

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

**PrTARO-WARFARIN**

**Comprimés de warfarine sodique, USP**

**Comprimés à libération immédiate dosés à 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7,5 ou 10 mg**

**ANTICOAGULANT**

TARO PHARMACEUTICALS INC.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario) L6T 1C3

Date de révision :  
02 novembre 2018

Numéro de contrôle : 221013

## MONOGRAPHIE

### PrTARO-WARFARIN

Comprimés de warfarine sodique, USP

Comprimés à libération immédiate dosés à 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7,5 ou 10 mg

### ANTICOAGULANT

#### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La 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 heures et 30 heures, respectivement. L'effet *in vivo* qui en résulte est la réduction séquentielle des facteurs VII, IX, X et II. La vitamine K est un cofacteur essentiel qui intervient dans la synthèse postribosomique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Elle facilite la biosynthèse des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique dans les protéines, qui jouent un rôle essentiel dans l'activité biologique. Il semble que la warfarine entrave la synthèse des facteurs de coagulation en inhibant la régénération de l'époxyde de la vitamine K<sub>1</sub>. Le degré de réduction est directement lié à la dose administrée. Les doses thérapeutiques de warfarine réduisent d'environ 30 à 50 % la quantité totale de la forme active des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, synthétisés par le foie.

L'effet anticoagulant se manifeste en général dans les 24 heures suivant l'administration du médicament. Cependant, l'effet anticoagulant maximal peut ne survenir qu'après 72 à 96 heures. La durée d'action d'une seule dose de warfarine racémique est de 2 à 5 jours. Les effets de la warfarine 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**

La warfarine sodique 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 les comprimés de Taro-Warfarin (warfarine sodique).

### 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 litre/kg. On distingue une phase de distribution de 6 à 12 heures après l'administration intraveineuse ou orale 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. La warfarine sodique est métabolisée 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 la warfarine ont une action anticoagulante minime. Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans la bile. Les métabolites de la warfarine que l'on a identifiés sont la déshydrowarfarine, deux alcools diastéréoisomères et la 4-, 6-, 7-, 8- et 10-hydroxywarfarine. De nombreux isoenzymes du cytochrome P450 peuvent intervenir dans le métabolisme de la warfarine, incluant les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. Le CYP 2C9 est vraisemblablement le principal isoenzyme responsable de l'activité anticoagulante observée pendant son usage clinique. Cette enzyme constitue la principale voie du métabolisme de la warfarine S, le plus puissant énantiomère qu'on trouve dans les mélanges racémiques de warfarine. On peut s'attendre à ce que son inhibition totale *in vivo* se traduise par le besoin de recourir à une plus faible dose d'entretien de warfarine. Chez les sujets présentant un polymorphisme allélique du CYP 2C9, on a pu constater qu'ils avaient besoin d'une plus faible

dose d'entretien de warfarine et qu'ils étaient exposés à un risque accru d'anticoagulation excessive.

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

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

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

<sup>a</sup>ET = écart-type.

<sup>b</sup> $p < 0,001$ . Des comparaisons par paire ont indiqué des différences significatives parmi 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 de 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 l'allèle CYP 2C9\*1.

Dans une étude d'observation, le risque d'atteindre un INR > 3 au cours des trois premières semaines de traitement par la warfarine a été déterminé chez 219 patients suédois regroupés rétrospectivement selon le génotype CYP 2C9. Le risque relatif d'anticoagulation excessive, correspondant à un INR > 3 durant les 2 premières semaines de traitement, à 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 variations 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 radiomarké ont montré que jusqu'à 92 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans l'urine. On ne trouve qu'une très faible quantité de warfarine sous forme inchangée dans l'urine, ce médicament étant surtout excrété sous forme de métabolites.

### **Gériatrie**

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

### Insuffisance rénale

La clairance rénale ne joue qu'un faible rôle dans la réponse à l'effet anticoagulant de la warfarine.

### Insuffisance hépatique

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

### Études de bioéquivalence

Quatre études de biodisponibilité ont été réalisées afin d'établir la bioéquivalence entre les comprimés de TARO-WARFARIN et le produit de marque. Les résultats des études sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

**Étude croisée à deux critères et à dose unique évaluant l'effet des aliments**  
**Comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) USP, 10 mg**  
**Comprimés à libération immédiate**

Comprimés de warfarine sodique (1 x 10 mg)  
Warfarine (selon les données mesurées)

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (CV en %)

PARAMÈTRE	TARO-WARFARIN comprimés à 10 mg (Taro Pharmaceuticals)	COUMADIN <sup>®</sup> * comprimés à 10 mg (DuPont Pharma, Canada)	RAPPORT DES MOYENNES (%) IC à 95 % (80 à 125 %)
ASC <sub>0-72</sub> (ng h/mL)	37 681 37 672 (15 %)	36 783 37 252 (13 %)	102 (98 à 107)
ASC <sub>0-T</sub> (ng h/mL)	46 187 46 241 (17 %)	45 075 45 761 (14 %)	102 (98 à 108)
ASC <sub>0-inf</sub> (ng h/mL)	52 257 52 396 (18 %)	51 166 52 153 (16 %)	102 (97 à 108)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 099 1 097 (14 %)	1 098 1 105 (10 %)	100 (95 à 105)
T <sub>max</sub> (h)	3,14 (44 %)	3,32 (41 %)	-----
T <sub>1/2</sub> (h)	38,4 (15 %)	39,4 (13 %)	-----

Les moyennes arithmétiques (% CV) de T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont présentées.

\*Acheté au Canada

**Étude croisée à deux critères et à dose unique menée à jeun**  
**Comprimés TARO-WARFARIN (warfarine sodique) USP, 10 mg**  
**Comprimés à libération immédiate**

Comprimés de warfarine sodique (1 x 10 mg)  
 Warfarine (selon les données mesurées)

Moyenne géométrique  
 Moyenne arithmétique (CV en %)

<b>PARAMÈTRE</b>	<b>TARO-WARFARIN comprimés à 10 mg (Taro Pharmaceuticals)</b>	<b>COUMADIN®* comprimés à 10 mg (DuPont Pharma Canada)</b>	<b>RAPPORT DES MOYENNES (%) IC à 95 % (80 à 125 %)</b>
ASC <sub>0-72</sub> (ng h/mL)	38 280 39 699 (21 %)	38 226 39 649 (19 %)	100 (96 à 104)
ASC <sub>0-t</sub> (ng h/mL)	47 345 49 260 (26 %)	47 038 48 854 (20 %)	101 (97 à 105)
ASC <sub>0-inf</sub> (ng h/mL)	55 467 59 145 (41 %)	54 870 57 558 (26 %)	101 (96 à 106)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 324 1 387 (17 %)	1 416 1 481 (20 %)	94 (87 à 100)
T <sub>max</sub> (h)	1,78 (186 %)	1,17 (88 %)	-----
T <sub>1/2</sub> (h)	44,0 (28 %)	43,8 (23 %)	-----

Les moyennes arithmétiques (% CV) de T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont présentées.

\*Acheté au Canada

**Étude croisée à deux critères et à dose unique menée à jeun  
Comprimés TARO-WARFARIN (warfarine sodique), 1 mg  
Comprimés à libération immédiate**

Comprimés de warfarine sodique (2 x 1 mg)  
Warfarine (selon les données mesurées)

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (CV en %)

<b>PARAMÈTRE</b>	<b>TARO-WARFARIN 2 comprimés à 1 mg (Taro Pharmaceuticals)</b>	<b>COUMADIN®* 2 comprimés à 1 mg (DuPont Pharma Canada)</b>	<b>RAPPORT DES MOYENNES (%) IC à 95 % (80 à 125 %)</b>
ASC <sub>0-72h</sub> (ng.h/mL)	4 716,72 4 876,27 (24,33 %)	4 563,34 4 667,06 (21,50 %)	103,36 (96,29 - 110,96)
ASC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	8 305,53 8 773,99 (32,83 %)	8 234,22 8 504,53 (27,34 %)	100,87 (91,76 - 110,88)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	234,9 240,19 (20,71 %)	239,21 244,99 (24,20 %)	98,19 (90,48 - 106,56)
T <sub>max</sub> (h)	0,548 (23,36 %)	0,667 (104,28 %)	-----
T <sub>1/2 le</sub> (h)	63,29 (25,86 %)	64,27 (27,92 %)	-----

Les moyennes arithmétiques (% CV) de T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont présentées.

