

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

APO-WARFARIN

Comprimés de warfarine sodique USP (cristalline)

1, 2, 2,5, 4, 5 et 10 mg

Anticoagulant

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9**

Date de révision :

27 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249576

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-WARFARIN

Comprimés de warfarine sodique USP (cristalline)

1, 2, 2,5, 4, 5 et 10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticoagulant

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La warfarine sodique et les autres anticoagulants coumariniques agissent en inhibant la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X ainsi que les protéines anticoagulantes C et S. Les demi-vies de ces facteurs de coagulation sont les suivantes : facteur II : 60 heures; facteur VII : 4 à 6 heures; facteur IX : 24 heures; et facteur X : 48 à 72 heures. Quant aux demi-vies des protéines C et S, elles sont d'environ 8 et 30 heures, respectivement. L'effet in vivo qui en résulte est la réduction séquentielle des facteurs VII, IX, X et II. La vitamine K est un cofacteur essentiel à la synthèse post-ribosomique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Cette vitamine favorise la biosynthèse des résidus d'acide

Absorption

La warfarine sodique est presque entièrement absorbée après son administration par voie orale, la concentration maximale étant généralement atteinte dans les 4 heures qui suivent. Des études donnent à penser que la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal diminue la vitesse, mais non le taux d'absorption de la warfarine sodique. La warfarine est également absorbée par voie percutanée. La vitesse d'absorption de la warfarine varie d'un patient à l'autre.

Distribution

Il n'existe aucune différence entre les volumes de distribution apparents après l'administration par voie intraveineuse et orale de doses uniques d'une solution de warfarine. Le volume de distribution apparent de la warfarine est relativement faible, soit d'environ 0,14 l/kg. On distingue une phase de distribution d'une durée de 6 à 12 heures après l'administration rapide par voie intraveineuse ou orale d'une solution aqueuse. En utilisant un modèle monocompartimental et en supposant que le médicament présente une biodisponibilité complète, on estime que le volume de distribution de la R-warfarine est similaire à celui de la S-warfarine et que ces volumes sont eux-mêmes similaires à celui du racémate. La warfarine est distribuée dans le foie, les poumons, la rate et les reins et elle traverse le placenta. Les concentrations plasmatiques chez le fœtus se rapprochent de celles observées chez la mère, mais aucune trace de warfarine n'a été décelée dans le lait maternel (voir la section intitulée MISES EN GARDE – Utilisation durant l'allaitement). Environ 99 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

La vitesse de métabolisation de la warfarine varie considérablement d'un patient à l'autre. L'élimination de la warfarine sodique s'effectue presque entièrement par biotransformation. Elle est donc biotransformée de façon stéréosélective en métabolites hydroxylés inactifs (voie principale) par les enzymes microsomales hépatiques (cytochrome P450) et en métabolites réduits (alcools de warfarine) par les réductases. Les alcools de warfarine ont une activité anticoagulante minime. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans la bile. Les métabolites de la warfarine qui ont été identifiés sont la déshydrowarfarine, deux alcools diastéréoisomériques et la 4-, 6-, 7-, 8- et 10-hydroxywarfarine.

De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 peuvent jouer un rôle dans la métabolisation de la warfarine, y compris les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. Le CYP2C9 est probablement la principale isoenzyme modulant l'activité anticoagulante observée dans l'utilisation clinique du médicament. Cette enzyme constitue la principale voie métabolique de la S-warfarine, l'énantiomère le plus puissant des mélanges racémiques de warfarine.

On peut s'attendre à ce que son inhibition complète in vivo se traduise par la nécessité de recourir à une dose d'entretien plus faible de warfarine. Il a été démontré que les patients qui présentent un polymorphisme allélique du CYP2C9 ont besoin d'une dose d'entretien plus faible de warfarine, mais qu'ils sont exposés à un risque accru d'anticoagulation excessive.

L'énantiomère S de la warfarine est métabolisé principalement en 7-hydroxywarfarine par le CYP2C9, une enzyme polymorphe. Les variantes alléliques CYP2C9*2 et CYP2C9*3 entraînent une diminution in vitro de la 7-hydroxylation de la S-warfarine par le CYP2C9. La fréquence de ces allèles chez les patients de race blanche est d'environ 11 % dans le cas du CYP2C9*2 et de 7 % dans celui du CYP2C9*3. Chez les patients qui présentent au moins une de ces variantes alléliques du CYP2C9, on observe une diminution de la clairance de la S-warfarine (tableau 1).

Tableau 1. Relation entre la clairance de la S-warfarine et le génotype CYP2C9 chez les patients de race blanche

<u>Génotype CYP2C9</u>	<u>N</u>	<u>Clairance de la S-warfarine/poids maigre (ml/min/kg) Moyenne (É.-T.)^a</u>
<u>*1/*1</u>	<u>118</u>	0,065 (0,025) ^b
<u>*1/*2 ou *1/*3</u>	<u>59</u>	0,041 (0,021) ^b
<u>*2/*2, *2/*3 ou *3/*3</u>	<u>11</u>	0,020 (0,011) ^b
<u>Total</u>	<u>188</u>	

^a É-T = écart-type

^b $p < 0,001$ Des comparaisons par paire indiquaient des différences importantes entre les trois génotypes.

D'autres variantes alléliques du CYP2C9 associées à une diminution de l'activité enzymatique s'observent à une fréquence moindre, y compris les allèles *5, *6 et *11 dans les populations d'origine africaine et les allèles *5, *9 et *11 dans les populations de race blanche.

Pharmacogénomique

Une méta-analyse de neuf études nuancées menées auprès de 2 775 patients (dont 99 % étaient de race blanche) a été effectuée dans le but d'examiner les résultats cliniques associés aux variantes génétiques du CYP2C9 chez les patients traités par la warfarine. Dans trois études de cette méta-analyse, on évaluait les risques d'hémorragie et dans huit autres études, on évaluait la dose quotidienne de warfarine nécessaire. Les résultats de l'analyse indiquaient l'existence d'un risque d'hémorragie accru chez les patients porteurs des allèles CYP2C9*2 ou CYP2C9*3. Les patients porteurs d'au moins une copie de l'allèle CYP2C9*2 avaient besoin d'une dose quotidienne moyenne de warfarine inférieure de 17 % à la dose quotidienne moyenne nécessaire chez les patients homozygotes pour l'allèle CYP2C9*1. Dans le cas des patients porteurs d'au moins une copie de l'allèle CYP2C9*3, la dose quotidienne moyenne de warfarine nécessaire était inférieure de 37 % à la dose quotidienne moyenne nécessaire chez les patients homozygotes pour l'allèle CYP2C9*1.

Dans le cadre d'une étude observationnelle, on a déterminé le risque d'obtenir un rapport international normalisé (RIN) supérieur à trois, pendant les trois premières semaines du traitement par la warfarine chez 219 patients suédois regroupés rétrospectivement selon le génotype du CYP2C9 qu'ils présentaient. Chez les patients porteurs de l'allèle *2 ou *3, le risque relatif d'anticoagulation excessive mesuré par un RIN supérieur à trois pendant les deux premières semaines de traitement était environ le double de celui observé chez les patients homozygotes pour l'allèle*1.

La warfarine diminue la régénération de la vitamine K à partir de l'époxyde de la vitamine K dans le cycle de la vitamine K, en bloquant la vitamine K époxyde réductase (VKOR), un complexe enzymatique multiprotéique. Certains polymorphismes mononucléotidiques dans le gène VKORC1 (en particulier l'allèle -1639G>A) ont été associés à la nécessité de recourir à une dose plus faible de warfarine. Chez 201 patients de race blanche recevant des doses stables de warfarine, les variations du gène VKORC1 étaient associées à des doses plus faibles de warfarine. Dans cette étude, la différence entre les doses de warfarine était uniquement attribuable aux variations du gène VKORC1 dans 30 % des cas et, à la fois, aux variations du gène VKORC1 et à celles du gène CYP2C9 dans 40 % des cas. Dans environ 55 % des cas, la variabilité des doses de warfarine s'expliquait par une combinaison de facteurs, dont les génotypes du VKORC1 et du CYP2C9, l'âge, la taille, le poids corporel, les médicaments interagissant avec la warfarine et l'indication du traitement par la warfarine chez les patients de race blanche. Des observations semblables ont été rapportées 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, sa demi-vie effective varie de 20 à 60 heures, la moyenne étant d'environ 40 heures. La clairance de de la R-warfarine est généralement la moitié de celle de la S-warfarine. Ainsi, comme elles ont un volume de distribution semblable, la demi-vie de la R-warfarine est plus longue que celle de la S-warfarine. La demi-vie de la R-warfarine varie de 37 à 89 heures, tandis que celle de la S-warfarine varie de 21 à 43 heures. Des études menées à l'aide de warfarine radiomarquée ont montré que près de 92 % de la dose administrée par voie orale est récupérée dans l'urine. Seule une très faible quantité de warfarine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, ce médicament étant surtout excrété sous forme de métabolites.

Personnes âgées

Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse du TP/RIN plus marquée que prévue aux effets anticoagulants de la warfarine. On ne connaît pas la cause de cette sensibilité accrue chez les patients de ce groupe d'âge known. Cette augmentation de l'effet anticoagulant de la warfarine peut être attribuable à une association de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La clairance de la warfarine racémique peut demeurer inchangée ou

diminuer avec l'âge. Des données limitées indiquent qu'il n'existe aucune différence entre les patients âgés et les jeunes en ce qui concerne la clairance de la S-warfarine. Cependant, les patients âgés peuvent présenter une légère diminution de la clairance de la R-warfarine comparativement aux patients plus jeunes.

Par conséquent, à mesure que le patient vieillit, une diminution de la dose de warfarine est nécessaire pour obtenir un niveau d'anticoagulation 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 coagulation et de la réduction de la métabolisation de la warfarine.

