARFARIN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Considérations sur le risque accru d'hémorragie

Étant donné l'intervalle thérapeutique étroit de MYLAN-WARFARIN, 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 (RIN > 4,0), âge de plus de 65 ans, RIN 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 le RIN 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 RIN plus élevé) de MYLAN-WARFARIN.

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 MYLAN-WARFARIN (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/RIN, les AINS, y compris l'aspirine, peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastroduodéal et/ou une perforation.

Surveillance et tests de laboratoire :

La détermination périodique du temps de Quick/RIN ou toute autre épreuve appropriée de

coagulation est essentielle.

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

L'effet net de MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique) sur le temps de Quick/RIN 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/RIN plus fréquentes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables possibles associées à MYLAN-WARFARIN (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 difficultés respiratoires ou de dysphagie, d'œdème inexpliqué, de faiblesse, d'hypotension ou de choc inexpliqué. 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/RIN (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).
- L'hémorragie survenant lorsque le temps de Quick/RIN 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'alopécie, l'éruption cutanée, 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

Les mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques des médicaments peuvent interagir avec MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique). Les mécanismes pharmacodynamiques donnant lieu à une interaction médicamenteuse avec MYLAN-WARFARIN 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 MYLAN-WARFARIN 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.

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 MYLAN-WARFARIN pour maintenir le temps de Quick/RIN dans les limites d'une marge thérapeutique normale.

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.)

Les rapports indiquent que 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'aucune modification de la dose d'anticoagulant ne s'avère nécessaire. 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 et/ou une perforation.

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/RIN. Les coumarines peuvent aussi influencer les effets d'autres médicaments. Les hypoglycémiantes (chlorpropamide et tolbutamide) et les anticonvulsivants (phénytoïne et phénobarbital) peuvent s'accumuler dans l'organisme en raison de l'interférence avec soit leur métabolisme ou leur excrétion.

Tableau 1

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

FACTEURS ENDOGÈNES	
dyscrasie	maladies hépatiques (hépatite infectieuse, jaunisse)
cancer	hyperthyroïdie
collagénose avec manifestations vasculaires	Malnutrition
insuffisance cardiaque	stéatorrhée
diarrhée	carence en vitamine K
hyperthermie	

FACTEURS EXOGÈNES :

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

Classes de médicaments

<p>Agents adrénérgiques, stimulants du SNC</p> <p>Agents cholélitholytiques</p> <p>Agents destinés au traitement de l'alcoolisme</p> <p>Agents destinés au traitement des troubles gastro-intestinaux et de la colite ulcéreuse</p> <p>Agents hémorhéologiques</p> <p>Agents hépatotoxiques</p> <p>Agents stimulant la motilité gastrique</p> <p>Agents thrombolytiques</p> <p>Agents thyroïdiens</p> <p>Agents uricosuriques</p> <p>Analgésiques</p> <p>Anesthésiques par inhalation</p> <p>Antagonistes des récepteurs des leucotriènes</p> <p>Antiacides et antiulcéreux*</p> <p>Antiagrégants plaquettaires / effets antiplaquettaires</p> <p>Antiandrogènes</p> <p>Antiarythmiques*</p> <p>Antibiotiques*</p> <p>Aminoglycosides oraux</p> <p>Céphalosporines (voie parentérale)</p>	<p>Antibiotiques* (suite)</p> <p>Macrolides</p> <p>Pénicillines, voie intraveineuse, à dose élevée</p> <p>Quinolones (fluoroquinolones)</p> <p>Sulfamides à action prolongée</p> <p>Tétracyclines</p> <p>Anticoagulants</p> <p>Anticonvulsivants*</p> <p>Antidépresseurs*</p> <p>Antidiabétiques oraux, diurétiques oraux*</p> <p>Antifongiques, intravaginaux, voie générale*</p> <p>Antigoutteux</p> <p>Antihypertenseurs d'urgence</p> <p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</p> <p>AINS non sélectifs</p> <p>Inhibiteurs de la Cox-2</p> <p>Antinéoplasiques*</p> <p>Antipaludéens</p> <p>Antiparasitaires / antimicrobiens</p> <p>Antithyroïdiens*</p>	<p>Antituberculeux*</p> <p>Bêtabloquants</p> <p>Corticostéroïdes surrénaux*</p> <p>Hyperglycémiant</p> <p>Hypnotiques*</p> <p>Hypolipidémiant*</p> <p>Résines fixatrices des acides biliaires*</p> <p>Fibrates</p> <p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase*</p> <p>Inhibiteurs de la 5-lipoxygénase</p> <p>Inhibiteurs de la monoamineoxydase</p> <p>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine</p> <p>Narcotiques (administration prolongée)</p> <p>Préparations thyroïdiennes</p> <p>Produits de médecine douce</p> <p>Psychostimulants</p> <p>Pyrazolones</p> <p>Salicylates</p> <p>Stéroïdes anabolisants (dérivés de la 17-alkyl-testostérone)</p> <p>Vaccins</p> <p>Vitamines*</p>
---	--	---