\*Acheté au Canada



**Étude croisée à deux critères et à dose unique évaluant l'effet des aliments  
Comprimés TARO-WARFARIN (warfarine sodique), 1 mg Comprimés à  
libération immédiate**

Comprimés de warfarine sodique (2 x 1 mg)  
Warfarine (selon les données mesurées)

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (CV en %)

<b>PARAMÈTRE</b>	<b>TARO-WARFARIN 2 comprimés à 1 mg (Taro Pharmaceuticals)</b>	<b>COUMADIN<sup>®</sup>* 2 comprimés à 1 mg (DuPont Pharma Canada)</b>	<b>RAPPORT DES MOYENNES (%) IC à 95 % (80 à 125 %)</b>
SSC <sub>0-72h</sub> (ng.h/mL)	4 691,52 4 895,45 (29,03 %)	4 731,91 5012,25 (25,46 %)	99,15 (95,70 - 102,72)
SSC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	9234,38 9 677,56 (34,18 %)	8 933,19 9500,91 (31,56 %)	103,37 (95,10 - 112,37)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	141,45 143,99 (20,3 4%)	146,68 151,73 (22,69 %)	96,43 (89,37 - 104,05)
T <sub>max</sub> * (h)	2,47 (57,29 %)	2,35 (55,53 %)	-----
T <sub>1/2le</sub> * (h)	71,85 (25,95 %)	67,16 (25,30 %)	-----

Les moyennes arithmétiques (% CV) de T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont présentées.

\*Acheté au Canada

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) sont indiqués 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, et les récives d'infarctus.

Les troubles cliniques suivants comptent 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 des risques élevés de thromboembolie;
4. infarctus du myocarde;
5. embolie cérébrale.

La warfarine peut aussi être utilisée 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 localisés :

**Grossesse :** Les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) sont contre-indiqués chez la femme enceinte parce que le médicament 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 les comprimés de TARO-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 le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Bien que rares, les rapports de tératogenèse à la suite d'une exposition *in utero* à la warfarine incluent des anomalies de l'appareil urinaire telles que la présence d'un seul rein, l'asplénie, l'anencéphalie, le spina bifida, la paralysie de nerfs crâniens, l'hydrocéphalie, les malformations cardiaques et les cardiopathies congénitales, la polydactylie, la déformation des orteils, la hernie du diaphragme, le leucome cornéen, la fente palatine, la fente labiale, la schizocéphalie et la microcéphalie.

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

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

## **Tendances hémorragiques ou dyscrasies.**

### **Intervention chirurgicale récente ou envisagée :**

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

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

1. appareils digestif, génito-urinaire ou respiratoire;
2. hémorragie du système nerveux central;
3. anévrisme cérébral ou anévrisme disséquant de l'aorte;
4. péricardite et épanchement péricardique;
5. endocardite bactérienne.

Menace d'avortement, éclampsie et prééclampsie

Services de laboratoire inadéquats

Patients non supervisés présentant des affections associées à un risque élevé de non-observance, notamment sénilité, alcoolisme, psychose ou autre manque de collaboration de la part des patients.

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

### **Divers**

Hypersensibilité à la warfarine sodique ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition des comprimés de TARO-WARFARIN.

Anesthésie locale importante ou anesthésie par infiltration lombaire

Hypertension artérielle maligne.

## MISES EN GARDE

### MISE EN GARDE : RISQUE D'HÉMORRAGIE

La warfarine sodique peut être responsable d'hémorragies majeures ou d'issue fatale. Les hémorragies risquent davantage de survenir pendant la période initiale du traitement et aux doses plus élevées (entraînant un INR plus élevé). Les principaux facteurs de risque d'hémorragie comprennent : forte intensité de l'anticoagulation (INR > 4,0), âge de plus de 65 ans, INR très variables, antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, hypertension, maladie cérébrovasculaire, cardiopathie grave, anémie, tumeur maligne, traumatisme, insuffisance rénale, médicaments concomitants (voir PRÉCAUTIONS), et longue durée du traitement par la warfarine. L'INR doit faire l'objet de mesures régulières chez tous les patients traités. Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie tireront profit de mesures plus fréquentes de l'INR, d'une adaptation prudente des doses pour obtenir l'INR souhaité et d'une durée de traitement plus courte, selon les besoins cliniques. Il faut toutefois noter que le fait de maintenir l'INR dans les limites thérapeutiques n'élimine pas le risque d'hémorragie. 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.**)

**Un INR supérieur à 4,0 semble n'apporter aucun bienfait thérapeutique supplémentaire chez la plupart des patients; il est en outre associé à un risque accru d'hémorragie pathologique.**

### Hémorragie

Le risque le plus important associé à l'administration d'un anticoagulant comme les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) est l'hémorragie dans un tissu ou un organe (voir l'encadré MISES EN GARDE). Le risque d'hémorragie est lié à l'intensité et à la durée du traitement. Dans certains cas, l'hémorragie a entraîné une incapacité permanente ou la mort.

### Nécrose tissulaire

On a observé des cas rares (< 0,1 %) mais graves, de nécrose et (ou) de gangrène de la peau et d'autres tissus. La nécrose/gangrène semble être associée à une thrombose locale et apparaît habituellement quelques jours après le début du traitement par TARO-WARFARIN. 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. Dans certains cas, la nécrose a entraîné une incapacité permanente ou la mort.

Une évaluation clinique minutieuse s'impose pour 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. En cas de nécrose, cesser le traitement par TARO-WARFARIN. L'emploi d'autres médicaments doit être envisagé chez les patients nécessitant la poursuite de l'anticoagulothérapie.

**On ne saurait trop insister sur le fait que le traitement doit être adapté aux besoins particuliers de chaque patient.** L'action des comprimés de TARO-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 (INR) ou de toute autre épreuve de coagulation appropriée. La détermination des temps de saignement et de coagulation du sang entier ne constitue pas une mesure efficace pour contrôler le traitement. L'emploi de l'héparine prolonge le temps de Quick en une étape. Si l'on envisage l'administration concomitante d'héparine et de comprimés de TARO-WARFARIN, il faut consulter les recommandations figurant à la section PASSAGE DE L'HÉPARINE À LA WARFARINE.

Les médicaments, les changements de régime alimentaire et d'autres facteurs influent sur l'INR obtenu avec le traitement par TARO-WARFARIN. Des mesures plus fréquentes de l'INR s'imposent lors de la prise initiale ou de l'arrêt d'autres médicaments, notamment de substances végétales, ou lors du changement de la posologie d'autres médicaments (voir la section Interactions médicamenteuses).

Lors de l'administration des comprimés de TARO-WARFARIN, il faut faire preuve de prudence en tout temps, particulièrement lorsqu'ils sont administrés à des patients prédisposés à des risques d'hémorragie, de nécrose ou de gangrène.

### **Emploi chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée**

Chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée ou qui présentent des antécédents de maladie du rein, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, possiblement en lien avec des épisodes d'excès d'anticoagulation et d'hématurie (voir MISES EN GARDE – Populations particulières : Insuffisance rénale; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Dysfonctionnement rénale).

### **Calciphylaxie**

Des cas de calciphylaxie, également appelée artériolopathie urémique calcifiante, ont été signalés chez des patients prédisposés, principalement chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime soumis à la dialyse, mais également chez des patients présentant des facteurs de risque connus, comme une hyperphosphatémie, une hypercalcémie et un faible taux sérique d'albumine, ou recevant des antagonistes de la vitamine K, dont la warfarine. Lorsqu'on pose un diagnostic de calciphylaxie chez ces patients, il faut cesser le traitement par TARO-WARFARIN, instaurer un traitement de soutien spécifique et voir s'il convient d'administrer un autre traitement anticoagulant.

### **Athéroembolie généralisée et microembolie de cholestérol**

Le traitement par TARO-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 ». 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 réticularis, le rash, la gangrène, une douleur intense et soudaine à la jambe, au pied ou aux orteils, des ulcères du pied, la myalgie, la gangrène du pénis, les douleurs abdominales, les douleurs au flanc ou au dos, l'hématurie, l'insuffisance rénale, l'hypertension, l'ischémie cérébrale, l'infarctus de la moelle épinière, la pancréatite, les symptômes simulant la polyarthrite ou toute autre séquelle due à une insuffisance du débit sanguin en raison d'une occlusion embolique. Les organes le plus fréquemment touchés sont les reins, suivis du pancréas, de la rate et du foie. On a signalé des cas où les symptômes ont évolué vers une nécrose ou la mort. L'observation de ce type de phénomène commande l'arrêt du traitement par TARO-WARFARIN. L'emploi d'autres médicaments doit être envisagé chez les patients nécessitant la poursuite de l'anticoagulothérapie.