Biodisponibilité comparative

Quatre études de biodisponibilité comparative ont été menées auprès de participants volontaires en bonne santé, à jeun ou non. La vitesse et l'ampleur d'absorption de la warfarine ont été mesurées et comparées suivant l'administration orale d'une seule dose de 2 ou 10 mg d'Apo-Warfarin ou Coumadin (1 ou 10 mg) en comprimés. Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

Étude menée chez des sujets à jeun : Résumé des données de biodisponibilité comparative			
Warfarine (2 x 1 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Warfarine à 1 mg	Coumadin®† à 1 mg	
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/ml)	4 289 4 396 (24)	4 508 4 591 (20)	95,7
ASC ₁ (ng•h/ml)	7 400 7 764 (33)	7 740 7 908 (21)	96,5
C _{max} (ng/ml)	234 239 (20)	241 246 (21)	97,3
T _{max} (h)*	0,50 (55)	0,48 (35)	--
t _½ (h)*	60,4 (28)	60,2 (24)	--
* Moyennes arithmétiques (CV %). ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. † Coumadin® est fabriqué par DuPont Pharma et a été acheté au Canada.			

Étude menée chez des sujets nourris : Résumé des données de biodisponibilité comparative Warfarine (2 x 1 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Warfarine à 1 mg	Coumadin®† à 1 mg	
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/ml)	3992 4045 (17)	4166 4236 (19)	94,7
ASC _i (ng•h/ml)	6951 7173 (26)	7415 7756 (31)	90,2
C _{max} (ng/ml)	120 121 (13)	125 127 (16)	95,4
T _{max} (h)*	2,47 (52)	2,94 (42)	--
t _½ (h)*	61,0 (30)	62,7 (33)	--
* Moyennes arithmétiques (CV %). ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. † Coumadin® est fabriqué par DuPont Pharma et a été acheté au Canada.			

Étude menée chez des sujets à jeun : Résumé des données de biodisponibilité comparative Warfarine (1 x 10 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Warfarine à 10 mg	Coumadin®† à 10 mg	
ASC ₀₋₇₂ (µg•h/ml)	31,7 32,0 (16)	31,4 31,8 (16)	99,1

Étude menée chez des sujets à jeun : Résumé des données de biodisponibilité comparative Warfarine (1 x 10 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Warfarine à 10 mg	Coumadin® [†] à 10 mg	
ASC _i (µg•h/ml)	42,4 43,7 (28)	41,5 42,6 (25)	99,2
C _{max} (1,17 1,19 (20)	1,30 1,32 (15)	89,2
T _{max} (h)*	1,27 (130)	0,78 (47)	--
t _½ (h)*	36,8 (22)	35,2 (23)	--
* Moyennes arithmétiques (CV %). ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. † Coumadin® est fabriqué par DuPont Pharma et a été acheté au Canada.			

Étude menée chez des sujets nourris : Résumé des données de biodisponibilité comparative Warfarine (1 x 10 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Warfarine à 10 mg	Coumadin® [†] à 10 mg	
ASC ₀₋₇₂ (µg•h/ml)	32,5 33,0 (18)	32,8 33,1 (15)	99,1
ASC _i (µg•h/ml)	43,3 44,5 (24)	43,8 44,6 (20)	98,9
C _{max} (0,963 0,975 (17)	0,956 0,970 (17)	100,7

Étude menée chez des sujets nourris : Résumé des données de biodisponibilité comparative Warfarine (1 x 10 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Warfarine à 10 mg	Coumadin®† à 10 mg	
T _{max} (h)*	3,18 (43)	4,10 (42)	--
t _{1/2} (h)*	35,8 (19)	35,7 (17)	--
* Moyennes arithmétiques (CV %). ** Basé sur la moyenne des moindres carrés. † Coumadin® est fabriqué par DuPont Pharma et a été acheté au Canada.			

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-WARFARIN (warfarine sodique) est indiqué pour la prophylaxie et (ou) le traitement de la thrombose veineuse et de sa dissémination, de l'embolie pulmonaire, et de la fibrillation auriculaire accompagnée d'embolie et comme adjuvant dans la prévention des embolies systémiques après infarctus du myocarde, dont l'accident vasculaire cérébral et la récurrence d'infarctus.

Voici quelques-uns des troubles cliniques les plus fréquemment associés aux indications ci-dessus ou qui peuvent prédisposer les patients à ces troubles :

1. Thrombophlébite
2. Insuffisance cardiaque congestive
3. Intervention chirurgicale ou traumatisme associé à un risque élevé de thromboembolie
4. Infarctus du myocarde
5. Embolie cérébrale

APO-WARFARIN peut également être utilisé comme adjuvant dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux transitoires de nature ischémique causés par 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 localisées ou générales comme celles indiquées ci-dessous :

Grossesse

APO-WARFARIN (warfarine sodique) est contre-indiqué chez la femme enceinte parce qu'il traverse la barrière placentaire et peut causer in utero une hémorragie mortelle chez le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives pendant le traitement par APO-WARFARIN. En outre, des malformations congénitales 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 maladie des épiphyses ponctuées (chondrodysplasie ponctuée) ont été signalés chez des femmes enceintes exposées à la warfarine pendant le premier trimestre de la grossesse. Des anomalies du système nerveux central ont également été notées, y compris une dysplasie des structures médianes postérieures caractérisée par une agénésie calleuse, un syndrome de Dandy-Walker et une atrophie du cervelet. Une dysplasie des structures médianes antérieures, caractérisée par une atrophie optique, et des anomalies de l'œil ont aussi été observées. On a signalé des cas de retard mental, de cécité ainsi que d'autres anomalies du système nerveux central liés à une exposition à la warfarine pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Bien qu'ils soient rares, les rapports faisant état d'effets tératogènes à la suite d'une exposition in utero à la warfarine comprennent des anomalies de l'appareil urinaire, comme la présence d'un seul rein, l'asplénie, l'anencéphalie, le spina bifida, la paralysie des nerfs crâniens, l'hydrocéphalie, les malformations cardiaques et la cardiopathie congénitale, la polydactylie, la difformité des orteils, la hernie diaphragmatique, le leucome, la division platine, la fissure labiale, la schizocéphalie et la microcéphalie.

L'administration de la warfarine augmente le risque de mortalité fœtale et elle est associée à l'avortement spontané et à la mortinatalité. Des cas de faible poids à la naissance et de retard de croissance ont également été signalés.

Les patientes en âge de procréer qui sont candidates à un traitement par un anticoagulant doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse, et il convient de passer en revue les indications du médicament avec elles. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement par la warfarine, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus et, à la lumière de ces risques, elle doit pouvoir discuter avec son médecin de la possibilité d'interrompre la grossesse.

Tendances hémorragiques ou troubles de dyscrasie sanguine

Intervention chirurgicale récente ou envisagée :

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

Tendances hémorragiques associées à un ulcère en évolution ou à une hémorragie extériorisée :

1. de l'appareil digestif, génito-urinaire ou respiratoire
2. hémorragie du système nerveux central
3. anévrisme cérébral ou anévrisme disséquant de l'aorte
4. péricardite et épanchements péricardiques
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 autre intervention diagnostique ou thérapeutique associée à un risque d'hémorragie non maîtrisable.

Divers

Hypersensibilité à la warfarine sodique ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'APO-WARFARIN.

Anesthésie locale importante ou anesthésie par infiltration lombaire.

Hypertension maligne.

MISES EN GARDE

MISE EN GARDE : RISQUE D'HÉMORRAGIE

La warfarine sodique peut causer une hémorragie importante ou mortelle. L'hémorragie est plus susceptible de se produire pendant la période initiale du traitement et lorsqu'une dose élevée est administrée (entraînant une augmentation du RIN). Les facteurs de risque d'hémorragie comprennent l'intensité élevée du traitement anticoagulant (RIN > 4,0), l'âge égal ou supérieur à 65 ans, des RIN très variables, des antécédents d'hémorragie digestive, d'hypertension artérielle, de maladie vasculaire cérébrale, de cardiopathie grave, d'anémie, de tumeur maligne, de traumatisme, d'insuffisance rénale, de prise de médicaments en concomitance (voir la section

intitulée PRÉCAUTIONS) ainsi que la durée prolongée du traitement par la warfarine. Le RIN doit faire l'objet d'une surveillance régulière chez tous les patients traités. Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie tireront profit de mesures plus fréquentes du RIN, d'une adaptation prudente des doses pour obtenir le RIN souhaité et d'une durée de traitement plus courte, selon les besoins cliniques. Il faut toutefois noter que le fait de maintenir le RIN dans l'intervalle de doses thérapeutiques n'élimine pas le risque d'hémorragie. Les médicaments, les changements alimentaires et d'autres facteurs affectent les valeurs du RIN obtenues avec le traitement par APO-WARFARIN. Il faut assurer une surveillance fréquente du RIN lorsqu'on instaure ou arrête un traitement par d'autres médicaments, y compris des médicaments à base de plantes, ou lorsqu'on modifie la posologie de tout autre médicament. Les patients doivent recevoir des instructions quant aux mesures de prévention à prendre pour réduire le risque d'hémorragie et être informés de signaler immédiatement au médecin tout signe ou symptôme d'hémorragie (**voir PRÉCAUTIONS : Renseignements destinés aux patients**).

Un RIN R 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

Les risques les plus importants associés au traitement anticoagulant par la warfarine sodique sont l'hémorragie dans un tissu ou un organe (voir l'encadré de **MISE EN GARDE**). Le risque d'hémorragie est lié à l'intensité et à la durée du traitement anticoagulant. 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 ou gangrène semble être associée à une thrombose locale et apparaît habituellement quelques jours après le début du traitement par APO-WARFARIN. Dans des 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 affection sous-jacente disease. Si l'on soupçonne la warfarine d'être à l'origine de la nécrose, il faut cesser son administration et envisager un traitement anticoagulant par l'héparine. Bien que divers traitements contre la nécrose aient été expérimentés, aucun n'est considéré comme étant uniformément efficace. Voir ci-dessous les renseignements sur les facteurs prédisposants. Ces risques ainsi que tous les autres associés au traitement anticoagulant doivent être évalués par rapport au risque de thrombose ou d'embolie en l'absence de traitement. En cas de nécrose, cesser le traitement par APO-WARFARIN. S'il est nécessaire de poursuivre l'anticoagulothérapie, envisager l'emploi d'autres médicaments.