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

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/RIN.**

Tableau 2

Les facteurs suivants, seuls ou combinés, peuvent DIMINUER le temps de Quick/RIN 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 MYLAN-WARFARIN sont indiqués ci-dessous par classe et individuellement.		
Classes de médicaments		
Agents contre l'acidité gastrique et l'ulcère gastroduodéal* Antiacides Antiarythmiques* Antibiotiques* Anticonvulsivants* Antidépresseurs* Antifongiques, voie générale* Antihistaminiques Antinéoplasiques*	Antithyroïdiens* Antituberculeux* Anxiolytiques Contraceptifs oraux, contenant des œstrogènes Corticostéroïdes* Diurétiques* Hypnotiques* Hypolipémiants Résines fixatrices des acides biliaires*	Hypolipémiants (suite) Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase* Immunosuppresseurs Inhibiteurs des corticostéroïdes Modulateurs spécifiques des récepteurs d'œstrogènes Neuroleptiques Produits de médecine douce Suppléments nutritionnels entéraux Vitamines*
Médicaments (interactions signalées)		
alcool* aminoglutéthimide amobarbital atorvastatine azathioprine butabarbital butalbital carbamazépine chloral hydrate chlordiazépoxyde chlorhydrate de moricizine* chlorthalidone cholestyramine* corticotropine cortisone	MYLAN-WARFARIN, dose insuffisante cyclophosphamide* dicloxacilline ethchlorvynol glutéthimide griséofulvine halopéridol méprobamate 6-mercaptopurine méthimazole* nafcilline paraldéhyde pentobarbital	phénobarbital phénytoïne* prednisone* primidone propylthio-uracile* raloxifène ranitidine* rifampine séco-barbital spironolactone sucralfate trazodone vitamine C (dose élevée) 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/RIN.**

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 MYLAN-WARFARIN. Il existe peu d'études appropriées, bien contrôlées, évaluant le risque d'interactions métaboliques et/ou pharmacologiques entre les produits de médecine douce et MYLAN-WARFARIN. 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/RIN à l'amorce ou à l'arrêt de la prise de médicaments à base de produits de médecine douce.

On a observé, cependant, que les produits de médecine douce suivants altéraient le traitement par MYLAN-WARFARIN :

- 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 MYLAN-WARFARIN. Les effets du ginseng peuvent toutefois être variables (effet accru ou amoindri de MYLAN-WARFARIN). 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 MYLAN-WARFARIN.

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 MYLAN-WARFARIN. De même, certains produits de médecine douce peuvent être dotés de propriétés coagulantes, lorsqu'ils sont pris seuls, ou peuvent diminuer les effets de MYLAN-WARFARIN.

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:	
Aigremoine ^c (<i>Agrimonia eupatoria</i>)	Frêne épineux (<i>Zanthoxylum americanum</i>)
Anis (<i>Pimpinella anisum</i>)	Grande ortie (<i>Urtica dioica</i>)
Arnica	Laitue sauvage (<i>Lactuca virosa</i>)
Ase fétide (<i>Asafetida</i>)	Luzerne (<i>Medicago sativa</i>)
Aspérule odorante (<i>Galii odorati herba</i>)	Marronnier d'Inde (<i>Æsculus hippocastanum</i>)
Boldo (<i>Peumus boldo</i>)	Mélilot (<i>Melilotus officinalis</i>)
Buchu (<i>Barosmae boldo</i>)	Méyanthe ^a (<i>Menyanthis folium</i>)
Camomille - allemande et romaine (<i>Anthemis nobilis</i>)	Persil (<i>Carum petroselinum</i>)
Cannelle ^c	Piment (<i>Capsicum</i>)
Carotte sauvage (<i>Daucus carota</i>)	Pissenlit ^c (<i>Taraxacum officinate</i>)
Céleri (<i>Apium graveolens</i>)	Quassia (<i>Amara</i>)
Dong Quai (<i>Angelica sinensis</i>)	Raifort (<i>Cochleria armoracia</i>)
Fenugrec (<i>Trigonella fœnumgræcum</i>)	Réglisse ^c (<i>Glycyrrhiza globra</i>)
Fève tonka (<i>Dipteryx odorata</i>)	Spirée blanche ^a (<i>Spiræa ulmaria</i>)
Fleur de la Passion (<i>Passiflora edulis</i>)	Trèfle des prés (<i>Trifolium pratense</i>)