Le syndrome des orteils pourpres, caractérisé par une couleur foncée, rouge violacé ou marbré des orteils, est une complication de l'anticoagulothérapie orale qui survient habituellement entre 3 et 10 semaines ou plus après le début du traitement par la warfarine ou tout composé apparenté. Ce syndrome se caractérise principalement par une coloration pourpre de la surface plantaire et de la partie latérale des orteils qui pâlit lorsqu'on exerce une pression modérée et qui disparaît lorsqu'on surélève la jambe; une douleur et une sensibilité des orteils; l'intensification et l'atténuation de la couleur avec le temps. Bien que le syndrome des orteils pourpres soit en général réversible, dans certains cas, cette affection évolue en gangrène ou en nécrose pouvant nécessiter l'excision de la région atteinte ou entraîner l'amputation.

Une prolongation importante (> 50 secondes) du temps de céphaline activée (TCA) associé 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 élektive de la hanche et en recevant la warfarine en monothérapie.

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. Trouble hépatique ou insuffisance 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. Sonde à demeure.
6. Hypertension modérée ou grave.
7. Déficit de la réponse anticoagulante induite par la protéine C : TARO-WARFARIN diminue la synthèse des anticoagulants naturels, les protéines C et S. La 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 devront 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 les comprimés de warfarine sodique 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. Chirurgie oculaire : En chirurgie de la cataracte, l'emploi des comprimés de warfarine a été associé à une hausse importante de l'incidence des complications mineures liées au bloc anesthésique à l'aiguille fine et local; mais il n'a pas été associé à des complications hémorragiques peropératoires potentiellement dommageable pour la vue. Étant donné que l'arrêt, ou la diminution des doses, du traitement par TARO-WARFARIN peut entraîner de graves complications thromboemboliques, la décision d'interrompre le traitement en prévision d'une chirurgie oculaire relativement moins invasive et moins complexe, telle que la chirurgie du cristallin, doit s'appuyer sur l'appréciation des risques et des avantages de l'anticoagulothérapie.
9. Maladies affectant le réseau des petits vaisseaux ou la microcirculation, telles que la polycythémie vraie, la vasculite et le diabète grave.
10. Mauvais état nutritionnel.
11. Carence en vitamine K.
12. Apport accru en vitamine K.
13. Résistance héréditaire à la warfarine.

### **Thrombocytopénie induite par l'héparine**

Ne pas utiliser TARO-WARFARIN en traitement de première intention chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine et une thrombocytopénie induite par l'héparine associée à un syndrome thrombotique. Des cas d'ischémie veineuse des membres, de nécrose et de gangrène ont été observés chez ces patients lorsque le traitement par l'héparine était interrompu et que celui par la warfarine était 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. Le recours à un autre traitement anticoagulant doit être envisagé chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine ou une thrombose veineuse profonde. Le traitement par TARO-WARFARIN peut être envisagé après la normalisation de la numération plaquettaire.

### **Populations particulières**

#### **Insuffisant rénaux**

Il faut aviser les patients atteints d'insuffisance rénale qui prennent de la warfarine d'être très vigilants en ce qui a trait au suivi des valeurs d'INR (voir Insuffisance rénale).

#### **Grossesse**

Chez les humains, la warfarine traverse la barrière placentaire; les concentrations plasmatiques fœtales sont proches des valeurs observées chez la mère et peuvent entraîner une hémorragie mortelle chez le fœtus *in utero*. Des malformations congénitales ont été observées chez environ 5 % des enfants ayant été exposés à la warfarine durant le premier trimestre de la grossesse. L'embryopathie due à la warfarine est caractérisée par une

hypoplasie nasale avec ou sans épiphyses pointillées (chondrodysplasie ponctuée) et un retard de croissance (notamment faible poids à la naissance). Des anomalies du système nerveux central et de l'œil ont également été signalées, dont la dysplasie dorsale médiane caractérisée par une agénésie calleuse, la malformation de Dandy-Walker, l'atrophie de la partie médiane du cervelet et la dysplasie ventrale médiane, caractérisée par une atrophie optique. Un retard mental, la cécité, la schizencéphalie, la microcéphalie, l'hydrocéphalie et d'autres complications défavorables reliées à la grossesse ont été signalés chez des enfants ayant été exposés à la warfarine durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Allaitement**

Selon les données publiées dont on dispose concernant 15 mères allaitantes, aucune trace de warfarine n'est décelée dans le lait maternel. Parmi les 15 enfants nés à terme, 6 nourrissons allaités présentaient un temps de Quick situé dans l'intervalle attendu. On n'a pas obtenu le temps de Quick pour les 9 autres nourrissons allaités. Il convient de surveiller les nourrissons allaités afin de détecter la présence d'ecchymose ou d'hémorragie. Les effets de la warfarine chez les prématurés n'ont pas été évalués. La prudence est de mise lors de l'administration de TARO-WARFARIN aux femmes qui allaitent. La décision d'allaiter ne doit être prise qu'après avoir soigneusement évalué toutes les options disponibles. Les femmes qui allaitent et qui reçoivent la warfarine comme traitement anticoagulant doivent être suivies de près pour veiller à ce que les valeurs d'INR ne soient pas au-delà des valeurs maximales recommandées. Il serait prudent d'effectuer des tests de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque de saignements avant de conseiller l'allaitement aux mères qui prennent la warfarine.

### **Traitement au moment d'une intervention dentaire ou chirurgicale**

Certaines interventions dentaires ou chirurgicales peuvent nécessiter l'interruption du traitement par TARO-WARFARIN ou une modification des doses administrées. Lors de l'interruption du traitement, aussi brève soit-elle, il convient d'en évaluer soigneusement les bienfaits et les risques. Il est recommandé de mesurer l'INR juste avant toute intervention dentaire ou chirurgicale. Chez les patients subissant une intervention peu invasive et qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celle-ci, l'adaptation de la dose de TARO-WARFARIN de façon à maintenir l'INR à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique devrait permettre le maintien du traitement anticoagulant en toute sécurité.

### **Divers :**

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

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

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

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 accompagnant ces produits).

## **PRÉCAUTIONS**

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

**De nombreux facteurs, seuls ou combinés, y compris les voyages, les changements de régime alimentaire, l'environnement, l'état physique ou la médication, ou encore l'utilisation de produits de médecine douce, peuvent influencer la réponse des patients aux anticoagulants, dont la warfarine. En général, il est de mise de surveiller la réponse des patients par des mesures additionnelles du temps de Quick/INR au cours de la période suivant immédiatement la sortie de l'hôpital et en cas d'ajout, d'abandon ou de prise irrégulière d'autres médicaments (incluant les produits de médecine douce). Cette mesure concerne aussi bien les médicaments administrés sur de courtes périodes (p. ex., antibiotiques, antifongiques, corticostéroïdes). Aux tableaux qui suivent dans cette section, on énumère des facteurs qui, seuls ou combinés, peuvent modifier le temps de Quick. Toutefois, il existe également d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse du patient à l'anticoagulant; ces tableaux ne sont donc fournis qu'à titre de référence.**

**Les mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques des médicaments peuvent interagir avec la warfarine sodique. Les mécanismes pharmacodynamiques donnant lieu à une interaction médicamenteuse avec les comprimés de warfarine sodique 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 les comprimés de warfarine sodique sont principalement l'induction enzymatique, l'inhibition enzymatique et une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques. Il importe de noter que, dans le cas de certains médicaments, plus d'un mécanisme est à l'origine de l'interaction.**

**L'effet net des comprimés de warfarine sodique sur le temps de Quick/INR est imprévisible en raison de l'exposition possible du patient à une combinaison des facteurs énumérés. Il est donc recommandé de réaliser des mesures du temps de Quick/INR plus fréquentes lors de l'amorce ou de l'arrêt du traitement par d'autres médicaments, y compris par des substances végétales, ou lors de la modification de la posologie d'autres médicaments, y compris ceux dont l'administration se fait sur une brève période (ex. : antibiotiques, antifongiques ou corticostéroïdes).**

Veuillez consulter les monographies des médicaments administrés en association avec la warfarine pour de plus amples renseignements sur les interactions possibles et les réactions indésirables associées aux hémorragies.