On ne saurait trop insister sur le fait que le traitement doit être adapté aux besoins de chaque patient. L'action d'APO-WARFARIN, un médicament doté d'une marge thérapeutique étroite, peut être influencée par divers facteurs, dont la prise d'autres médicaments et la vitamine K de source alimentaire. La posologie doit être établie en mesurant périodiquement TP/RIN (temps de prothrombine/rapport international normalisé) ou à l'aide 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 de contrôle du traitement. L'administration d'héparine prolonge le temps de prothrombine. Dans les cas où l'héparine et la warfarine sont administrées en concomitance, il faut se reporter aux recommandations figurant dans la section intitulée PASSAGE DE L'HÉPARINE À LA WARFARINE.

Les médicaments, les changements alimentaires et d'autres facteurs affectent les valeurs du RIN obtenues avec le traitement par APO-WARFARIN. Il faut assurer une surveillance fréquente du RIN lorsqu'on instaure ou arrête un traitement par d'autres médicaments, y compris des médicaments à base de plantes, ou lorsqu'on modifie la posologie de tout autre médicament (voir la section Interactions médicamenteuses).

Il faut faire preuve de prudence lorsque APO-WARFARIN est administré dans toute situation où les risques d'hémorragie, de nécrose et (ou) de gangrène sont accrus ou à tout patient qui présente des facteurs le prédisposant à ces risques.

Emploi chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée

Chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée ou qui ont des antécédents de maladie rénale, 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 – Insuffisance rénale). Impairment).

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 terminale (IRT) sous 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 APO-WARFARIN, instaurer un traitement d'appoint spécifique contre ce trouble et voir s'il convient d'administrer un autre traitement anticoagulant.

Athéroembolie généralisée et microembolie de cholestérol

Le traitement anticoagulant par APO-WARFARIN peut accroître la libération d'embolus athéromateux, augmentant ainsi le risque de complications attribuables à des microembolies de cholestérol généralisées, y compris le « syndrome de l'orteil bleu ». On a signalé que le « syndrome

de l'orteil bleu » était réversible, mais d'autres complications attribuables aux microembolies peuvent ne pas l'être.

Les embolies athéromateuses et les microembolies de cholestérol généralisées peuvent se manifester par divers signes et symptômes dont le syndrome de l'orteil bleu, le livedo reticularis, une éruption cutanée, la gangrène, une douleur soudaine et intense dans les jambes, les pieds ou les orteils, des ulcères aux pieds, la myalgie, la gangrène du pénis, une douleur abdominale, une douleur aux flancs ou au dos, l'hématurie, l'insuffisance rénale, l'hypertension, l'ischémie cérébrale, l'infarctus de la moelle épinière, la pancréatite, des symptômes simulant la polyartérite ou toutes autres séquelles d'une altération vasculaire attribuable à une occlusion embolique. Les viscères le plus souvent touchés sont les reins, suivis du pancréas, de la rate et du foie. On a signalé quelques cas ayant évolué vers la nécrose ou la mort. L'observation de ce type de phénomène commande l'arrêt du traitement par APO-WARFARIN. L'emploi d'autres médicaments doit être envisagé chez les patients nécessitant la poursuite de l'anticoagulothérapie.

Le syndrome de l'orteil bleu, caractérisé par une coloration foncée, violacée ou marbrée des orteils, est une complication du traitement anticoagulant administré par voie orale qui se manifeste généralement de trois à dix semaines ou plus après l'instauration du traitement par la warfarine ou des composés apparentés. Les principales caractéristiques de ce syndrome comprennent la 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 élève la jambe, une douleur et une sensibilité des orteils ainsi qu'une intensification et une atténuation de la couleur avec le temps. Bien que le syndrome de l'orteil bleu soit réversible, certains cas évoluent vers la gangrène ou la nécrose et peuvent nécessiter le parage de la région atteinte ou entraîner l'amputation.

Un allongement important (> 50 secondes) du temps de céphaline activée (TCA) associé à un TP/RIN se situant dans l'intervalle désiré indique un risque accru d'hémorragie postopératoire. Ce phénomène a été observé chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale non urgente de la hanche et recevant la warfarine en monothérapie.

L'administration d'anticoagulants dans les conditions suivantes doit être fondée sur un jugement clinique qui consiste à évaluer les risques du traitement anticoagulant par rapport au risque de thrombose ou d'embolie en l'absence de traitement. Les risques du traitement anticoagulant peuvent être accrus dans les cas suivants :

1. Insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave.
2. Maladies infectieuses ou déséquilibres de la flore intestinale, comme la sprue, ou ceux observés à la suite de l'administration d'antibiotiques.
3. Traumatisme pouvant entraîner une hémorragie interne.
4. Intervention chirurgicale ou traumatisme laissant de grandes plaies à vif.

5. Sondes à demeure.

6. Hypertension artérielle modérée ou grave.

7. Déficit de la réponse anticoagulante induite par la protéine C : APO-WARFARIN diminue la 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 tissulaire à la suite de l'administration de warfarine. La nécrose tissulaire ne touche pas tous les patients carencés et elle peut se manifester chez des patients qui ne présentent aucune carence. Une résistance héréditaire à la protéine C activée a été signalée chez de nombreux patients atteints de troubles thromboemboliques veineux, mais elle n'a pas encore été évaluée comme facteur de risque de nécrose tissulaire. Le risque de thrombose récurrente et d'effets indésirables associé à ces affections est difficile à évaluer, car il ne semble pas être le même pour tous les patients. Les décisions relatives aux examens et au traitement doivent être prises en fonction des besoins de chaque patient basis. On a signalé que la prise concomitante d'héparine de cinq à sept jours après l'instauration du traitement anticoagulant par la warfarine peut réduire au minimum l'incidence de nécrose tissulaire. Si l'on soupçonne la warfarine d'être à l'origine de la nécrose, il faut cesser son administration et envisager un traitement anticoagulant par l'héparine.

8. Chirurgie oculaire : chirurgie de la cataracte, l'emploi d'APO-WARFARIN a été associé à une hausse importante du taux de complications mineures liées au bloc anesthésique à l'aiguille fine et local; mais il n'a toutefois pas été associé à des complications hémorragiques peropératoires potentiellement dommageables pour la vue. Étant donné que l'arrêt, ou la diminution des doses, du traitement par APO-WARFARIN peut entraîner de graves complications thromboemboliques, la décision d'interrompre le traitement en prévision d'une chirurgie oculaire relativement moins effractive et moins complexe, telle que la chirurgie du cristallin, doit s'appuyer sur l'appréciation des risques et des avantages de l'anticoagulothérapie weighed against the benefits.

9. Affections touchant les vaisseaux sanguins de petit calibre ou la microcirculation, comme la polyglobulie essentielle, la vascularite 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 APO-WARFARIN en tant que traitement initial chez les patients atteints de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et ceux atteints de TIH avec thrombose. Des cas d'ischémie des membres, de nécrose et de gangrène ont été signalés lorsque le traitement par l'héparine était interrompu et que celui par la warfarine était instauré ou poursuivi, particulièrement lorsque de fortes doses initiales étaient administrées. Chez certains patients, les séquelles ont été l'amputation des membres atteints et (ou) la mort. Le recours à un autre traitement anticoagulant doit être envisagé chez les patients atteints de thrombocytopénie induite par l'héparine et de thrombose veineuse profonde. Le traitement par APO-WARFARIN peut être envisagé après la normalisation de la numération plaquettaire.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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 du RIN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – 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 du corps calleux, 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).

Utilisation durant l'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, six nourrissons allaités présentaient un temps de prothrombine situé dans l'intervalle attendu. On n'a pas obtenu le temps de prothrombine pour les neuf 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 d'APO-WARFARIN aux femmes qui allaitent. La décision d'allaiter ne doit être prise qu'après une évaluation minutieuse des solutions de rechange proposées. Les femmes qui allaitent et qui suivent un traitement anticoagulant par la warfarine doivent faire l'objet d'une surveillance

étroite afin de ne pas dépasser les valeurs du RIN recommandées. Il serait prudent d'effectuer des épreuves de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque d'hémorragie avant de conseiller l'allaitement aux mères qui prennent de la warfarine.
breast-feed.

Traitement au moment d'une intervention dentaire ou chirurgicale

Certaines interventions dentaires ou chirurgicales peuvent nécessiter l'interruption du traitement par APO-WARFARIN ou une modification des doses administrées.

APO-WARFARIN therapy. 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 le RIN juste avant toute intervention dentaire ou chirurgicale. Chez les patients qui subissent une intervention effractive mineure et qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celle-ci, l'adaptation de la dose d'APO-WARFARIN (en vue de maintenir le RIN à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique) devrait permettre la poursuite du traitement anticoagulant en toute sécurité.

Divers

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité légères et graves ainsi que des réactions anaphylactiques ont été signalées.

On a rapporté une diminution de la réponse thérapeutique à la warfarine chez des patients présentant une résistance héréditaire ou acquise à la warfarine. Chez d'autres patients, une réponse thérapeutique excessive a été observée.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive peuvent répondre davantage à APO-WARFARIN. Par conséquent, il faut effectuer des analyses de laboratoire plus fréquentes et diminuer la dose du médicament.

L'administration concomitante d'anticoagulants et de streptokinase ou d'urokinase n'est pas recommandée et peut se révéler dangereuse. (Veuillez prendre connaissance des recommandations qui accompagnent ces préparations).

PRÉCAUTIONS

Il est essentiel de mesurer périodiquement le TP/RIN ou effectuer toute autre épreuve de coagulation appropriée (voir la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Épreuves de laboratoire).

De nombreux facteurs (individuellement ou collectivement), y compris les voyages, les modifications de l'alimentation, l'environnement, l'état physique, les médicaments administrés ou l'utilisation de produits de santé naturels, peuvent influencer la réponse des patients aux anticoagulants, dont la warfarine. En général, il convient de surveiller la réponse du patient en effectuant des mesures supplémentaires du TP/RIN durant la période suivant immédiatement son congé de l'hôpital et en cas d'ajout, d'arrêt ou de prise irrégulière

d'autres médicaments, y compris les produits de santé naturels. Cette mesure concerne aussi bien les médicaments administrés sur de courtes périodes (p. ex. antibiotiques, antifongiques et corticostéroïdes). Les tableaux suivants dans cette section fournissent une liste de facteurs qui peuvent, individuellement ou collectivement, influencer sur le temps de prothrombine. Cependant, comme d'autres facteurs peuvent également modifier la réponse au traitement anticoagulant, ces tableaux ne sont fournis qu'à titre de référence.