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 (*Argemone eupatoria*)Ail^d (*Tremuloides*)Cannelle^cChrysanthème-matricaire (*Chrysanthemum parthenum*)Cimicaire (*Cimicifuga racemosa*)Clou de girofle (*Eugenia caryophyllus*)

Gel d'aloès

Gingembre

Ginkgo biloba

Ginseng (*Panax*)^dMéyanthe^aOignon^d (*Allium cepa*)Peuplier (*Populi gemma*)Pissenlit^c

Policosanol

Polygala de Virginie (*Polygala*)Réglisse^cSalsepareille allemande (*Corex arenaria*)Saule (*Salix nigra*)Spirée blanche^aTamarinier (*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^dBromélines (*Bormelainaum*)Ginseng (*Panax*)^d

Nicotinate d'inositol

Oignon^dPiment^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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration et la posologie de MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique) doivent être adaptées à la réponse de chaque patient. La posologie doit être adaptée en fonction du temps de Quick/RIN. 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 MYLAN-WARFARIN.

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 RIN cible de 2,5 (RIN 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 le RIN 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 le RIN 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 le RIN 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 RIN inférieur à 2,0. Le RIN 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 RIN 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 RIN plus élevé peut être nécessaire. Un RIN 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. Le RIN 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

Pour la plupart des patients ayant subi un infarctus du myocarde et ne présentant pas un risque élevé, le traitement antithrombotique reposera sur l'aspirine seule. 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 (RIN de 2,0 à 3,0), associée à l'aspirine à faible dose (100 mg/jour).

Deux études bien contrôlées impliquant des patients ayant subi un infarctus du myocarde ont démontré les bienfaits substantiels d'une anticoagulothérapie orale à long terme pour la réduction du risque de mortalité, d'infarctus du myocarde récurrent, et d'épisodes thromboemboliques, tels qu'un AVC. Les deux études visaient un RIN situé entre 2,8 et 4,8 pour en évaluer l'efficacité et l'innocuité. Les observations cliniques provenant des ces deux études suggèrent qu'un RIN entre 2,0 et 4,0 réduisait considérablement le risque d'épisodes thromboemboliques et que les valeurs RIN supérieures à 4,0 étaient associées à un risque accru d'hémorragie. Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, le traitement par MYLAN-WARFARIN devrait être initié tôt et la dose devrait être ajustée pour maintenir un RIN de 2,5 à 3,5 à long terme. Pour les patients chez qui le risque d'hémorragie est plus élevé ou les patients traités par AAS, on recommande la maintenance du traitement par MYLAN-WARFARIN aux valeurs inférieures de cet intervalle du RIN.

Les comptes rendus et recommandations de la Conférence nationale sur le traitement antithrombotique de 1992 examinent et évaluent les problèmes associés à l'anticoagulothérapie orale, ainsi que la sensibilité des réactifs de thromboplastine et fournissent des lignes directrices complémentaires pour aider à mieux définir un régime thérapeutique approprié.

La conversion des rapports RIN/temps de Quick pour les intervalles thérapeutiques moins élevés (RIN 2,0-3,0) et plus élevés (RIN 2,5-3,5) recommandée par l'ACCP (Collège américain de médecine thoracique) pour les thromboplastines pour un éventail de valeurs ISI est présenté dans le tableau 3.

TABLEAU 3
Rapports entre le RIN et le temps de Quick pour
les thromboplastines avec différentes valeurs ISI
(Sensibilités)
TEMPS DE QUICK (temps de prothrombine)

	ISI				
	1	1,4	1,8	2,3	2,8
RIN=2,0-3,0	2,0-3,0	1,6-2,2	1,5-1,8	1,4-1,6	1,3-1,5
RIN=2,5-3,5	2,5-3,5	1,9-2,4	1,7-2,0	1,5-1,7	1,4-1,6

Afin de déterminer le régime thérapeutique approprié, il importe d'être familier avec la sensibilité du réactif de thromboplastine utilisé en laboratoire et son rapport avec la Préparation de Référence Internationale (IRP), une thromboplastine sensible extraite du cerveau humain.