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

## **Interactions médicamenteuses**

### Aperçu des interactions médicamenteuses

Les isoenzymes du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme de la warfarine comprennent les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. L'énantiomère S de la warfarine, plus puissant (60 % de l'effet anticoagulant global), est métabolisé par le CYP 2C9, alors que l'énantiomère R est métabolisé par les isoenzymes CYP 1A2 et 3A4. La concentration de la warfarine à l'état d'équilibre dépend du métabolisme de l'énantiomère S induit par le CYP 2C9.

- De plus, les inhibiteurs des isoenzymes CYP 2C9, 1A2 et (ou) 3A4 sont susceptibles d'augmenter l'effet (augmentation de l'IRN) de la warfarine en augmentant l'exposition au médicament.
- Les inducteurs des isoenzymes CYP 2C9, 1A2 et (ou) 3A4 sont susceptibles de diminuer l'effet (diminution de l'IRN) de la warfarine en diminuant l'exposition au médicament.

On doit soupçonner une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine lorsqu'il est nécessaire d'administrer au patient des doses quotidiennes élevées de comprimés de TARO-WARFARIN pour maintenir le temps de Quick/INR dans les limites d'un intervalle thérapeutique normal.

Il est préférable d'administrer avec prudence les médicaments dont les interactions avec les coumarines sont inconnues. Quand on amorce ou arrête le traitement par ces médicaments, il est conseillé de vérifier plus fréquemment le temps de Quick/INR.

Les coumarines peuvent aussi influencer les effets d'autres médicaments. Les hypoglycémifiants (chlorpropamide et tolbutamide) et les anticonvulsivants (phénytoïne et phénobarbital) peuvent s'accumuler dans l'organisme, s'il y a interférence avec leur métabolisme ou leur excrétion.

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

**Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	ÉDC, EC	Peuvent modifier le temps de Quick. Peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire. Peuvent provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastro-duodéal ou une perforation.	Il faut surveiller étroitement les patients recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) afin de s'assurer qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'anticoagulant. Le risque d'hémorragie est accru lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la warfarine. Ajuster la dose en conséquence ou cesser l'administration, le cas échéant. On se reportera à l'étiquetage de tous les médicaments utilisés en concomitance afin d'obtenir de plus amples renseignements au sujet des interactions de ces produits avec TARO-WARFARIN ou des effets indésirables ayant trait aux hémorragies.
Anticoagulants Antiagrégants plaquettaires Thrombolytiques Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine	EC EC ÉDC EC	Peuvent accroître le risque d'hémorragie.	L'utilisation de ces médicaments en concomitance avec la warfarine augmente le risque d'hémorragie; leur utilisation avec TARO-WARFARIN impose une surveillance étroite des patients. Ajuster la dose en conséquence ou cesser l'administration, le cas échéant.
Antibiotiques et antifongiques	EC	Peuvent modifier le rapport international normalisé (INR).	Des cas de variations de l'INR ont été signalés chez des patients prenant de la warfarine avec des antibiotiques ou des antifongiques, mais selon les résultats d'études de pharmacocinétique clinique, les effets de ces agents sur la concentration plasmatique de la warfarine ne se produisent pas de façon constante. Éviter l'administration concomitante avec la warfarine ou surveiller étroitement l'INR lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement antibiotique ou antifongique chez les patients sous TARO-WARFARIN.

Légende : ÉDC = étude de cas; EC = essai clinique; T = risque théorique

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

**Tableau 3. FACTEURS ENDOGÈNES**

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

dyscrasie	stéatorrhée
hyperthermie	

#### **Tableau 4. FACTEURS EXOGÈNES**

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

##### **Classes de médicaments**

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

**Tableau 5. Médicaments susceptibles d'interagir avec TARO-WARFARIN**

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

ezoméprazole	olsalazine oméprazole	
--------------	--------------------------	--

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

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

### **Tableau 6. FACTEURS ENDOGÈNES**

hyperlipémie	résistance héréditaire aux coumarines
hypothyroïdie	syndrome néphrotique
œdème	

### **Tableau 7. FACTEURS EXOGÈNES**

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

#### **Classes de médicaments**

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

**Tableau 8. Médicaments (interactions signalées)**

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

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

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

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

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

On a observé que les produits de médecine douce suivants atténuent le traitement par les comprimés de warfarine sodique :

- 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 des comprimés de warfarine sodique. Les effets du ginseng peuvent toutefois être variables (effet accru ou amoindri des comprimés de warfarine sodique). Il faut éviter cette association ou assurer une surveillance plus étroite.

- Le coenzyme Q<sub>10</sub> (ubiquinone) et le millepertuis sont associés le plus souvent à une DIMINUTION des effets des comprimés de warfarine sodique.

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 des comprimés de warfarine sodique. De même, certains produits de médecine douce peuvent être dotés de propriétés coagulantes, lorsqu'ils sont pris seuls, ou peuvent diminuer les effets des comprimés de warfarine sodique. Certaines substances végétales et certains aliments (légumes verts, comme le brocoli) peuvent interagir avec TARO-WARFARIN en raison de leur interaction avec l'isoenzyme CYP450 (échinacée, jus de pamplemousse, ginkgo, hydraste du Canada, millipertuis commun).

Certains produits de médecine douce pouvant altérer la coagulation sont énumérés ci-dessous à titre de renseignement. Comme bon nombre d'entre eux possèdent plusieurs noms communs et scientifiques, le tableau ci-dessous comporte les noms communs les plus fréquemment utilisés. Il faut toutefois noter que cette liste n'est pas exhaustive.

**Tableau 9. Produits de médecine douce renfermant des coumarines pouvant exercer des effets anticoagulants :**

aigremoine <sup>c</sup> ( <i>Argimonia 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>Aesculus hippocastanum</i> )
boldo ( <i>Peumus Boldo</i> ), buchu ( <i>Barosmae boldo</i> )	mélilot ( <i>Melilotus officinalis</i> )
camomille - allemande et romaine ( <i>Anthemis nobilis</i> )	ményanthe <sup>a</sup> ( <i>Menyanthis folium</i> )
cannelle <sup>c</sup>	persil ( <i>Carum petroselinum</i> )
carotte sauvage ( <i>Daucus carota</i> )	piment ( <i>Capsicum</i> )
céleri ( <i>Apium graveolens</i> )	pissenlit <sup>c</sup> ( <i>Taraxacum officinale</i> )
Dong Quai ( <i>Angelica sinensis</i> )	quassia ( <i>Amara</i> )
fenugrec ( <i>Trigonella foenumgraecum</i> ),	raifort ( <i>Cochleria armoracia</i> )
fèves tonka ( <i>Dipteryx odorata</i> )	réglisse <sup>c</sup> ( <i>Glycyrrhiza globra</i> )
fleur de la Passion ( <i>Passiflora edulis</i> )	spirée blanche <sup>a</sup> ( <i>Spiraea ulmaria</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 avellaneda*)



**Tableau 10. Produits de médecine douce renfermant des salicylates ou présentant des propriétés antiplaquettaires :**

Aigre-moine <sup>a</sup>	oignon <sup>d</sup> ( <i>Allium cepa</i> )
ail <sup>d</sup> ( <i>Tremuloides</i> )	peuplier ( <i>Populi gemma</i> )
canneberge	pissenlit <sup>d</sup>
cannelle <sup>d</sup>	policosanol
chrysanthème-matricaire ( <i>Chrysanthemum parthenum</i> )	polygala de Virginie ( <i>Polygala</i> )
cimicifuge ( <i>Cimicifuga racemosa</i> )	réglisse <sup>c</sup>
clou de girofle ( <i>Eugenia caryophyllus</i> )	salsepareille allemande ( <i>Corex arenaria</i> )
gel d'aloès	saule ( <i>Salix nigra</i> )
gingembre	spirée blanche <sup>b</sup>
Ginkgo biloba	tamarinier ( <i>Tamarindus Indica</i> )
ginseng ( <i>Panax spp</i> ) <sup>e</sup>	thé des bois ( <i>Gaultheria procumbens</i> )
ményanthe <sup>b</sup>	tremble ( <i>Populus tremuloides</i> )
	viorne à feuilles de prunier ( <i>Viburnum prunifolium</i> )

**Tableau 11. Produits de médecine douce dotés de propriétés fibrinolytiques :**

ail <sup>e</sup>	ginseng ( <i>Panax spp</i> ) <sup>e</sup>	oignon <sup>e</sup>
bromélines ( <i>Bromelainum</i> )	nicotinate d'inositol	piment <sup>c</sup>

**Tableau 12. Produits de médecine douce dotés de propriétés coagulantes :**

achillée mille-feuille ( <i>Achillea millefolium</i> )	gui de chêne ( <i>Viscum album</i> )
légumes verts	hydraste du Canada ( <i>Chrysanthemum</i> )
	millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )

<sup>a</sup> Contient de la coumarine, a des propriétés antiplaquettaires et pourrait avoir des propriétés coagulantes si elle contient effectivement de la vitamine K.