Les médicaments, de par leurs mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques, peuvent interagir avec APO-WARFARIN (warfarine sodique). Les mécanismes pharmacodynamiques qui provoquent des interactions médicamenteuses avec APO-WARFARIN sont le synergisme (troubles de l'hémostase, réduction de la synthèse des facteurs de coagulation), l'antagonisme de compétition (vitamine K) et l'altération de la boucle de régulation physiologique du métabolisme de la vitamine K (résistance héréditaire). Les mécanismes pharmacocinétiques à l'origine des interactions médicamenteuses avec APO-WARFARIN sont principalement l'induction enzymatique, l'inhibition enzymatique et la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques. Il est important de noter que dans le cas de certains médicaments, plus d'un mécanisme peut causer des interactions avec APO-WARFARIN.

L'effet net d'APO-WARFARIN sur le TP/RIN est imprévisible en raison de l'exposition possible du patient à une combinaison des facteurs énumérés. Il est donc recommandé de réaliser des mesures du TP/RIN plus fréquentes lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par d'autres médicaments, y compris par des médicaments à base de plantes, ou lors de la modification de la posologie d'autres médicaments, y compris ceux dont l'administration se fait sur une brève période (p. ex. les antibiotiques, les antifongiques ou les corticostéroïdes). Veuillez consulter les monographies des médicaments administrés en association avec APO-WARFARIN pour de plus amples renseignements sur les interactions possibles et les réactions indésirables associées aux hémorragies. L'administration concomitante de médicaments par voie intramusculaire doit se faire dans les membres supérieurs où il est plus facile d'exercer une compression manuelle, de déceler toute hémorragie et d'utiliser des bandages compressifs.

Aperçu des interactions médicamenteuses

Les isoenzymes du cytochrome P450 intervenant dans la métabolisation de la warfarine comprennent les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. L'énantiomère S de la warfarine, plus puissant (60 % de l'effet anticoagulant global), est métabolisé par le CYP2C9, alors que l'énantiomère R est métabolisé par les isoenzymes CYP1A2 et 3A4. La concentration de la warfarine à l'état d'équilibre dépend de la métabolisation de l'énantiomère S induit par le CYP2C9. S-enantiomer).

De plus, les inhibiteurs des isoenzymes CYP2C9, 1A2 et (ou) 3A4 sont susceptibles d'augmenter l'effet (augmentation du RIN) de la warfarine en augmentant l'exposition au médicament.

Les inducteurs des isoenzymes CYP2C9, 1A2 et (ou) 3A4 sont susceptibles de diminuer l'effet (diminution du RIN) de la warfarine en réduisant l'exposition au médicament.

On doit soupçonner une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine lorsque de fortes doses quotidiennes d'APO-WARFARIN sont nécessaires pour maintenir le TP/RIN du patient dans l'intervalle thérapeutique normal.

L'administration de médicaments dont les interactions avec les coumarines sont inconnues doit être envisagée avec prudence. Il est conseillé d'effectuer une surveillance plus fréquente du TP/RIN à l'instauration et à l'arrêt d'un traitement par ces médicaments. Les coumarines peuvent également modifier l'action d'autres médicaments. Les hypoglycémiant (chlorpropamide et tolbutamide) et les anticonvulsivants (phénytoïne et phénobarbital) peuvent s'accumuler dans l'organisme si la warfarine perturbe leur biotransformation ou leur excrétion.

On a signalé que l'administration concomitante de warfarine et de ticlopidine pouvait 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	<p>Peuvent modifier le temps de prothrombine.</p> <p>Peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire.</p> <p>Peuvent provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastro-duodéal ou une perforation.</p> <p>Peuvent accroître le risque d'hémorragie</p>	<p>On doit 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.</p> <p>Le risque d'hémorragie est accru lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la warfarine.</p> <p>Ajuster la dose en conséquence ou cesser l'administration, au besoin.</p> <p>Veillez consulter les monographies des médicaments administrés en association avec APO-WARFARIN pour de plus amples renseignements sur les interactions possibles et les réactions indésirables associées aux hémorragies.</p>

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants Antiagrégants plaquettaires Thrombolytiques Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine	EC EC ÉD C 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 APO-WARFARIN impose une surveillance étroite des patients. Ajuster la dose en conséquence ou cesser l'administration, au besoin.
Antibiotiques et antifongiques	EC	Peuvent modifier le rapport international normalisé (RIN).	Des cas de variations du RIN 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 le RIN lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement antibiotique ou antifongique chez les patients sous APO-WARFARIN.

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

Les facteurs suivants peuvent, individuellement ou collectivement, AUGMENTER le TP/RIN ou AUGMENTER le risque d'hémorragie :

Tableau 3. FACTEURS ENDOGÈNES

troubles de dyscrasie sanguine	diarrhée	hyperthyroïdie
cancer	température élevée	mauvais état nutritionnel
collagénose avec manifestations vasculaires	troubles hépatiques (hépatite infectieuse, jaunisse)	stéatorrhée
insuffisance cardiaque		carence en vitamine K

congestive		
------------	--	--

Tableau 4. FACTEURS EXOGÈNES

Les médicaments pouvant interagir avec APO-WARFARIN sont énumérés ci-dessous par classe et individuellement.

Classes de médicaments

Inhibiteurs de la 5-lipoxygénase	Stimulants adrénergiques, préparations destinées au traitement de l'alcoolisme	Analgésiques
Anesthésiques par inhalation	Antiandrogènes	Antiarythmiques*
Antibiotiques* Aminosides administrés par voie orale Céphalosporines administrées par voie parentérale Macrolides Pénicillines administrées par voie intraveineuse, à forte dose Quinolones (fluoroquinolones) Sulfamides à action prolongée Tétracyclines	Anticoagulants	Anticonvulsivants*
Antidépresseurs*	Antifongiques administrés par voie intravaginale et générale*	Antipaludiques
Antinéoplasiques*	Antiparasite/antimicrobiens	Antiplaquettaires
Antithyroïdiens*	Bêta-bloquants	Cholélitholytiques
Antidiabétiques oraux Diurétiques*	Antiacides et antiulcéreux*	Médicaments contre les troubles gastro-intestinaux, agents destinés au traitement de la colite ulcéreuse
Médicaments contre les troubles gastro-intestinaux, agents procinétiques	Antigoutteux	Agents hémorhéologiques
Médicaments hépatotoxiques	Hyperglycémiant	Antihypertenseurs d'urgence

Hypnotiques*	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	Hypolipémiants* Résines chélatrices des acides biliaires* Fibrates Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	Narcotiques administrés de façon prolongée	Produits de santé naturels
Anti-inflammatoires non stéroïdiens Inhibiteurs de la COX-2 AINS non sélectifs	Psychostimulants	Pyrazolones
Salicylates	Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine	Stéroïdes corticosurrénaux*
Stéroïdes anabolisants (dérivés de la 17-alkyltestostérone)	Thrombolytiques	Agents thyroïdiens
Antituberculeux*	Uricosuriques	Vaccins
Vitamines*		

Tableau 5. Médicaments spécifiques étant associés à de possibles interactions avec APO-WARFARINE

acétaminophène (paracétamol)	alcool*	allopurinol	acide aminosalicylique	chlorhydrate d'amiodarone
amoxicilline	argatroban	AAS (acide acétylsalicylique)	azithromycine	bézafibrate
benzbromarone	benziodarone	bivalirudine	capécitabine	carboplatine
céfaclor	céfamandole	céfazoline	céfixime	céfonicid
céfopérazone	céfotetan	céfotiam	céfoxitine	ceftriaxone
céfuroxime	célécoxib	chénodiol	chloramphénicol	hydrate de chloral*
chlorpropamide	cholestyramine*	cimétidine	ciprofibrate	ciprofloxacine
cisapride	citalopram	clarithromycine	clofibrate	surdose d'APO-WARFARINE
cyclophosphamide*	danazol	danshen (herbe chinoise)	désirudine	dextran

dextromthYROXINE	diazoxide	diclofénac	dicoumarol	diflunisal
disulfirame	doxycycline	éconazole	érythromycine	escitalopram
esoméprazole	acide éthacrynique	ézétimibe	fénofibrate	fénoprofène
fluconazole	fluorouracil	fluoxétine	flutamide	fluvastatine
fluvoxamine	gatifloxacine	géfitinib	gemfibrozil	glucagon
glucosamine	halothane	héparine	ibuprofène	ifosfamide
indométhacine	vaccin contre le virus de la grippe	itraconazole	kétoprofène	kétorolac
lansoprazole	léflunomide	lépirudine	lévamisole	lévofloxacine
lévothyroxine	liothyronine	lovastatine	médroxyprogesté- - rone	acide méfénamique
mégestrol	mémantine	métandiénone	méthimazole*	méthyl dopa
méthylprednisolone	méthylphénidate	méthylsalicylate (onguent topique)	métronidazole	miconazole ((administré par voie intravaginale , orale ou générale*))
chlorhydrate de moricizine*	moxifloxacine	acide nalidixique	naproxène	néomycine
norfloxacine	noscapine	ofloxacine	olsalazine	oméprazole
orlistat	oxandrolone	oxaprozine	oxolamine	oxymétholone
paclitaxel	pantoprazole	paroxétine	pénicilline G administrée par voie intraveineuse	pentoxifylline
phénylbutazone	phénytoïne*	pipéracilline	piroxicam	prasugrel
pravastatine	prednisone*	propafénone	propoxyphène	propranolol
propylthiouracile*	quinidine	quinine	rabéprazole	ranitidine*
rofécoxib	roxithromycine	sertraline	simvastatine	stanozolol
streptokinase	sulfaméthizole	sulfaméthoxazole	sulfinpyrazone	sulfisoxazole
sulindac	tamoxifène	tégafur	télithromycine	tétracycline
préparation thyroïdienne	ticarcilline	acide tiénilique	ticlopidine	activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

tolbutamide	toltérodine	torémifène	tramadol	triméthoprime /sulfaméthoxazole
urokinase	valproate	vitamine E	voriconazole	zafirlukast
Aussi : autres médicaments agissant sur les éléments du sang et pouvant modifier l'hémostase, carences alimentaires, vague de chaleur prolongée, mesures non fiables du temps de prothrombine.				
* Des cas d'augmentation et de diminution du TP/RIN ont été signalés.				