Dans le but de normaliser les valeurs de temps de Quick pour la surveillance de l'anticoagulothérapie orale, un système a été établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1983. Il repose sur la détermination d'un ratio/rapport international normalisé (RIN) qui fournit une base commune pour la communication des valeurs de temps de Quick et l'interprétation des marges ou intervalles thérapeutiques. Le système de déclaration RIN est basé sur le rapport logarithmique entre le temps de Quick du test et la préparation de référence. Le RIN représente le temps de Quick qu'on obtiendrait si on utilisait l'IRP pour effectuer le test, puisque l'IRP a un indice de sensibilité internationale (ISI) de 1,0. On calcule le RIN comme suit :

$$\text{RIN} = (\text{temps de Quick observé})^{\text{ISI}}$$

$$\text{Temps de Quick observé} = (\text{Temps de Quick du patient} / \text{temps de Quick de référence})$$

où l'ISI représente le facteur de correction dans l'équation, c'est-à-dire, le rapport entre le réactif local et la préparation de référence. Il s'agit de la mesure de la sensibilité d'une thromboplastine donnée à la réduction de facteurs de coagulations dépendant de la vitamine K; plus l'ISI est faible, plus le réactif est « sensible » et plus le RIN dérivé se rapprochera du temps de Quick observé.

Posologie recommandée et ajustement de la dose

Dose initiale

La dose de MYLAN-WARFARIN doit être adaptée selon la sensibilité de chaque patient au médicament, laquelle est déterminée par le temps de Quick /RIN. 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 MYLAN-WARFARIN à une dose de 2 à 5 mg par jour en l'adaptant selon les résultats de la détermination du temps de Quick/RIN. L'administration de faibles doses initiales est recommandée pour les patients portant certaines variantes génétiques des enzymes

CYP 2C9 et VKORC1 ainsi que chez les patients âgés et/ou débilisés et chez ceux qui sont susceptibles de présenter des réponses temps de Quick/RIN à MYLAN-WARFARIN plus importantes que prévues. L'administration de plus faibles doses de départ et d'entretien de MYLAN-WARFARIN 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. On doit déterminer 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 oubliée

L'effet anticoagulant de la warfarine persiste au-delà de 24 heures. Si le patient oublie de prendre une dose de MYLAN-WARFARIN 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.

Épreuves de laboratoire

Le temps de Quick doit être mesuré quotidiennement après l'administration de la dose initiale jusqu'à ce que les résultats du RIN se stabilisent et se situent dans l'intervalle thérapeutique. Par la suite, il faut mesurer le RIN à une fréquence établie en fonction du jugement du médecin en ce qui concerne la fiabilité du patient et de la réponse à MYLAN-WARFARIN de sorte à maintenir les taux à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique. Des intervalles acceptables de mesure du RIN 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 interchangeables 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 dans 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 le RIN. En effet, dès que le RIN 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 RIN sont faibles, et à l'hémorragie intracrânienne, si elles sont élevées.

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/RIN 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 MYLAN-WARFARIN de façon à maintenir le temps de Quick/RIN 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 MYLAN-WARFARIN. Il faudrait évaluer soigneusement les risques et les avantages de l'interruption du traitement par MYLAN-WARFARIN, même pendant une courte période.

Passage de l'héparine à MYLAN-WARFARIN

Étant donné que l'effet anticoagulant de MYLAN-WARFARIN ne se manifeste qu'après un certain temps, on préfère utiliser l'héparine en premier lieu, car elle agit plus rapidement. Le passage à MYLAN-WARFARIN 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 MYLAN-WARFARIN 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/RIN. Lorsque le temps de Quick/RIN recherché ou l'activité prothrombinique désirée sont atteints sous MYLAN-WARFARIN, le traitement à l'héparine peut être abandonné.

MYLAN-WARFARIN peut entraîner un allongement du temps de céphaline activée, même en l'absence d'héparine. Au début d'un traitement par MYLAN-WARFARIN, 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 MYLAN-WARFARIN afin de mesurer le temps de Quick/RIN, 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.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez consulter le centre antipoison régional.

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, mélena, 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 MYLAN-WARFARIN (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). La prise de vitamine K₁ dans de tels cas diminue la réponse au traitement subséquent par MYLAN-WARFARIN. 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 indiquée, 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 MYLAN-WARFARIN.

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, tout comme les concentrations de facteur IX, sont abaissées lors du traitement par MYLAN-WARFARIN. 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.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-WARFARIN (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 post-ribosomale des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. La vitamine 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 généralement 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 MYLAN-

WARFARIN 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.