<sup>b</sup> Contient de la coumarine et du salicylate.

<sup>c</sup> Contient de la coumarine et a des propriétés fibrinolytiques.

<sup>d</sup> Contient de la coumarine et a des propriétés antiplaquettaires.

<sup>e</sup> A des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

### Considérations relatives au risque accru d'hémorragie

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

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Métabolisme et POSOLOGIE ET MODE**

**D'ADMINISTRATION**). Les hémorragies risquent davantage de survenir pendant la période initiale du traitement et aux doses plus élevées (entraînant un INR plus élevé) de warfarine sodique.

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

### **Utilisation chez les patients âgés ou de santé fragile**

Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse du temps de Quick/INR plus marquée que prévue aux effets anticoagulants de la warfarine (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées). La warfarine est contre-indiquée chez les patients non supervisés atteints d'affections associées à un risque élevé de non-observance, notamment sénilité, alcoolisme, psychose ou autre manque de collaboration de la part des patients. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre la warfarine sodique à des patients âgés ou à des patients 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 warfarine (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

### **Grossesse**

L'exposition à TARO-WARFARIN au cours de la grossesse peut entraîner un avortement spontané, des anomalies congénitales ou la mort du fœtus. La planification de grossesse doit être abordée avec les femmes en âge de procréer suivant un traitement par TARO-WARFARIN (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies lors d'études cliniques contrôlées à répartition aléatoire. Cependant, l'usage de comprimés de warfarine sodique chez les enfants a été documenté dans la prévention et le traitement des épisodes thromboemboliques.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée de comprimés de warfarine n'a été menée chez les enfants; la dose optimale, l'innocuité et l'efficacité du produit chez cette population sont inconnues. L'utilisation de comprimés de warfarine chez les enfants repose sur les données et recommandations concernant la population adulte et sur quelques données limitées sur les enfants issues d'études d'observation et de registres de patients. Les enfants recevant des comprimés de warfarine doivent éviter toute activité ou tout sport présentant un risque de lésions traumatiques.

La physiologie de la thrombose et la réponse aux anticoagulants chez le nourrisson et l'enfant évoluent en fonction du développement du système hémostatique. La posologie de la warfarine chez cette population varie en fonction de l'âge des patients, la dose requise (en mg/kg) pour maintenir l'INR cible étant plus élevée chez les nourrissons et plus faible chez les adolescents. La variabilité des besoins en warfarine en fonction de l'âge, les médicaments concomitants, le régime alimentaire et les pathologies médicales peuvent rendre difficiles l'atteinte et le maintien des valeurs cibles d'INR chez les enfants; des mesures plus fréquentes de l'INR sont donc recommandées chez cette population. Les études d'observation portant sur des enfants et les registres de patients révèlent une variation des taux d'hémorragie en fonction de la population de patients et des centres de soins cliniques.

Les nourrissons et les enfants recevant une alimentation enrichie en vitamine K, notamment des préparations pour nourrissons, présenteraient une résistance au traitement par la warfarine, tandis que ceux nourris au lait humain, seraient sensibles à ce traitement.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables possibles associées aux comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) incluent :

### Hémorragie

Une hémorragie, plus ou moins grave (y compris d'issue fatale), peut se produire au cours d'un traitement par TARO-WARFARIN. Elle peut toucher n'importe quel tissu ou organe et se manifester sous forme de saignement externe ou interne accompagné de symptômes et de complications. Elle résulte de l'effet anticoagulant du médicament.

En général, les systèmes suivants de l'organisme peuvent être touchés :

- appareil digestif supérieur (hémorragie gingivale, hématomène) ou inférieur (méléna, hématochézie, hémorragie rectale)
- une hémorragie rétropéritonéale est également possible
- voies respiratoires (épistaxis, hémoptysie), y compris de rares cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire
- appareil génito-urinaire (hématurie, hémorragie vaginale, ménorragie)
- peau (contusion, ecchymose et pétéchie)

Une hémorragie du système nerveux central, y compris hémorragie intracrânienne ou hématome rachidien et une hémorragie oculaire, intra-articulaire, pleurale, péricardique, surrénalienne et hépatique peuvent également survenir.

Certaines complications hémorragiques peuvent se manifester par des signes et des symptômes dont l'origine hémorragique n'est pas établie immédiatement.

Les signes, les symptômes et la gravité varient selon le siège et l'importance du saignement. Les complications hémorragiques peuvent se présenter sous forme de paralysie; de paresthésie; de céphalées, de douleur à la poitrine, à l'abdomen, aux articulations, aux muscles ou d'autres types de douleur; d'étourdissements; d'essoufflement, de dysphagie ou de difficultés respiratoires, d'œdème inexpliqué, de faiblesse, d'hypotension, d'anémie, de syndrome des orteils pourpres, de fatigue, de léthargie, de malaise, de pâleur, de syncope ou de choc inexpliqué. Par conséquent, il faut envisager la possibilité d'une hémorragie lors de l'évaluation de tout patient ayant reçu des anticoagulants et présentant des symptômes ne donnant pas lieu à un diagnostic clair. Un saignement qui se produit au cours d'une anticoagulothérapie n'est pas toujours relié au temps de Quick/INR (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

L'hémorragie survenant lorsque le temps de Quick/INR se situe dans la limite de l'intervalle thérapeutique dicte une exploration diagnostique, étant donné qu'elle peut être l'indice d'une lésion dont on n'avait pas encore soupçonné la présence, p. ex., une tumeur, un ulcère, etc.

La nécrose de la peau et d'autres tissus (voir MISES EN GARDE).

Athéroembolie généralisée et microembolie de cholestérol (voir MISES EN GARDE).

### **Réactions indésirables observées après la commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation de la warfarine. Étant donné que ces réactions sont signalées sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence avec précision.

**Troubles sanguins et lymphatiques :** anémie

**Troubles cardiaques :** angine de poitrine, douleur thoracique, hémorragie péricardique

**Troubles endocriniens :** hémorragie surrénalienne

**Troubles oculaires :** hémorragie oculaire

**Troubles gastro-intestinaux :** douleurs abdominales, y compris crampes, distension abdominale, diarrhée, dysgueusie, dysphagie, flatulence/ballonnement, hémorragie gingivale, hématomèse, hématochézie, méléna, nausées, hémorragie rectale, hémorragie rétropéritonéale, altération du goût, vomissements

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** asthénie, fatigue, œdème, enflure, sensation de froid, frissons, malaise, douleurs, pâleur, fièvre

**Troubles hépatobiliaires :** hépatite, hémorragie hépatique, la jaunisse et atteinte cholestatique du foie.

**Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique, hypersensibilité/réactions allergiques

**Épreuves de laboratoire :** élévation du taux d'enzymes hépatiques

**Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :** arthralgie, hémarthrose, myalgie

**Troubles du système nerveux :** étourdissements, maux de tête, hémorragie intracrânienne, paresthésie, paralysie, hématome rachidien, intolérance au froid, coma, perte de conscience

**Troubles psychiatriques :** léthargie

**Troubles rénaux et urinaires :** hématurie, insuffisance rénale aiguë

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** hémorragie vaginale, ménorragie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** épistaxis, dyspnée, hémoptysie, hémothorax, hémorragie alvéolaire pulmonaire, calcification pulmonaire

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** ecchymose, prurit, rash, alopecie, urticaire, dermatite, pétéchie, nécrose cutanée, dermatite bulleuse, calciphylaxie

**Troubles vasculaires :** hémorragie, hypotension, syncope, vasculite, choc, syndrome des orteils pourpres, embolie artérielle, embolie graisseuse, nécrose, microembolie de cholestérol généralisée

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

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

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### **Signes et symptômes**

Les saignements anormaux francs ou soupçonnés (sang dans les selles ou l'urine, hématurie, écoulements menstruels excessifs, méléna, pétéchies, contusions excessives ou suintement persistant des blessures superficielles, baisse inexplicquée du taux d'hémoglobine) témoignent d'un effet anticoagulant excessif.