Les facteurs suivants peuvent, individuellement ou collectivement, DIMINUER le TP/RIN ou augmenter le risque potentiel d'accident thromboembolique :

Tableau 6. FACTEURS ENDOGÈNES

œdème	hyperlipémie
résistance héréditaire à la coumarine	hypothyroïdie
	syndrome néphrotique

Tableau 7. FACTEURS EXOGÈNES

Les médicaments pouvant interagir avec APO-WARFARIN sont énumérés ci-dessous par classe et individuellement.

Classes de médicaments

Inhibiteurs des corticostéroïdes	Antiacides	Anxiolytiques
Antiarythmiques*	Antibiotiques*	Anticonvulsivants*
Antidépresseurs*	Antifongiques administrés par voie générale*	Antihistaminiques
Antinéoplasiques*	Antipsychotiques	Antithyroïdiens*
Barbituriques	Diurétiques*	Suppléments alimentaires entéraux
Inhibiteurs enzymatiques	Antiacides et antiulcéreux*	Hypnotiques*

Immunosuppresseurs	Hypolipémifiants* Résines chélatrices des acides biliaires* Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase*	Produits de santé naturels
Contraceptifs oraux, modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques contenant des œstrogènes, stéroïdes corticosurrénaux*	Antituberculeux*	Vitamines*

Tableau 8. Médicaments avec lesquels des interactions ont été signalées

alcool*	aminoglutéthimide	amobarbital
aprépitant	atorvastatine	azathioprine
bosentan	butobarbital	butalbital
carbamazépine	hydrate de chloral*	chlordiazépoxyde
chlorthalidone	cholestyramine*	corticotrophine
cortisone	Dose insuffisante d'APO-WARFARIN	cyclophosphamide*
dicloxacilline	ethchlorvynol	fosaprépitant
glutéthimide	griséofulvine	halopéridol
méprobamate	6-mercaptopurine	méthimazole*
chlorhydrate de moricizine*	nafcilline	paraldéhyde
pentobarbital	phénobarbital	phénytoïne*
prednisone*	primidone	propylthiouracile*
raloxifène	rifampine	rifapentine

ranitidine*	sécobarbital	spironolactone
sucralfate	trazodone	vitamine C (forte dose)
Vitamine K		
Aussi : alimentation riche en vitamine K; mesures non fiables du temps de prothrombine. * Des cas d'augmentation et de diminution du TP/RIN ont été signalés.		

La prudence est de mise lorsque des produits de santé naturels sont administrés en même temps qu'APO-WARFARIN. Il existe peu d'études satisfaisantes et bien contrôlées évaluant la possibilité d'interactions métaboliques et (ou) pharmacologiques entre les produits de santé naturels et la warfarine sodique. La fabrication des produits de santé naturels n'étant pas standardisée, la quantité de principes actifs qu'ils contiennent peut varier, ce qui peut compliquer davantage l'évaluation des interactions et des effets possibles sur les anticoagulants. Il convient de surveiller la réponse du patient en effectuant des mesures supplémentaires du TP/RIN au moment de commencer ou de cesser la prise de produits de santé naturels.

On a rapporté que les produits de santé naturels suivants nuisaient au traitement par warfarine sodique :

Les bromélines, le danshen, le dong quai (), l'ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et les produits à base de canneberges sont le plus souvent associés à une AUGMENTATION des effets d'APO-WARFARIN. Cependant, les effets du ginseng peuvent varier (augmentation ou diminution de l'effet d'APO-WARFARIN), et l'association de ce produit avec warfarine sodique doit être évitée ou une surveillance plus rigoureuse doit être exercée.

La coenzyme Q₁₀ (ubidecarenone) et le millepertuis sont associés le plus souvent à une DIMINUTION des effets d'warfarine sodique.

Certains produits de santé naturels peuvent causer des hémorragies lorsqu'ils sont pris seuls (p. ex. l'ail et le Ginkgo biloba) et être dotés de propriétés anticoagulantes, antiplaquettaires et (ou) fibrinolytiques. Ces effets pourraient s'ajouter aux effets anticoagulants d'APO-WARFARIN. Au contraire, d'autres produits de santé naturels peuvent avoir des propriétés coagulantes, lorsqu'ils sont pris seuls, ou ils peuvent diminuer les effets d'APO-WARFARIN. Certaines substances végétales et certains aliments (légumes verts, comme le brocoli) peuvent interagir avec APO-WARFARIN en raison de leur interaction avec l'isoenzyme CYP450 (p. ex. échinacée, jus de pamplemousse, ginkgo, hydraste du Canada, millipertuis commun).

Certains produits de santé naturels pouvant avoir un effet sur la coagulation sont énumérés ci-

dessous, à titre de référence. Cependant, cette liste ne doit pas être considérée comme exhaustive. De nombreux produits de santé naturels ont plusieurs noms communs et scientifiques. Il faut toutefois noter que les noms les plus reconnus figurent dans cette liste.

Tableau 9. Produits de santé naturels contenant des coumarines pouvant avoir des effets anticoagulants :

Aigremoine ^a (<i>Argimonia eupatoria</i>)	Réglisse ^d (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
Luzerne ()	Reine-des-prés ^b (<i>Spiraea ulmaria</i>)
Anis vert ()	Ortie dioïque ()
Arnica	Persil ()
Ase fétide ()	Fleur de la passion ()
Ményanthe ^b (<i>Menyanthes trifoliata</i>)	Clavilier d'Amérique ()
	Quassia amara
Buchu ()	Trèfle rouge ()
Paprika ()	Mélilot officinal ()
Cassia ^c	Aspérule odorante ()
Céleri ()	Fèves tonka ()
Camomille d'Allemagne et camomille romaine ()	Carotte sauvage () Laitue sauvage ()
Pissenlit officinal ^c (<i>Taraxacum officinale</i>)	Dong quai ()
Fenugrec ()	Marronnier d'Inde ()
Raifort ()	

Produits de santé naturels divers dotés de propriétés anticoagulantes :

Fucus vésiculeux () Pau d'arco ()

Tableau 10. Produits de santé naturels contenant des salicylates et dotés de propriétés antiplaquettaires :

Aigremoine ^a	Gingembre
Gel d'aloès	Ginkgo biloba
Peuplier faux-tremble ()	Ginseng () ^e
Cimicaire à grappes ()	Réglisse ^c
Viorne à feuilles de prunier ()	Reine-des-prés ^b
Ményanthe ^b	Oignon ^e ()
Cassia ^d	Policosanol
Clou de girofle ()	Peuplier ()
Canneberge	Polygala de Virginie ()
Pissenlit ^d	Tamarinier ()
Grande camomille ()	Saule ()
Ail ^e ()	Thé des bois ()
Salsepareille d'Allemagne ()	

Tableau 11. Produits de santé naturels dotés de propriétés fibrinolytiques :

Bromélines ()	Ginseng () ^e
Paprika () ^c	Nicotinate d'inositol
Ail ^e	Oignon ^e

Tableau 12. Produits de santé naturels dotés de propriétés coagulantes :

Légumes verts	Hydraste du Canada ()
Gui ()	Millepertuis ()
Achillée millefeuille ()	

Contient de la coumarine, a des propriétés antiplaquettaires et pourrait avoir des

propriétés coagulantes si elle contient effectivement de la vitamine K.

Contient des coumarines et des salicylates.

Contient des coumarines et a des propriétés fibrinolytiques.

Contient des coumarines et a des propriétés antiplaquettaires.

A des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

Considérations relatives au risque accru d'hémorragie

La warfarine sodique étant un médicament à intervalle thérapeutique étroit, il faut se montrer très prudent lorsqu'on administre de la warfarine sodique à certains patients. Les facteurs de risque d'hémorragie qui ont été signalés comprennent l'intensité élevée du traitement anticoagulant (RIN > 4,0), l'âge égal ou supérieur à 65 ans, des RIN très variables, des antécédents d'hémorragie digestive, l'hypertension artérielle, une maladie vasculaire cérébrale, une cardiopathie grave, l'anémie, une tumeur maligne, un traumatisme, l'insuffisance rénale, la prise de médicaments en concomitance (voir la section intitulée **PRÉCAUTIONS**) et la durée prolongée du traitement par la warfarine. La détermination de certains facteurs de risque d'hémorragie et certaines variations génétiques des enzymes CYP2C9 et VKORC1 décelées chez un patient peuvent augmenter le besoin de surveiller plus souvent le RIN et d'administrer des doses de warfarine plus faibles (voir les sections intitulées **PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Biotransformation** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'hémorragie est plus susceptible de se produire pendant la période initiale du traitement et lorsqu'une dose élevée du médicament est administrée (entraînant une augmentation du RIN).

L'administration concomitante de médicaments par voie intramusculaire (i.m.) doit se faire dans les membres supérieurs où il est plus facile d'exercer une compression manuelle, de déceler toute hémorragie et d'utiliser des bandages compressifs.

La prudence est de mise lorsque APO-WARFARIN (ou la warfarine) est administré en concomitance avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine, afin de s'assurer qu'aucun ajustement posologique de l'anticoagulant n'est nécessaire. En plus de causer des interactions médicamenteuses spécifiques pouvant influencer sur le TP/RIN, les AINS, y compris l'aspirine, peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et provoquer une hémorragie digestive, un ulcère gastroduodénal et (ou) une perforation du tractus gastro-intestinal.