Pharmacocinétique

MYLAN-WARFARIN 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 clairance 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 MYLAN-WARFARIN.

Absorption :

La warfarine est presque entièrement absorbée 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. MYLAN-WARFARIN 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 4).

Tableau 4. 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 RIN > 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 RIN > 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 clairance 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 est éliminée 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.

Chez les personnes âgées :

Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse temps de Quick (temps de prothrombine)/RIN 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 clairance de la warfarine racémique demeure inchangée ou réduite. Des données limitées laissent entendre qu'il n'existe aucune différence entre la clairance 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 clairance 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 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.

Insuffisance rénale :

La clairance 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Recommandations en matière de stabilité et de conservation

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.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALE

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

Les comprimés MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique) contiennent les ingrédients suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, acide stéarique, magnésium stéarate et un colorant qui varie selon la concentration.

1 mg :	Laque aluminium AD&C rouge #40
2 mg :	Laque aluminium AD&C rouge #40 Laque aluminium AD&C bleu #2
2,5 mg :	Laque aluminium HT AD&C bleu #1 Laque aluminium D&C jaune #10
3 mg :	Laque aluminium AD&C bleu # 2 Laque aluminium AD&C jaune # 6 Laque aluminium AD&C rouge # 40
4 mg :	Laque aluminium AD&C bleu #1
5 mg :	Laque aluminium AD&C jaune #6
6 mg :	Laque aluminium AD&C bleu # 1 Laque aluminium AD&C jaune #6
7,5 mg :	Laque aluminium AD&C jaune #6 Laque aluminium D&C jaune #10
10 mg :	Sans colorant

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Les comprimés MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique) comportent une rainure simple et se présentent comme suit :

Dose	Inscription sur un côté	Inscription sur l'autre côté	Couleur
1,0 mg	$\frac{WF}{1}$	G	Rose foncé
2,0 mg	$\frac{WF}{2}$	G	Lavande
2,5 mg	$\frac{WF}{2,5}$	G	Vert
3,0 mg	$\frac{WF}{3}$	G	Brun
4,0 mg	$\frac{WF}{4}$	G	Bleu
5,0 mg	$\frac{WF}{5}$	G	Pêche
6,0 mg	$\frac{WF}{6}$	G	Vert-bleu
7,5 mg	$\frac{WF}{7,5}$	G	Jaune
10,0 mg	$\frac{WF}{10}$	G	Blanc

Les comprimés de 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, et 5 mg sont offertes dans les flacons de 100 et 1000.
Les comprimés de 3 mg, 4 mg, 6 mg, 7,5 mg, et 10 mg sont offertes dans les flacons de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

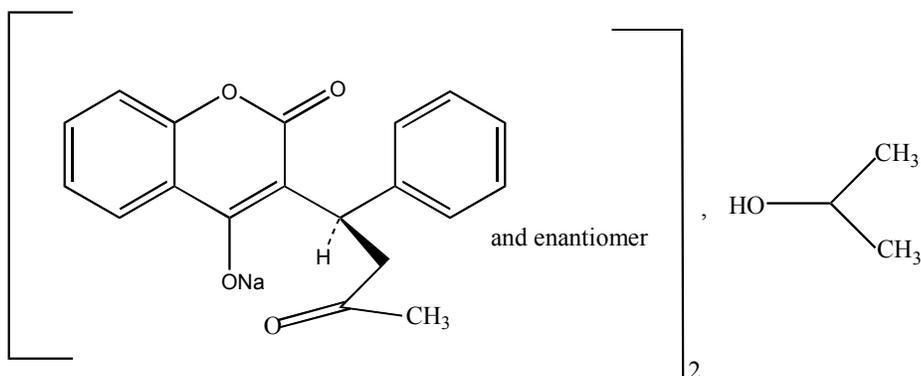
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Warfarine sodique, USP (forme cristalline, clathrate)

Nom chimique : 3-(α -acétonyle-benzyle)-4-sel de sodium hydroxycoumarin x $\frac{1}{2}$ alcool isopropylique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{15}NaO_4 \times \frac{1}{2}C_3H_8O$ (forme cristalline, clathrate)

Poids moléculaire : 360,37 g/mol (forme cristalline, clathrate)

Formule moléculaire : $C_{19}H_{15}NaO_4$ (molécule anhydre, sans isopropyle)

Poids moléculaire : 330,1 (molécule anhydre, sans isopropyle)

Description : La warfarine sodique se présente sous forme de poudre cristalline 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.

pH : En solution (à 1 pour 100), son pH se situe entre 7,2 et 8,3.