### **Traitement**

En présence d'un effet anticoagulant excessif, le choix du traitement repose sur la mesure de l'INR, la présence ou l'absence d'hémorragie et les circonstances cliniques. On peut maîtriser un effet anticoagulant excessif en interrompant le traitement par TARO-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 K<sub>1</sub> avant de les utiliser.)

Dans ce cas, la prise de vitamine K<sub>1</sub> diminue la réponse au traitement subséquent par les comprimés de TARO-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 l'INR. La reprise du traitement par la warfarine annule l'effet de la vitamine K<sub>1</sub> et il est possible d'obtenir de nouveau un INR thérapeutique par une adaptation précise de la dose. Lorsqu'une action anticoagulante rapide est nécessaire, l'héparine peut représenter un traitement initial plus approprié.

Si un saignement mineur se transforme en hémorragie, il faut administrer de 5 à 25 mg (rarement jusqu'à 50 mg) de vitamine K<sub>1</sub> par voie parentérale. En cas d'urgence, lorsqu'une inversion rapide des effets des comprimés de Taro-Warfarin est nécessaire, l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP), de plasma congelé frais ou de facteur VII activé peut être envisagée.

L'utilisation de ces produits sanguins est associée à un risque d'hépatite et d'autres maladies virales; les CCP et le facteur VII activé sont également associés 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 TARO-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 sont abaissées tout comme les concentrations de facteur IX lors du traitement par les comprimés de TARO-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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

Les premières études cliniques portant sur les anticoagulants oraux, ayant servi à émettre les recommandations posologiques de 1,5 à 2,5 fois le temps de Quick témoin, ont utilisé une thromboplastine sensible extraite du cerveau humain. Comme les thromboplastines moins sensibles extraites du cerveau de lapin sont couramment utilisées pour déterminer le temps de

Quick, il faut effectuer une adaptation afin que l'intervalle de temps de Quick recherché reflète cette sensibilité moindre.

### **Les meilleures données cliniques dont on dispose appuient les recommandations posologiques suivantes pour les comprimés de TARO-WARFARIN.**

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

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 documentée d'anticorps antiphospholipidiques), se reporter aux lignes directrices de traitement en vigueur pour la durée de traitement recommandée.

La dose de warfarine doit être adaptée pour maintenir un INR cible de 2,5 (INR de 2,0 à 3,0) pour les traitements de toute durée.

#### **Fibrillation auriculaire**

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

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

semaines.

Une anticoagulothérapie orale est recommandée chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire persistante ou paroxystique 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 ventriculaire modéré ou grave ou insuffisance cardiaque, antécédents d'hypertension ou 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 en plus particulièrement de sténose mitrale. Une anticoagulothérapie s'impose chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et ayant des valvules prothétiques. L'INR cible sera généralement plus élevé, et l'aspirine sera ou non ajoutée, en fonction des facteurs de risque reliés à la valvule prothétique ou propres au patient.

### **Après un infarctus du myocarde**

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

### **Dysfonctionnement rénal**

Même s'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'insuffisance rénale, il est conseillé d'assurer un suivi fréquent de l'effet anticoagulant chez les patients qui présentent une dysfonction rénale afin de maintenir les doses de warfarine dans les limites thérapeutiques (voir MISES EN GARDE : Emploi chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée).

### **Épreuves de laboratoire**

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

Pour assurer une bonne maîtrise, il est recommandé d'effectuer des mesures additionnelles du temps de Quick lorsque d'autres préparations de warfarine sont 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 de 33 à 64 % du temps chez les patients. Le temps passé à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique est beaucoup plus long (56 % à 93 %) chez les patients dont la prise en charge se fait dans des cliniques d'anticoagulothérapie.

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

### **Dose initiale**

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

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

### **Dose omise**

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

### **Traitement au moment d'une intervention dentaire ou chirurgicale**

La prise en charge des patients qui subissent des interventions dentaires ou chirurgicales nécessite une communication étroite entre le médecin traitant et le chirurgien ou le dentiste. Il est recommandé de mesurer le temps de Quick/INR immédiatement avant l'intervention. Chez les patients subissant des interventions effractives mineures qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celles-ci, l'adaptation de la dose des comprimés de

TARO-WARFARIN de façon à maintenir le temps de Quick/INR à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique devrait permettre le maintien du traitement anticoagulant en toute sécurité. Le champ opératoire devrait être suffisamment limité et accessible pour effectuer les interventions permettant l'hémostase. Dans ces conditions, les interventions dentaires et chirurgicales peuvent être effectuées sans risque indu d'hémorragie. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN. Il faudrait évaluer soigneusement les risques et les avantages de l'interruption du traitement par les comprimés de TARO- WARFARIN, même pendant une courte période.

### **Passage de l'héparine à la warfarine**

Étant donné que l'effet anticoagulant des comprimés de TARO-WARFARIN ne se manifeste qu'après un certain temps, on préfère utiliser l'héparine en premier lieu, car elle agit plus rapidement. Le passage aux comprimés de TARO-WARFARIN peut s'amorcer en même temps que le traitement à l'héparine à pleine dose 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 les comprimés de TARO-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/INR. Lorsque le temps de Quick/INR recherché ou l'activité prothrombinique désirée sont atteints sous les comprimés de TARO-WARFARIN, le traitement à l'héparine peut être abandonné.

Les comprimés de TARO-WARFARIN peuvent entraîner un allongement du temps de céphaline activée, même en l'absence d'héparine. Au début d'un traitement par les comprimés de TARO-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 les comprimés de TARO-WARFARIN afin de mesurer le temps de Quick/INR, et ce, au moins :

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

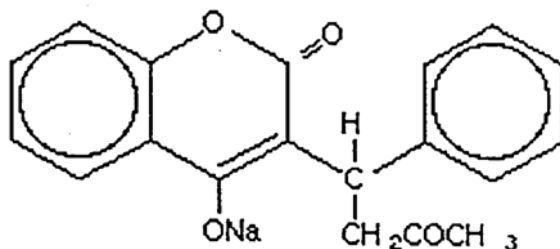
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance médicamenteuse :**

**Nom propre :** Warfarine sodique, USP

**Dénomination chimique :** Clathrate d'isopropyle de sel sodique de 3-(alpha-acétonyl-benzyl)-4-hydroxycoumarine

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :**  $C_{19}H_{15}NaO_4 \cdot 1/2C_3H_8O$

**Poids moléculaire :** 330,31 + 30,05

### Description :

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

### Composition :

Les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique), USP, contiennent les ingrédients suivants : stéarate de magnésium, lactose anhydre, amidon de maïs pré-gélifié et un colorant qui varie selon la teneur du comprimé).

1,0 mg : Rose - pigment laque D&C rouge n° 6

2,0 mg : Lavande – pigment laque FD&C bleu n° 2 et pigment laque FD&C rouge n° 40

2,5 mg :	Vert - pigment laque FD&C bleu n° 2 et pigment laque D&C jaune n° 10
3,0 mg :	Beige - pigment laque FD&C rouge n° 40, pigment laque D&C jaune n° 10 et pigment laque FD&C bleu n° 2
4,0 mg :	Bleu - pigment laque FD&C bleu n° 1
5,0 mg :	Pêche - pigment laque D&C jaune n° 10 et pigment laque D&C rouge n° 6
6,0 mg :	Bleu sarcelle - pigment laque D&C jaune n° 10 et pigment laque FD&C bleu n° 2
7,5 mg :	Jaune – pigment laque D&C jaune n° 10
10,0 mg :	Blanc - Sans colorant

**Recommandation en matière de stabilité et d’entreposage :**

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

**Consignes particulières de manipulation**

Les femmes enceintes travaillant en pharmacie ou en milieu clinique doivent éviter tout contact avec des comprimés broyés ou brisés (voir **MISES EN GARDE, Grossesse**).