Utilisation chez le patient âgé et (ou) affaibli

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

âgé et (ou) affaibli en présence d'un risque accru d'hémorragie en raison de son état physique ou de toute autre situation. L'administration de faibles doses de départ et d'entretien du médicament est recommandée chez le patient âgé (voir la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Utilisation pendant la grossesse

L'exposition à APO-WARFARIN au cours de la grossesse peut entraîner une perte de grossesse, des anomalies congénitales ou la mort du fœtus. La planification de grossesse doit être abordée avec les femmes aptes à procréer recevant un traitement par APO-WARFARIN (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS, Grossesse).

Utilisation chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité d'warfarine sodique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire. Cependant, l'utilisation d'warfarine sodique chez l'enfant a été documentée en ce qui concerne la prévention et le traitement d'accidents thromboemboliques.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée d'warfarine sodique n'a été menée chez les enfants; la dose optimale, l'innocuité et l'efficacité du produit chez cette population sont donc inconnues. L'utilisation d'warfarine sodique 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 APO-WARFARIN 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. thrombosis and response to anticoagulants. La posologie de la warfarine chez cette population varie en fonction de l'âge des patients, la dose requise (en mg/kg) pour maintenir le RIN 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 du RIN chez les enfants; des mesures plus fréquentes des valeurs du RIN 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 center in pediatric observational studies and patient registries.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables possibles associés à APO-WARFARIN (warfarine sodique) peuvent comprendre les suivants :

Hémorragie

Une hémorragie, plus ou moins grave (y compris d'issue fatale), peut se produire au cours d'un traitement par APO-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, hématémèse) 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 une hémorragie intracrânienne ou un 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 TP/RIN (voir la section intitulée SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

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

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

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

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 hématologiques et du système lymphatique : 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, hématomène, 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 et frissons, malaise, douleurs, pâleur, fièvre

Troubles hépatobiliaires : hépatite, hémorragie hépatique, 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, éruption cutanée, alopecie, dermatite, pétéchie, urticaire, 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 associés au 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

Pour la gestion d'un surdosage suspecté, le patient doit être informé de contacter immédiatement le centre antipoison régional.

Signes et symptômes :

L'hémorragie soupçonnée ou l'hémorragie anormale extériorisée (p. ex. apparition de sang dans les selles ou les urines, hématurie, écoulement menstruel excessif, méléna, pétéchies, ecchymoses excessives ou suintement persistant des lésions superficielles, baisse inexplicquée du taux d'hémoglobine) est une des manifestations d'une anticoagulation excessive.

Traitement

En présence d'un effet anticoagulant excessif, le choix du traitement repose sur la mesure du RIN, la présence ou l'absence d'hémorragie et les circonstances cliniques. L'effet anticoagulant excessif peut être maîtrisé avec l'arrêt du traitement par APO-WARFARIN (warfarine sodique) et, au besoin, avec l'administration de vitamine K₁ par voie orale ou parentérale (veuillez prendre connaissance des recommandations accompagnant les préparations de vitamine K₁ avant de les administrer).

L'administration de vitamine K₁ dans une telle situation diminue la réponse au traitement subséquent par warfarine sodique. Les patients peuvent donc présenter le même état thrombotique qu'avant le traitement à la suite de l'inversion rapide d'une augmentation du RIN.

La reprise du traitement par la warfarine annule l'effet de la vitamine K₁, et un ajustement posologique rigoureux permet d'obtenir de nouveau un RIN thérapeutique. Si une action anticoagulante rapide est indiquée, l'héparine peut être préférable comme traitement initial.

Si un léger saignement se transforme en hémorragie majeure, il faut administrer de 5 à 25 mg (rarement jusqu'à 50 mg) de vitamine K₁ par voie parentérale. En cas d'urgence, lorsqu'une inversion rapide des effets d'APO-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. Par conséquent, ces préparations doivent être utilisées uniquement dans les cas d'hémorragies exceptionnelles ou menaçant le pronostic vital provoquées par une surdose d'APO-WARFARIN.

Les préparations de facteur IX purifié ne doivent pas être utilisées, car elles ne peuvent pas augmenter les concentrations de prothrombine, de facteur VII et de facteur X, qui diminuent, tout comme les concentrations de facteur IX, à la suite du traitement par APO-WARFARIN. En cas de perte sanguine importante, des globules rouges concentrés peuvent également être administrés. Les perfusions de sang ou de plasma doivent être surveillées étroitement afin d'éviter de précipiter un œdème pulmonaire chez les patients âgés ou souffrant d'une maladie cardiaque.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration et la posologie d'APO-WARFARIN (warfarine sodique) doivent être adaptées en fonction de la réponse du patient au médicament. La posologie doit être ajustée selon le TP/RIN du patient. La mesure des effets provoqués par la warfarine sur le TP peut varier considérablement en raison de la sensibilité des divers réactifs de thromboplastine.

Dans les premières études cliniques portant sur les anticoagulants administrés par voie orale, sur lesquelles sont fondés les intervalles thérapeutiques recommandés de 1,5 à 2,5 fois le TP témoin,

on a utilisé une thromboplastine sensible extraite du cerveau humain. Aujourd'hui, à cause des thromboplastines moins sensibles extraites de cerveaux de lapins couramment utilisées dans les tests servant à mesurer le TP, il faut ajuster l'intervalle de TP ciblé de manière à refléter cette sensibilité réduite.

Les meilleures données disponibles appuient les recommandations posologiques suivantes concernant APO-WARFARIN.

Thromboembolie veineuse (y compris la thrombose veineuse profonde [TVP] et l'embolie pulmonaire [EP]) embolism [PE])

Chez les patients connaissant un premier épisode de TVP ou d'EP consécutif à un facteur de risque passager (réversible), un traitement de trois mois par la warfarine est généralement recommandé. Chez les patients connaissant un premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique, un traitement d'au moins 6 à 12 mois par la warfarine est généralement recommandé. Dans le cas des patients ayant connu deux ou plusieurs épisodes documentés de TVP ou d'EP, un traitement par la warfarine d'une durée indéterminée est suggéré. Enfin, en ce qui concerne les patients présentant des facteurs de risque particuliers (p. ex. cas documentés d'anticorps antiphospholipides), veuillez consulter les lignes directrices actuelles sur le traitement des affections en question pour connaître la durée de traitement recommandée.

La dose de warfarine doit être ajustée afin de maintenir un RIN cible de 2,5 (intervalle du RIN compris entre 2,0 et 3,0) peu importe la durée du traitement.

Fibrillation auriculaire

Les effets de la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire ont été évalués dans cinq essais cliniques menés récemment. Les résultats de ces essais ont révélé que la warfarine diminuait de façon similaire le nombre d'accidents thromboemboliques, y compris les accidents vasculaires cérébraux, que le RIN soit modérément élevé (de 2,0 à 4,5) ou faible (de 1,4 à 3,0). On observait une diminution importante du nombre d'hémorragies légères lorsque le RIN était faible. Aucune étude satisfaisante et bien contrôlée n'a été menée auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire et de cardiopathie valvulaire. Bien qu'un vaste éventail de doses de warfarine aient été utilisées dans les essais cliniques, une étude plus récente indique que, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, l'anticoagulothérapie prophylactique est efficace lorsque le RIN est compris entre 2,0 et 3,0. L'étude montre également que le risque d'AVC thromboembolique peut augmenter considérablement lorsque le RIN est inférieur à 2,0. Pour réduire le risque d'hémorragie liée au traitement anticoagulant, le RIN ne doit pas dépasser 4,0.

On ne dispose pas de données similaires tirées d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire valvulaire. The trials in Les résultats des essais menés auprès de patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire appuient la recommandation sur l'utilisation d'un RIN compris entre 2,0 et 3,0 dans le traitement prolongé par la warfarine chez les patients atteints de fibrillation auriculaire auxquels ce type de traitement convient. Dans les cas où le risque de thromboembolie est important, comme chez les patients présentant une embolie généralisée

récurrente, un RIN plus élevé peut être nécessaire. Un RIN supérieur à 4,0 ne semble procurer aucun avantage thérapeutique supplémentaire chez la plupart des patients et il est associé à un risque accru d'hémorragie. Dans le cas des patients atteints de fibrillation auriculaire subissant une cardioversion non urgente, le traitement anticoagulant doit être instauré trois semaines avant l'intervention et se poursuivre jusqu'à quatre semaines après le rétablissement du rythme sinusal normal.

L'anticoagulothérapie par voie orale est recommandée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire persistante ou paroxystique sans valvulopathie, mais qui sont exposés à un risque élevé d'AVC embolique, c'est-à-dire qui présentent l'une des caractéristiques suivantes : AVC ischémique antérieur, accident ischémique transitoire ou embolie généralisée, âge avancé (plus de 75 ans), altération modérée ou grave de la fonction systolique ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'hypertension ou diabète sucré. Dans le cas des patients exposés à un moindre risque, un traitement adapté est nécessaire. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et une cardiopathie valvulaire, et plus particulièrement un rétrécissement mitral, le traitement anticoagulant est recommandé. Enfin, les patients atteints de fibrillation auriculaire et portant une prothèse valvulaire cardiaque nécessitent une anticoagulothérapie généralement accompagnée d'une augmentation du RIN cible, avec ou sans ajout d'aspirine, selon les facteurs de risque associés aux valves remplacées ou inhérents au patient.

Après un infarctus du myocarde

Chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et qui ne sont pas exposés à un risque élevé, le traitement antithrombotique doit consister en l'administration d'aspirine seulement. Chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu ayant subi une intervention de revascularisation coronarienne percutanée, l'administration de clopidogrel est généralement ajoutée. Dans le cas des patients exposés à un risque élevé et ayant subi un infarctus du myocarde (IM), y compris ceux ayant eu un IM antérieur étendu, une insuffisance cardiaque importante, un thrombus intracardiaque visible à l'échocardiographie ou ceux ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques, on doit envisager un traitement associant la warfarine d'intensité modérée (RIN de 2,0 à 3,0) et l'aspirine à faible dose (100 mg/jour) pendant une période de trois mois suivant l'infarctus du myocarde.

Insuffisance rénale

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 insuffisance rénale afin de maintenir les doses de warfarine dans l'intervalle thérapeutiques (voir MISES EN GARDE : Emploi chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée).