Point de fusion : Son point de fusion se situe entre 157°C et 167°C, l'écart ne devant pas dépasser 4°C.

pKa : Son pKa est de 5,05.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Quatre études de biodisponibilité croisées, en deux périodes, à double insu, à dose unique et à répartition aléatoire ont été menées. Dans deux d'entre elles, les sujets étaient à jeun, tandis que dans les deux autres, les sujets étaient non à jeun. Une étude à jeun et une étude non à jeun ont été menées avec les comprimés de 2 mg, alors que la deuxième étude à jeun et la deuxième étude non à jeun ont été menées avec une dose de 10 mg. Toutes les études comparaient MYLAN-WARFARIN au produit de référence canadien **Coumadin**[®]. Les données pharmacocinétiques sont présentées ci-dessous.

TABLEAU : RÉSUMÉ DES DONNÉES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DE LA WARFARINE SODIQUE (2x2mg) À jeun, à partir de données mesurées

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE GÉOMÉTRIQUE À 95%
	À L'ÉTUDE (MYLAN- WARFARIN)	RÉFÉRENCE (Coumadin [®])		
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	11581,93 11839,11 (21,14 %)	12154,58 12414,06 (20,83 %)	95 %	88 – 103 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	14479,90 14768,22 (20,61 %)	14680,83 14941,83 (19,08 %)	99 %	94 – 104 %
ASC ₁ (ng.h/mL)	20660,55 21240,12 (26,04 %)	20970,55 21671,72 (26,74 %)	99 %	93 – 105 %
C _{MAX} (ng/mL)	487,977 497,87 (20,21 %)	492,436 508,53 (26,65 %)	99 %	89 – 110 %
Γ _{MAX} * (h)	1,21 (87,29 %)	1,07 (105,1 %)		-
Γ _½ * (h)	56,18 (17,96 %)	56,68 (20,87 %)		-

* Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Coumadin[®] est fabriqué par Dupont Merck Pharma Inc.

TABLEAU : RÉSUMÉ DES DONNÉES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ
COMPARATIVE DE LA WARFARINE SODIQUE
(2x2mg) Non à jeun, à partir de données mesurées

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE GÉOMÉTRIQUE À 95 %
	À L'ÉPREUVE (MYLAN- WARFARIN)	RÉFÉRENCE (Coumadin [®])		
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	11951,59 12259,27 (23,13 %)	12406,31 12560,21 (15,92 %)	96 %	91 – 102 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	14144,55 14487,61 (22,51 %)	14795,08 15019,46 (17,59 %)	96 %	92 – 99 %
ASC ₁ (ng.h/mL)	19132,63 19616,00 (23,51 %)	19904,46 20402,65 (22,53 %)	96 %	93 – 99 %
C _{MAX} (ng/mL)	379,124 386,61 (20,39 %)	389,178 393,61 (15,49 %)	97 %	91 – 104 %
T _{MAX} * (h)	3,07 (28,92 %)	2,67 (40,14 %)		-
T _{1/2} * (h)	51,14 (23,45 %)	49,74 (17,12 %)		-

* Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Coumadin[®] est fabriqué par Dupont Merck Pharma Inc.

TABLEAU : RÉSUMÉ DES DONNÉES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ
COMPARATIVE DE LA WARFARINE SODIQUE
(1x10mg) À jeun, à partir de données mesurées

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE GÉOMÉTRIQUE À 95 %
	À L'ÉPREUVE (MYLAN- WARFARIN)	RÉFÉRENCE (Coumadin [®])		
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	42823,39 43637,32 (21,08 %)	40307,53 41157,33 (22,21 %)	106 %	100 - 113 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	50171,26 51442,75 (26,11 %)	47192,43 48171,40 (22,52 %)	106 %	102 - 110 %
ASC ₁ (ng.h/mL)	64047,38 66651,07 (32,49 %)	61123,37 63313,40 (29,84 %)	105 %	101 - 109 %
C _{MAX} (ng/mL)	1579,54 1629,30 (29,06 %)	1618,00 1663,34 (26,74 %)	98 %	89 - 107 %
T _{MAX} [*] (h)	1,62 (77,62 %)	1,07 (48,29 %)		—
T _½ [*] (h)	43,78 (21,51 %)	45,92 (24,96 %)		—

* Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Coumadin[®] est fabriqué par Dupont Merck Pharma Inc.