**PRÉSENTATION**

Les comprimés TARO-WARFARIN (warfarine sodique), USP sont à rainure simple et se présentent comme suit :

<b>Teneur</b>	<b>Inscription sur le côté 1</b>	<b>Inscription sur le côté 2</b>	<b>Couleur</b>
1,0 mg	WARFARIN 1	TARO	Rose
2,0 mg	WARFARIN 2	TARO	Lavande
2,5 mg	WARFARIN 22	TARO	Vert
3,0 mg	WARFARIN 3	TARO	Beige
4,0 mg	WARFARIN 4	TARO	Bleu
5,0 mg	WARFARIN 5	TARO	Pêche
6,0 mg	WARFARIN 6	TARO	Bleu sarcelle
7,5 mg	WARFARIN 7½	TARO	Jaune
10,0 mg	WARFARIN 10	TARO	Blanc

En flacons et plaquettes alvéolées de 100 pour les doses de 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7,5 ou 10 mg.  
En flacons de 250 pour les doses de 1, 2, 2,5, 4, ou 5 mg.  
En flacons de 1000 pour les doses de 1, 2, 2,5, 3, 4, 5 ou 6 mg.

## **TOXICOLOGIE**

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

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

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Peterson, P. et coll., Placebo Controlled Randomized Trial Of Warfarin And Aspirin For Prevention Of Thromboembolic Complications In Chronic Atrial Fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study, *Lancet*, 1989: 1:175-179.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study final results, *Circulation*, 1991: 84:527-539.
3. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 1990: 323:1505-1511.
4. Connolly, S.J. et coll., Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study, *JACC*, 1991: 18:349-355.
5. Ezekowitz, M.D. et coll., Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation, *N Engl J Med*, 1992: 327:1406-1412.
6. Laupacis, D<sup>F</sup> 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 low-intensity, 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 Coumadin, Bristol-Myers Squibb Canada, numéro de contrôle 217553, date de révision: 4 septembre 2018

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE  
UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE  
VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

**Pr<sup>r</sup>TARO-WARFARIN  
Comprimés de warfarine sodique**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TARO-WARFARIN et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de TARO-WARFARIN.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Risque d'hémorragie :**

L'effet secondaire le plus fréquent de TARO-WARFARIN est l'hémorragie, qui peut être grave et mettre la vie en danger. Le risque d'hémorragie peut être plus élevé dans les cas suivants :

- antécédents de saignements de l'estomac ou des intestins (ulcères);
- hypertension;
- maladie cardiaque;
- problèmes de circulation sanguine dans le cerveau;
- anémie;
- cancer;
- maladie rénale;
- traumatisme ou lésion.

Consultez votre professionnel de la santé si une des situations ci-dessus s'applique à vous. Vous pourriez aussi être exposé à un risque accru d'hémorragie si vous prenez TARO-WARFARIN pendant une longue période ou avec certains autres médicaments. Un INR (rapport international normalisé) de 4,0 ou plus constitue également un risque d'hémorragie. L'INR est une épreuve sanguine qui indique le degré de coagulation du sang. Votre professionnel de la santé veillera à ce que votre INR demeure dans l'intervalle qui est approprié pour vous. Cela aidera à réduire le risque d'hémorragie. Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé dès qu'un saignement inhabituel ou que des signes ou des symptômes de saignements se manifestent (voir la section **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-WARFARIN?**).



### **Pourquoi TARO-WARFARIN est-il utilisé?**

- TARO-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.
- TARO-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.

### **Comment TARO-WARFARIN agit-il?**

TARO-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 feuillus ainsi que dans certaines huiles végétales.

- TARO-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 TARO-WARFARIN durent de deux à cinq jours, mais il est important que vous preniez votre dose tous les jours.

### **Quels sont les ingrédients de Taro-Warfarin?**

Ingrédients médicinaux : warfarine sodique.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose anhydre, stéarate de magnésium et un colorant qui varie selon la teneur du comprimé.

1,0 mg :	Rose - pigment laque D&C rouge n° 6
2,0 mg :	Lavande – pigment laque FD&C bleu n° 2 et pigment laque FD&C rouge n° 40
2,5 mg :	Vert - pigment laque FD&C bleu n° 2 et pigment laque D&C jaune n° 10
3,0 mg :	Beige - pigment laque FD&C rouge n° 40, pigment laque D&C jaune n° 10 et pigment laque FD&C bleu n° 2
4,0 mg :	Bleu - pigment laque FD&C bleu n° 1
5,0 mg :	Pêche - pigment laque D&C jaune n° 10 et pigment laque D&C rouge n° 6
6,0 mg :	Bleu sarcelle - pigment laque D&C jaune n° 10 et pigment laque FD&C bleu n° 2
7,5 mg :	Jaune – pigment laque D&C jaune n° 10
10,0 mg :	Blanc - Sans colorant

### **TARO-WARFARIN est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

TARO-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.

Chaque comprimé rond à rainure simple porte l'inscription « WARFARIN » suivi de la teneur du comprimé sur un côté et l'inscription « TARO » sur l'autre.

Assurez-vous de vérifier que le comprimé porte l'inscription « WARFARIN » suivi de la bonne teneur avant de le prendre.

**Ne prenez pas TARO-WARFARIN :**

- vous êtes enceinte, en particulier si vous avez une grossesse à risque élevé. Utilisez une méthode de contraception efficace tant et aussi longtemps que vous prenez TARO-WARFARIN. Cela est très important, puisque la prise de TARO-WARFARIN au cours de la grossesse peut entraîner des effets nocifs chez l'enfant à naître. Votre enfant pourrait naître avec des anomalies congénitales ou pourrait décéder;
- vous avez récemment subi ou prévoyez subir une intervention chirurgicale aux yeux ou au système nerveux central, ou toute chirurgie majeure;
- vous avez certains problèmes de santé, comme ceux qui suivent :
  - saignements de l'estomac ou des intestins, ou ulcères;
  - saignements dans les poumons, les reins ou la vessie ou saignements de l'urètre;
  - hémorragie cérébrale (saignements dans le cerveau);
  - infection du cœur;
  - enflure de la membrane du cœur ou accumulation de liquide dans le cœur;
  - anévrisme cérébral (enflure d'une artère qui transporte le sang au cerveau);
- vous avez subi une intervention médicale qui peut accroître le risque de saignements, comme la ponction lombaire ou l'anesthésie péridurale;
- vous présentez une hypertension grave qui n'est pas maîtrisée;
- vous êtes allergique à la warfarine ou à l'un des autres ingrédients de TARO-WARFARIN (voir **Quels sont les ingrédients de TARO-WARFARIN?**);
- vous consommez de l'alcool;
- vous pratiquez une activité ou un sport pouvant causer des blessures graves;
- vous présentez une psychose (un trouble mental).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-WARFARIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous tombez souvent;
- si vous avez des troubles hépatiques ou rénaux ou des troubles cardiaques que l'on appelle insuffisance cardiaque;
- si vous souffrez d'hypertension;
- si vous êtes atteint de diabète;
- si vous avez un faible nombre de plaquettes sanguines;
- si vous avez un cancer;
- si vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accès ischémique transitoire (AIT);
- si vous consommez de l'alcool ou en abusez. L'alcool peut avoir des répercussions sur la

dose de TARO-WARFARIN et doit être évité;

- si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale ou dentaire. Veuillez informer tous vos professionnels de la santé et dentistes que vous prenez TARO-WARFARIN. Ceux-ci devraient discuter avec le médecin qui vous a prescrit TARO-WARFARIN avant de procéder à toute intervention chirurgicale ou dentaire sur votre personne. Il pourrait être nécessaire d'interrompre brièvement votre traitement par TARO-WARFARIN ou d'ajuster la dose du médicament;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Ne prenez pas TARO-WARFARIN si vous êtes enceinte. Utilisez une méthode de contraception efficace tant et aussi longtemps que vous prenez TARO-WARFARIN. Cela est très important, puisque la prise de TARO-WARFARIN au cours de la grossesse peut entraîner des effets nocifs chez l'enfant à naître. Votre enfant pourrait naître avec des anomalies congénitales ou pourrait décéder;
- si vous allaitez. TARO-WARFARIN peut entraîner des saignements chez votre bébé. Demandez à votre professionnel de la santé des conseils sur la meilleure façon de nourrir votre enfant. Si vous choisissez d'allaiter pendant que vous prenez TARO-WARFARIN, les troubles de saignements devront faire l'objet d'une étroite surveillance chez vous et votre bébé.