Épreuves de laboratoire

Le temps de prothrombine (TP) doit être évalué quotidiennement après l'administration de la dose initiale jusqu'à ce que le rapport international normalisé (RIN) se stabilise dans l'intervalle thérapeutique. Le médecin doit déterminer l'intervalle de temps entre chaque mesure subséquente

du RIN selon son estimation de la dépendance et de la réponse du patient à la warfarine, dans le but de maintenir celui-ci dans l'intervalle thérapeutique. Les intervalles de mesure acceptables du RIN sont normalement d'une et quatre semaines après la détermination d'une posologie stable.

Pour garantir une maîtrise satisfaisante, on recommande d'effectuer des tests de mesure du temps de prothrombine lorsque la warfarine sodique en comprimés est remplacée par d'autres produits à base de warfarine et lorsqu'un traitement par un autre médicament est instauré, interrompu ou administré de façon irrégulière (voir la section intitulée PRÉCAUTIONS). L'innocuité et l'efficacité du traitement par la warfarine peuvent être améliorées grâce à des épreuves de laboratoire de meilleure qualité. Des rapports indiquent que les patients dont le traitement fait l'objet d'une surveillance habituelle se retrouvent dans l'intervalle thérapeutique seulement de 33 à 64 % du temps. Le temps passé dans l'intervalle thérapeutique est nettement plus important (de 56 à 93 %) chez les patients pris en charge par une clinique d'anticoagulothérapie.

Lorsqu'on passe d'un produit à base de warfarine à un autre, on doit mettre l'accent principalement sur la maîtrise du RIN. Un RIN se situant à l'extérieur de l'intervalle thérapeutique peut avoir des conséquences cliniques graves, soit un manque d'efficacité entraînant un AVC thromboembolique ou un infarctus du myocarde, si le RIN est trop faible, et une hémorragie intracrânienne, s'il est trop élevé bleeding if they are high.

Dose initiale

La dose d'APO-WARFARIN doit être adaptée en fonction de la sensibilité du patient au médicament, laquelle est déterminée par le TP/RIN. L'administration d'une dose d'attaque élevée n'est pas recommandée, car elle peut augmenter l'incidence d'hémorragie ou d'autres complications. De plus, elle n'offre pas une protection plus rapide contre la formation de thrombus. On recommande d'instaurer le traitement par APO-WARFARIN à une dose comprise entre 2 et 5 mg par jour et d'ajuster la posologie en fonction des mesures du TP/RIN. L'administration de doses initiales plus faibles doit être envisagée chez les patients qui présentent certaines variations génétiques des enzymes CYP2C9 et VKORC1 ainsi que chez les patients âgés et (ou) affaiblis ou chez ceux pouvant présenter une réponse du TP/RIN plus marquée que prévu à la warfarine. Les patients âgés et ceux d'origine asiatique peuvent nécessiter des doses initiale et d'entretien plus faibles de warfarine sodique (voir la section intitulée PRÉCAUTIONS).

Dose d'entretien

Une dose quotidienne de 2 à 10 mg donne des résultats satisfaisants chez la plupart des patients. L'ajustement posologique est facilité grâce aux comprimés sécables en deux. La dose et l'intervalle posologique doivent être déterminés en fonction de la réponse du patient (temps de prothrombine).

Durée du traitement

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

Dose oubliée

L'effet anticoagulant de la warfarine sodique persiste au-delà de 24 heures. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite d'APO-WARFARIN au moment prévu, il doit la prendre aussitôt que possible le même jour. Le patient ne doit pas doubler la dose quotidienne pour compenser son oubli, mais plutôt consulter son médecin.

TRAITEMENT PENDANT UNE INTERVENTION DENTAIRE OU CHIRURGICALE

La prise en charge des patients qui subissent une intervention dentaire ou chirurgicale nécessite une communication étroite entre le médecin traitant, le chirurgien ou le dentiste. Il est recommandé d'effectuer une mesure du TP/RIN immédiatement avant l'intervention. Chez les patients qui subissent une intervention effractive mineure et qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celle-ci, l'adaptation de la dose d'APO-WARFARIN (en vue de maintenir le TP/RIN à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique) devrait permettre la poursuite du traitement anticoagulant en toute sécurité. Le site opératoire doit être suffisamment limité et accessible pour effectuer efficacement les interventions locales permettant l'hémostase.

Dans ces conditions, les interventions dentaires et chirurgicales peuvent être effectuées sans risque indu d'hémorragie. Certaines interventions peuvent nécessiter l'interruption du traitement par APO-WARFARIN. Même dans le cas d'une interruption de courte durée, les avantages et les risques doivent être évalués avec soin.

PASSAGE DE L'HÉPARINE À LA WARFARINE

L'effet anticoagulant de la warfarine sodique n'étant pas immédiat, l'héparine constitue le traitement initial de prédilection en raison de son action rapide. Le passage à APO-WARFARIN peut être amorcé en même temps que le traitement par l'héparine ou se faire trois à six jours plus tard. Pour garantir une anticoagulation continue, il est conseillé de poursuivre le traitement par l'héparine à la pleine dose et d'administrer simultanément APO-WARFARIN pendant quatre à cinq jours, jusqu'à ce que celui-ci ait produit l'effet thérapeutique recherché, mesuré par le TP/RIN. Une fois que l'administration d'APO-WARFARIN a permis d'atteindre le TP/RIN recherché ou l'activité prothrombinique désirée, on peut cesser le traitement par l'héparine.

APO-WARFARIN peut entraîner un allongement du TCA, même en l'absence d'héparine. Au début du traitement par APO-WARFARIN, l'interférence médicamenteuse avec le traitement anticoagulant par l'héparine a peu d'importance sur le plan clinique.

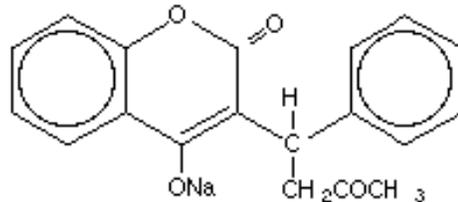
Comme l'héparine peut influencer sur le temps de prothrombine, des prélèvements sanguins doivent être effectués chez les patients qui reçoivent à la fois de l'héparine et APO-WARFARIN pour mesurer le TP/RIN au moins :

- cinq heures après la dernière dose d'héparine administrée en bolus intraveineux ou;
- quatre heures après l'arrêt de la perfusion continue d'héparine ou;
- 24 heures après la dernière injection d'héparine par voie sous-cutanée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : warfarine sodique USP (cristalline)
 Nom chimique : 3-(-acétonyl-benzyl)-4-hydroxycoumarine
 Formule développée :



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

Masse moléculaire : 330,31 g/mol

Description : La warfarine sodique cristalline, USP, un anticoagulant qui inhibe la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, est un clathrate de warfarine sodique chimiquement cristalline et d'isopropanol. La warfarine est un dérivé coumarinique disponible sous la forme d'un mélange racémique des deux isomères optiques du sel de sodium. La cristallisation de la warfarine sodique élimine pratiquement toute trace d'impuretés contenues dans la warfarine sodique non cristalline, permettant ainsi d'obtenir un produit cristallin de la plus grande pureté. La warfarine sodique se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche inodore qui a un goût légèrement amer, dont la couleur est altérée par la lumière et qui est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et très légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther. Le pH se situe entre 7,2 et 8,3 dans une solution (1 pour 100). Le point de fusion se situe entre 157 et 167 °C, l'intervalle ne devant pas dépasser 4 °C. Le pKa est de 5,05.

Composition

En plus de la warfarine sodique, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, stéarate de magnésium, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline et des colorants qui varient selon la teneur de chaque comprimé.

1 mg : rouge D&C n° 30 et jaune FD&C n° 6
 2 mg : rouge D&C n° 7 et oxyde ferreux et ferrique
 2,5 mg : bleu FD&C n° 1 et jaune D&C n° 10
 4 mg : bleu FD&C n° 1

5 mg : jaune FD&C n° 6 et jaune D&C n° 10
10 mg : aucun colorant

Recommandations sur la stabilité et l'entreposage

Comprimé

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver à la température ambiante (15 C à 30 C).
Délivrer dans un contenant hermétique et opaque, conformément aux directives de l'USP.

Instructions 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 DES FORMES PHARMACEUTIQUES

1 mg : Chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur rose portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 1 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 1 mg de warfarine sodique. Offert en bouteilles de 100 à 500 comprimés.

2 mg : Chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur lavande portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 2 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 2 mg de warfarine sodique. Offert en bouteilles de 100 à 500 comprimés.

2,5 mg : Chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur verte portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 2,5 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 2,5 mg de warfarine sodique. Offert en bouteilles de 100 à 500 comprimés.

4 mg : Chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur bleue portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 4 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 4 mg de warfarine sodique. Offert en bouteilles de 100 à 500 comprimés.

5 mg : Chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur pêche portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 5 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 5 mg de warfarine sodique. Offert en bouteilles de 100 à 500 comprimés.

10 mg : Chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur blanche portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 10 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 10 mg de warfarine sodique. Elles sont offertes en bouteilles de 100 capsules.

TOXICOLOGIE

Aucune étude de cancérogénicité et de mutagénicité n'a été menée sur la warfarine sodique, et les effets de la warfarine sur la reproduction n'ont pas été évalués.

La warfarine sodique est contre-indiquée chez la femme enceinte ou chez celle qui prévoit le devenir parce qu'elle traverse la barrière placentaire et peut causer in utero une hémorragie mortelle chez le fœtus. En outre, des malformations congénitales ont été observées chez des enfants nés de mères ayant reçu de la warfarine pendant leur grossesse (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS).