TABLEAU : RÉSUMÉ DES DONNÉES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DE LA WARFARINE SODIQUE (1x10mg) Non à jeun, à partir de données mesurées

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE GÉOMÉTRIQUE À 95 %
	À L'ÉPREUVE (MYLAN- WARFARIN)	RÉFÉRENCE (Coumadin®)		
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	44236,44 45995,10 (27,55 %)	42668,07 43914,79 (24,46 %)	104 %	99 - 108 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	53733,95 55850,49 (27,38 %)	51602,33 52952,75 (22,97 %)	104 %	100 - 109 %
ASC _t (ng.h/mL)	71463,22 76614,22 (39,56 %)	67301,82 70879,96 (34,61 %)	106 %	100 - 113 %
C _{MAX} (ng/mL)	1278,41 1304,00 (20,79 %)	1300,25 1339,80 (23,83 %)	98 %	92 - 105 %
T _{MAX} * (h)	3,78 (30,37 %)	3,70 (61,81 %)		-
T _½ * (h)	47,72 (29,14%)	45,70 (32,75%)		-

* Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Coumadin® est fabriqué par Dupont Merck Pharma Inc.

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).

RÉFÉRENCES

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, Dr 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.
 17. Monographie de produit pour ^{Pr}MYLAN-WARFARIN fabriqué par Bristol-Myers Squibb Canada Inc. Date de révision : le 10 mars 2011, N^o de contrôle : 145303

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr GEN- WARFARIN (warfarine sodique)

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une «monographie de produit» en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-WARFARIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de GEN- WARFARIN. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- **MYLAN-WARFARIN** 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.
- **MYLAN-WARFARIN** 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.

Les effets de ce médicament :

Voir Les raisons d'utiliser ce médicament.

- **MYLAN-WARFARIN** 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 verts feuillus ainsi que dans certaines huiles végétales.
- **MYLAN-WARFARIN** 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 **MYLAN-WARFARIN** durent de deux à cinq jours, mais il est important que vous preniez votre dose tous les jours.

Quand ne pas utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas **MYLAN-WARFARIN** si vous êtes enceinte. Utilisez une méthode de contraception efficace tant et aussi longtemps que vous prenez **MYLAN-WARFARIN**.
- Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament, n'arrêtez pas et ne remplacez aucun médicament sans l'avis d'un professionnel de la santé.
- N'apportez pas de changements radicaux à votre régime alimentaire, par exemple en mangeant de grandes quantités de légumes verts feuillus. La teneur en vitamine K de votre alimentation quotidienne peut influencer le traitement par **MYLAN-WARFARIN**.

- 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.

L'ingrédient médicamenteux est :

La warfarine sodique.

Les ingrédients non-médicamentaux importants sont :

Amidon de maïs, lactose monohydraté, acide stéarique, magnésium stéarate et un colorant qui varie selon la concentration.

1 mg :	Laque aluminium AD&C rouge #40
2 mg :	Laque aluminium AD&C rouge #40 Laque aluminium AD&C bleu #2
2,5 mg :	Laque aluminium HT AD&C bleu #1 Laque aluminium D&C jaune #10
3 mg :	Mélange de laques brun LB-1685
4 mg :	Laque aluminium AD&C bleu #1
5 mg :	Laque aluminium AD&C jaune #6
6 mg :	Mélange de laques vert foncé LB-1236
7,5 mg :	Laque aluminium AD&C jaune #6 Laque aluminium D&C jaune #10
10 mg :	Sans colorant

Les formes posologiques sont :

MYLAN-WARFARIN est disponible en comprimés de 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Quels renseignements dois-je communiquer au professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-WARFARIN ?

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 MYLAN-WARFARIN et doit être évité;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez. MYLAN-WARFARIN 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 MYLAN-WARFARIN, 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.