#### **Autres mises en garde à connaître**

- **Mort du tissu cutané (nécrose tissulaire ou gangrène).** Cela peut se produire peu de temps après le début du traitement par TARO-WARFARIN. La nécrose tissulaire survient lorsque des caillots se forment et bloquent la circulation sanguine dans une région du corps. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux immédiats afin d'éviter le décès ou d'empêcher la perte (amputation) de la partie de votre corps qui est touchée.
- TARO-WARFARIN peut entraîner une accumulation de calcium dans des petits vaisseaux sanguins de la peau et des tissus adipeux (calciphylaxie). Cela peut causer un durcissement de vos vaisseaux sanguins.
- TARO-WARFARIN peut entraîner une douleur aux orteils. Vos orteils peuvent prendre une couleur pourpre ou foncée (« **syndrome des orteils pourpres** »). Cela est dû à l'effet éclaircissant de TARO-WARFARIN sur le sang, lequel peut provoquer la libération de plaques qui peuvent bloquer une artère. Vous pourriez également présenter d'autres symptômes tels que le rash, la gangrène (manque d'apport sanguin dans une partie du corps), une douleur intense à la jambe, au pied, aux orteils, au dos ou au flanc. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux immédiats afin d'éviter le décès ou d'empêcher la perte (amputation) de la partie de votre corps qui est touchée.
- Vous ne devez pas prendre TARO-WARFARIN si vous présentez un faible nombre de plaquettes (thrombocytopenie), car cela pourrait avoir des conséquences graves ou mettre votre vie en danger.
- **Analyses de sang :**
  - Avant que la dose de TARO-WARFARIN dont vous avez besoin soit établie, un professionnel de la santé prélèvera régulièrement un petit échantillon de votre sang. Cela l'aidera à déterminer le temps de coagulation de celui-ci. Le temps de coagulation est souvent exprimé sous forme d'INR (rapport international normalisé). L'INR est très important, puisqu'il permet au médecin de

déterminer la dose de TARO-WARFARIN dont vous avez besoin.

- Lorsque vous commencerez à prendre TARO-WARFARIN, il se peut que vous deviez vous soumettre à des tests de détermination de l'INR tous les jours pendant quelques jours, puis à intervalles réguliers. Votre médecin déterminera la fréquence de ces tests. **La mesure de l'INR et les visites à intervalles réguliers chez le médecin sont très importantes pour que le traitement par TARO-WARFARIN soit efficace.** On vous demandera de vous soumettre à ces tests régulièrement durant votre traitement par TARO-WARFARIN. Cela aidera à maintenir votre INR 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.
- Certaines maladies peuvent avoir des répercussions sur votre traitement par TARO-WARFARIN. Appelez votre professionnel de la santé si vous :
  - vomissez;
  - avez des selles molles ou liquides;
  - avez une infection;
  - avez de la fièvre.
- Ayez toujours sur vous une pièce d'identité indiquant que vous prenez TARO-WARFARIN.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.**

Certains des autres médicaments que vous prenez pourraient modifier la façon avec laquelle TARO-WARFARIN agit ou accroître votre risque d'hémorragie.

Les produits sur ordonnance qui suivent pourraient interagir avec TARO-WARFARIN :

- médicaments contre la douleur et l'inflammation appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, le célécoxib, le diclofénac et le naproxène;
- médicaments qui éclaircissent le sang, tels que l'aspirine, le clopidogrel, l'apixaban, le rivaroxaban, le dabigatran, le ticagrélor, le prasugrel et le dipyridamole;
- antidépresseurs de la classe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline, la paroxétine, la fluoxétine, l'escitalopram et le citalopram;
- médicaments pour traiter les infections bactériennes ou fongiques, comme l'amoxicilline, la pénicilline, l'azithromycine, la ciprofloxacine, l'érythromycine, la doxycycline, le fluconazole, le voriconazole et l'itraconazole;
- autres médicaments contenant de la warfarine. La warfarine est l'ingrédient actif de TARO-WARFARIN.

Les produits de santé naturels qui suivent pourraient interagir avec TARO-WARFARIN :

- bromélines;
- co-enzyme Q10;

- danshen (*Colocasia antiquorum*);
- dong quai (*Angelica sinensis*);
- ail;
- Ginkgo biloba;
- ginseng;
- millepertuis.

Interaction possible de TARO-WARFARIN avec la nourriture :

- Ayez une alimentation équilibrée. Évitez d'apporter des changements radicaux à votre régime alimentaire. Consultez votre professionnel de la santé **avant** d'entreprendre un régime;
- Veillez à ce que la quantité de légumes feuillus que vous mangez soit constante. N'apportez pas de changements radicaux à votre régime alimentaire. Les légumes feuillus renferment une grande quantité de vitamine K. La teneur en vitamine K de votre alimentation quotidienne peut influencer le traitement par TARO-WARFARIN;
- Avertissez votre médecin si le jus de canneberges ou tout autre produit à base de canneberges fait partie de votre régime alimentaire normal.

**Comment prendre TARO-WARFARIN :**

- Avant de prendre un comprimé, vérifiez toujours s'il porte l'inscription « TARO-WARFARIN » d'un côté ainsi que la teneur qui vous a été prescrite;
- **Prenez TARO-WARFARIN tel qu'il vous a été prescrit par votre professionnel de la santé, à la même heure chaque jour;**
- Vous pouvez prendre TARO-WARFARIN avec ou sans aliments;
- Votre dose peut être appelée à changer selon votre réponse au traitement par TARO-WARFARIN;
- Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament, n'arrêtez ou ne remplacez aucun médicament sans l'avis d'un professionnel de la santé;
- La dose de TARO-WARFARIN peut varier en fonction du patient. Par exemple, les patients plus âgés (60 ans ou plus) semblent répondre de façon plus marquée à TARO-WARFARIN. À mesure que vous avancerez en âge, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible de TARO-WARFARIN. Votre professionnel de la santé surveillera votre INR et déterminera la dose qui vous convient le mieux. Cette dose pourrait changer de temps à autre.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de TARO-WARFARIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

## Dose oubliée

- Si vous oubliez une dose de TARO-WARFARIN, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Prenez la dose aussitôt que possible le même jour.
- Ne doublez pas la dose de TARO-WARFARIN le lendemain pour compenser.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-WARFARIN?

Les effets secondaires possibles de TARO-WARFARIN ne sont pas tous énumérés ci-dessus. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Étant donné que TARO-WARFARIN agit sur la coagulation du sang, la plupart des effets secondaires sont des saignements. TARO-WARFARIN peut provoquer des saignements qui peuvent être graves et entraîner la mort.

Votre professionnel de la santé veillera à ce que votre INR demeure dans l'intervalle qui est approprié pour vous. Cela aidera à réduire le risque d'hémorragie.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
• Saignement de nez		X	
• Saignements des gencives lors du brossage des dents.		X	
• Toux avec expulsion de sang.		X	
• Ecchymoses inhabituelles (marques noirâtres ou bleuâtres sur la peau) et inexplicables.		X	
• Maux de tête, étourdissements ou faiblesse, fatigue, sensation de fatigue, malaise généralisé (anémie).		X	
• Saignements ininterrompus à la suite du rasage ou d'une coupure.		X	
• Douleur ou enflure inhabituelle.		X	
• Urine rose ou brun foncé.		X	

<b>PEU COURANT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions allergiques : rash, démangeaisons, urticaire, sensation de serrement ou d'oppression à la gorge, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, chute brusque de la tension artérielle</li> </ul>			X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Saignements vaginaux inhabituels.</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Saignements dans le cerveau : vision trouble, troubles d'élocution, perte de mobilité, engourdissements, étourdissements, maux de tête, crises convulsives, perte de conscience.</li> </ul>			X
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vomissements de sang ou de matière semblable à des grains de café moulu.</li> </ul>		X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sang dans les selles : selles rouges ou noires qui peuvent ressembler à du goudron.</li> </ul>		X	
<b>RARE</b> Toute plaie ou tout changement dans la couleur ou la température de la peau, ou encore douleur intense de la peau (nécrose tissulaire – mort du tissu cutané).		X	
<b>TRÈS RARE</b> Décoloration pourpre de la peau, douleur à la jambe et au pied et picotements dans le pied (« syndrome des orteils pourpres »)		X	
Règles plus abondantes qu'à l'habitude		X	
<b>FREQUENCE INCONNUE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Changement dans la couleur ou la température de la peau, ou encore douleur intense de la peau; accumulation de calcium dans des petits vaisseaux sanguins de la peau et des tissus adipeux (calciphylaxie).</li> </ul>		X	

En prenant TARO-WARFARIN, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- Conserver les comprimés à la température ambiante (de 15 ° à 30 °C).
- Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de TARO-WARFARIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ([https:// health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp)); le site Web du fabricant (à <http://www.taro.ca>), ou en téléphonant au 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 02 novembre 2018