BIBLIOGRAPHIE

1. Peterson P, . Placebo Controlled, Randomized Trial of Warfarin and Aspirin For Prevention of Thromboembolic Complications in Chronic Atrial Fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. . 1989;1:175-179.
 2. Investigateurs de l'essai Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation study final results. . 1991;84:527-539.
 3. Investigateurs de l'essai Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation. The effect of low- dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. . 1990;323:1505-1511.
 4. Connolly SJ, . Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. . 1991; 18:349-355.
 5. Ezekowitz MD, . Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. . 1992;327:1406-1412.
 6. Laupacis A., M.D. . Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. 1992;102(4):4265-4335.
 7. Smith P., . The Effect of Warfarin on Mortality and Reinfarction After Myocardial Infarction (WARIS). . 1990;323:147-152.
 8. Hirsh J., . Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutical Range. 1995;108(4):231s-246s.
 9. Investigateurs de l'essai Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: 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. 1996;348(9028):633-638.
 10. Hylek EM., . An analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation., 1996;335:540-546.
 11. Warkentin TE, . The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. 1997; 127: 804-812.
 12. Spiers ASD, Mibashan RS. Increased warfarin requirement during mercaptopurine therapy: a new drug interaction. 1974; 2: 221-222.
 13. Yamashita S, Paton T. The effects of warfarin and heparin on anticoagulation tests. 1989; 42(1): 10-15.
 14. Park EJ, Oh H, Kang TH, . An isocoumarin with hepatoprotective activity in Hep GE and primary hepatocytes from 2004;27(9):944-446.
- Wang JP, Hsu MF, Teng CM. Antihemostatic effect of Hsien-Ho-T'sao ().

1984 Summer;12(1-4):116-123.

16. Liu HC. Agrimony. Dans : . Black Dog & Leventhal. Janvier 2006; p. 152-153.
17. Monographie de Coumadin (Bristol-Myers Squibb Canada). Date de révision : 4 septembre 2018; n° de contrôle : 217553.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr APO-WARFARIN®
Comprimés de warfarine sodique**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre APO-WARFARIN et à chaque renouvellement de la prescription. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. 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 d'APO-WARFARIN.

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'hémorragie

L'effet secondaire le plus fréquent d'APO-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 APO-WARFARIN pendant une longue période ou avec certains autres médicaments. Un RIN (rapport international normalisé) de 4,0 ou plus constitue également un risque d'hémorragie. Le RIN est une épreuve sanguine qui indique le degré de coagulation du sang. Votre professionnel de la santé veillera à ce que votre RIN 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 APO-WARFARIN?**).

1. Pourquoi APO-WARFARIN est-il utilisé?

APO-WARFARIN est un anticoagulant. « Anti » signifie contre et « coagulant » fait référence à la coagulation du sang. Un anticoagulant permet donc de réduire la formation de caillots dans le sang.

APO-WARFARIN est un médicament à index thérapeutique étroit, ce qui signifie que l'écart est mince entre une dose trop forte et une dose trop faible. Une dose trop forte peut causer des saignements abondants et une dose trop faible peut entraîner la formation d'un caillot dangereux.

2. Comment APO-WARFARIN agit-il?

APO-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.

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

Quels sont les ingrédients d'APO-WARFARIN?

Ingrédient médicamenteux : warfarine sodique.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, stéarate de magnésium, monohydrate de lactose, cellulose microcristalline et des colorants qui varient selon la teneur de chaque comprimé :

- 1 mg : rouge D&C n° 30 et jaune FD&C n° 6
- 2 mg : rouge D&C n° 7 et oxyde ferreux et ferrique
- 2,5 mg : bleu FD&C n° 1 et jaune D&C n° 10
- 4 mg : bleu FD&C n° 1
- 5 mg : jaune FD&C n° 6 et jaune D&C n° 10
- 10 mg : aucun colorant

APO-WARFARIN est offert sous les formes pharmaceutiques qui suivent :

APO-WARFARIN en comprimés de 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 4 mg, 5 mg et 10 mg.

Ne prenez pas APO-WARFARIN si :

vous êtes enceinte, en particulier si vous avez une grossesse à risque élevé. Utilisez une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par APO-WARFARIN. Cela est très important, puisque la prise d'APO-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 opération lourde;

vous avez certains problèmes de santé, comme ceux qui suivent :

1. saignements de l'estomac ou des intestins, ou ulcères;
2. saignements dans les poumons, les reins ou la vessie ou saignements de l'urètre;
3. hémorragie cérébrale (saignements dans le cerveau);
4. infection du coeur;
5. enflure de la membrane du coeur ou accumulation de liquide dans le coeur;
6. 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 d'APO-WARFARIN (voir **Quels sont les ingrédients d'APO-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 APO-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'accident ischémique transitoire (AIT);

si vous consommez de l'alcool ou en abusez. L'alcool peut avoir des répercussions sur la dose d'APO-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 APO-WARFARIN. Ils doivent communiquer avec le médecin qui vous a prescrit APO-WARFARIN avant de procéder à **toute** intervention chirurgicale ou dentaire sur votre personne. Il pourrait être nécessaire d'interrompre brièvement votre traitement par APO-WARFARIN ou d'ajuster la dose du médicament;

si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; ne prenez pas APO-WARFARIN si vous êtes enceinte. Utilisez une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par APO-WARFARIN. Cela est très important, puisque la prise d'APO-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. APO-WARFARIN peut entraîner des saignements chez votre enfant. Demandez à votre professionnel de la santé des conseils sur la meilleure façon de nourrir votre enfant. Si vous décidez d'allaiter pendant que vous prenez APO-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 APO-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.

APO-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.

APO-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 d'APO-WARFARIN sur le sang, lequel peut provoquer la libération de plaques qui peuvent bloquer une artère. Vous pourriez également présenter d'autres symptômes tels qu'une éruption cutanée (ou 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 APO-WARFARIN si vous présentez un faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie), car cela pourrait avoir des conséquences graves ou mettre votre vie en danger.

Analyses de sang :

- o Avant que la dose d'APO-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 de RIN (rapport international normalisé). Les tests du RIN sont importants, puisqu'ils permettent au professionnel de la santé de déterminer la dose d'APO-WARFARIN dont vous avez besoin.
- o Lorsque vous commencerez à prendre APO-WARFARIN, il se peut que vous deviez vous soumettre à des tests de détermination du RIN tous les jours pendant quelques jours, puis à intervalles réguliers. Votre médecin déterminera la fréquence de ces tests. **La mesure du RIN et les visites à intervalles réguliers chez le médecin sont très importantes pour que le traitement par APO-WARFARIN soit efficace.** On vous demandera de vous soumettre à ces tests régulièrement durant votre traitement par APO-WARFARIN. Cela aidera à maintenir votre RIN dans l'intervalle qui convient le mieux à votre état. N'hésitez pas à parler au professionnel de la santé de l'intervalle thérapeutique le plus approprié pour vous.

Certaines maladies peuvent avoir des répercussions sur votre traitement par APO-WARFARIN. Appelez votre professionnel de la santé si vous :

- o vomissez;
- o avez des selles molles ou liquides;
- o avez une infection;
- o avez de la fièvre.

Ayez toujours sur vous une pièce d'identité indiquant que vous prenez APO-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 dont APO-WARFARIN agit ou accroître votre risque d'hémorragie.

Les médicaments délivrés sur ordonnance qui suivent peuvent interagir avec APO-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 d'APO-WARFARIN. Les produits de santé naturels qui suivent peuvent interagir avec APO-WARFARIN :

1. bromélines;
2. co-enzyme Q10;
3. danshen ();
4. dong quai ();
5. ail;
6. Ginkgo biloba;
7. ginseng;
8. millepertuis.

Interaction possible d'APO-WARFARIN avec la nourriture :

1. Adoptez une alimentation équilibrée. Évitez d'apporter des changements radicaux à votre régime alimentaire. Consultez votre professionnel de la santé avant d'entreprendre un régime;
2. 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 APO-WARFARIN;
3. 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 APO-WARFARIN?

1. Avant de prendre un comprimé, vérifiez toujours s'il porte l'inscription « APOWARFARIN » d'un côté ainsi que la teneur qui vous a été prescrite;
2. **Prenez APO-WARFARIN tel qu'il vous a été prescrit par votre professionnel de la santé, à la même heure chaque jour;**
3. Vous pouvez prendre APO-WARFARIN avec ou sans aliments;
4. Votre dose peut être appelée à changer selon votre réponse au traitement par APO-WARFARIN;

5. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament, et n'arrêtez ou ne remplacez aucun médicament sans l'avis d'un professionnel de la santé;
6. La dose de APO-WARFARIN peut varier en fonction du patient. Par exemple, les patients plus âgés (60 ans ou plus) semblent répondre de façon plus marquée à APO-WARFARIN. À mesure que vous avancerez en âge, vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible d'APO-WARFARIN. Votre professionnel de la santé surveillera votre RIN et déterminera la dose qui vous convient le mieux. Cette dose peut changer de temps à autre.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-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 :

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

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

Les effets secondaires possibles d'APO-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 APO-WARFARIN agit sur la coagulation du sang, la plupart des effets secondaires sont des saignements. APO-WARFARIN peut provoquer des saignements qui peuvent être graves et, parfois, entraîner la mort.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
FRÉQUENT Saignements de nez		X	
Saignement des gencives lors du brossage des dents		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
Toux accompagnée de crachats 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	
PEU FRÉQUENT Réactions allergiques : rash, démangeaisons, urticaire, difficultés respiratoires, sensation de serrement ou d'oppression à la gorge, enflure du visage, des lèvres ou de la langue, chute brusque de la tension artérielle			X
Saignements vaginaux inhabituels		X	
Saignements dans le cerveau : vision trouble, troubles d'élocution, perte de mobilité, engourdissements, étourdissements, maux de tête, crises convulsives, perte de conscience			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
Vomissements de sang ou de matière semblable à des grains de café moulus		X	
Sang dans les selles : selles rouges ou noires qui peuvent ressembler à du goudron		X	
RARE 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	
TRÈS RARE 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	
FRÉQUENCE INCONNUE 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)		X	

Les effets secondaires d'APO-WARFARIN ne sont pas tous énumérés ci-dessus. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

en consultant la page Web consacrée à la déclaration des effets indésirables

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en

ligne, par la poste ou par télécopieur; ou

en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Conservation :

1. Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
2. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.
3. Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-WARFARIN :

Parlez à votre professionnel de la santé.

Vous pouvez lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient.

Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le

médicament destinés aux patients en consultant le site Web du

fabricant(<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent feuillet a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 27 juillet 2021