- Comme tous les médicaments sur ordonnance, **MYLAN-WARFARIN** peut causer des effets secondaires. L'effet secondaire le plus fréquent de **MYLAN-WARFARIN** est l'hémorragie, qui peut être grave. Cependant, le risque d'une hémorragie grave est faible lorsque l'effet de **MYLAN-WARFARIN** 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
- Ne prenez pas **MYLAN-WARFARIN** si vous êtes enceinte. Utilisez une méthode de contraception efficace tant et aussi longtemps que vous prenez **MYLAN-WARFARIN**.
- La dose de **MYLAN-WARFARIN** peut varier en fonction du patient. Par exemple, les patients plus âgés (60 ans ou plus) répondent de façon plus marquée à **MYLAN-WARFARIN**; 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 de temps en temps.
- Avant que la dose de **MYLAN-WARFARIN** 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 de RIN (rapport international normalisé), une méthode standard servant à exprimer le temps de Quick.
- La détermination du temps de Quick/RIN est très importante puisqu'elle permet au médecin de connaître la vitesse à laquelle votre sang coagule et d'évaluer si votre dose de **MYLAN-WARFARIN** doit changer.
- Lorsque vous commencerez à prendre **MYLAN-WARFARIN**, il se peut que vous deviez vous soumettre à des tests de détermination du temps de Quick/RIN tous les jours pendant quelques jours, puis peut-être une fois par semaine, par la suite. **La mesure du temps de Quick/RIN et les visites à intervalles réguliers chez le médecin sont très importantes pour que le traitement par MYLAN-WARFARIN soit efficace.** La détermination du temps de Quick/RIN doit être effectuée à intervalles réguliers (par exemple, une fois par mois) tout au long de votre traitement, afin que le temps de Quick/RIN 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.
- 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 électorale de la hanche et recevant la warfarine en monothérapie.
- Vous devez suivre un régime alimentaire normal incluant

un apport équilibré et constant en légumes verts feuillus, riches en vitamine K, car la quantité de vitamine K que l'on trouve dans votre alimentation quotidienne peut influencer votre traitement par **MYLAN-WARFARIN**.

- Signalez à votre professionnel de la santé tout symptôme que vous pourriez avoir, tels que vomissements, selles molles ou liquides (diarrhée), infection ou fièvre.
- Informez quiconque vous prodigue des soins médicaux ou dentaires que vous prenez **MYLAN-WARFARIN**.
- Ayez toujours sur vous une pièce d'identité indiquant que vous prenez **MYLAN-WARFARIN**.
- 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.
- Informez le professionnel de la santé si vous devez subir une chirurgie, des interventions médicales ou dentaires. Il est possible qu'il soit nécessaire d'interrompre **MYLAN-WARFARIN** pendant une courte période ou que la dose doive être adaptée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

MYLAN-WARFARIN interagit 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 (*Angelicasinensia*), l'ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et le millepertuis). Indiquez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, avec ou sans ordonnance (en vente libre), sans oublier les médicaments que vous prenez occasionnellement contre les maux de tête. Évitez le jus de canneberges ou tout autre produit contenant des canneberges pendant votre traitement par **MYLAN-WARFARIN**. Pour plus de détails, référez-vous à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ci-dessus.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

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

- Prenez **MYLAN-WARFARIN** tel qu'il vous a été prescrit par votre médecin, à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre **MYLAN-WARFARIN** avec ou sans aliments. Votre dose peut être appelée à changer selon votre réponse au traitement par **MYLAN-WARFARIN**.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Surdosage :

S'il vous arrivait de prendre trop de MYLAN-WARFARIN, communiquez avec votre médecin, le centre antipoison régional ou l'hôpital le plus près. L'anticoagulation excessive, avec ou sans saignements, peut être contrôlée en interrompant le traitement par MYLAN-WARFARIN (warfarine sodique) et, le cas échéant, par l'administration de vitamine K₁, par voie orale ou parentérale.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose de **MYLAN-WARFARIN**, avisez immédiatement votre professionnel de la santé. Prenez la dose dès que possible le même jour, mais ne doublez pas la dose quotidienne de **MYLAN-WARFARIN** le jour suivant pour compenser la dose oubliée.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

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

Veillez communiquer sans tarder avec votre 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, **MYLAN-WARFARIN** 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 plus d'information sur ces effets secondaires, adressez-vous à votre 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 (éruption cutanée, 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 **MYLAN-WARFARIN** n'ont pas tous été énumérés ci-dessus. Pour obtenir plus d'information, adressez-vous à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.*

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Comme pour tout autre médicament, gardez **MYLAN-WARFARIN** hors de la portée des enfants. Conservez-le à l'abri de la lumière, à température ambiante (15°C à 30°C). Assurez-vous de fermer le contenant hermétiquement. Une date de péremption est indiquée sur l'étiquette. N'utilisez pas ce médicament passé cette date.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- Signalez la réaction en ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
 - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Postez à : Programme Canada Vigilance Santé
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web MedEffect™ Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

***REMARQUE :** Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel en soins de santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.*

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé sont disponibles en communiquant avec le sponsor, MYLAN PHARMACEUTICALS ULC Inc., au : 1-800-575-1379 ou au : customerservice@mylan.ca

Ce dépliant a été préparé par :
Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario

Révisé le Le septembre 22, 2011