

Monographie de produit**Avec renseignements destinés aux patient·e·s****Pr APO-WARFARIN**

Comprimés de warfarine sodique
(cristalline)

Pour utilisation orale

3 mg

USP

Anticoagulant

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

Date d'approbation :
2026-01-22

Numéro de contrôle : 299719

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale	2026-01
--	---------

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications.....	4
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4. Posologie et administration	6
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	8
4.4. Administration	10
4.5. Dose oubliée	10
5. Surdose	10
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	11
7. Mises en garde et précautions	12
Généralités.....	12
Appareil cardiovasculaire.....	12
Système endocrinien et métabolisme	13
Hématologique	14
Système immunitaire.....	15
Surveillance et examens de laboratoire	15
Considérations périopératoires	16
Fonction rénale	16
Sensibilité et Résistance.....	17
Peau	17

7.1.	Populations particulières	17
7.1.1.	Grossesse	17
7.1.2.	Allaitement	18
7.1.3.	Enfants et adolescents	18
7.1.4.	Personnes âgées	19
8.	Effets indésirables.....	19
8.1.	Aperçu des effets indésirables.....	19
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation	20
9.	Interactions médicamenteuses	21
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4.	Interactions médicament-médicament	22
9.5.	Interactions médicament-aliment	27
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale.....	27
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	30
10.	Pharmacologie clinique	30
10.1.	Mode d'action.....	30
10.2.	Pharmacodynamie	30
10.3.	Pharmacocinétique	31
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	33
12.	Particularités de manipulation du produit.....	34
Partie 2 : Renseignements scientifiques		35
13.	Renseignements pharmaceutiques	35
14.	Études cliniques.....	35
14.2.	Études de biodisponibilité comparatives.....	35
15.	Microbiologie	37
16.	Toxicologie non clinique	37
17.	Monographies de référence	37
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		38

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

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
- comme adjuvant dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux transitoires de nature ischémique causés par la formation de caillots intravasculaires.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la warfarine sodique dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#).

1.2. Gériatrie

Personnes âgées (≥ 60 ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#).

2. Contre-indications

APO-WARFARIN est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

L'administration d'APO-WARFARIN est également contre-indiquée chez les patients 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. Voir [7.1.1 Grossesse](#).
- Tendances hémorragiques ou troubles de dyscrasie sanguine
- Intervention chirurgicale récente ou envisagée :
 1. au niveau du système nerveux central
 2. au niveau des yeux
 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 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
- Ponction lombaire et autre intervention diagnostique ou thérapeutique associée à un risque d'hémorragie non maîtrisable
- Anesthésie locale importante ou anesthésie par infiltration lombaire
- Hypertension maligne

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'HÉMORRAGIE : APO-WARFARIN peut causer une hémorragie importante ou mortelle. L'hémorragie est plus susceptible de se produire pendant la période initiale du

traitement et avec une dose élevée (entraînant une augmentation du RIN). 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, une maladie vasculaire cérébrale, une cardiopathie grave, l'anémie, une tumeur maligne, un traumatisme, l'insuffisance rénale, la prise de médicaments en concomitance (voir [7 Mises en garde et précautions, Hématologique](#) and [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) et la durée prolongée du traitement par la warfarine. Le RIN doit faire l'objet d'une surveillance régulière chez tous les patients traités. Les personnes présentant un risque élevé d'hémorragie peuvent bénéficier d'une surveillance plus fréquente du RIN, d'un ajustement prudent de la dose en fonction du RIN souhaité et d'une durée de traitement plus courte adaptée à l'état clinique. 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 [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#). **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 pathologique.**

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

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])

Chez les patients présentant un premier épisode de TVP ou d'EP secondaire à un facteur de risque transitoire (réversible), un traitement par warfarine pendant 3 mois 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) pour toutes les durées de 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 les effets de la warfarine dans la diminution des événements thromboemboliques, y compris les accidents vasculaires cérébraux, étaient semblables 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. Les essais sur la fibrillation auriculaire non valvulaire soutiennent la recommandation selon laquelle un RIN de 2,0 à 3,0 doit être utilisé pour le traitement à long terme par la warfarine chez les patients appropriés atteints de FA. Dans les cas où le risque de thromboembolie est élevé, 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. Chez les patients atteints de FA subissant une cardioversion élective, un traitement anticoagulant doit être administré pendant trois semaines avant la cardioversion et poursuivi jusqu'à ce que le rythme sinusal normal soit maintenu pendant quatre semaines.

Une anticoagulothérapie orale est recommandée chez les patients présentant une 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 la plupart des patients qui ont subi un infarctus du myocarde et qui ne présentent pas 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 (RCP), l'administration de clopidogrel est généralement ajoutée. Dans le cas des patients présentant un risque élevé et ayant subi un infarctus du myocarde (IM), notamment 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

Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance fréquente de l'anticoagulothérapie est conseillée chez les patients dont la fonction rénale est compromise afin de maintenir la dose de warfarine dans la plage thérapeutique. Voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale, Utilisation chez les patients présentant une intégrité glomérulaire 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 TP 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 [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)). 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.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

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 d'origine asiatique peuvent nécessiter des doses initiales et d'entretien plus faibles de warfarine sodique. Voir [9 Interactions médicamenteuses](#).

Posologie 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.

TRAITEMENT AU MOMENT D'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 d'APO-WARFARIN, 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 3 à 6 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 4 à 5 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.

4.4. Administration

APO-WARFARIN en comprimés doit être pris par voie orale, soit avec de la nourriture, soit à jeun.

4.5. 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.

5. Surdose

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 inexplicée 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. Une anticoagulothérapie excessive peut être contrôlée en cessant le traitement par APO-WARFARIN (warfarine sodique) et, au besoin, en administrant de la 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 la 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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 3 mg de warfarine sodique.	Amidon de maïs, bleu brillant FCF en laque d'aluminium à 12 %, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, laque d'aluminium jaune orangé à 40 % et stéarate de magnésium.

Description

3 mg : chaque comprimé sécable de forme ronde biconvexe et de couleur bleue portant l'inscription « WAR » au-dessus du nombre « 3 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 3 mg de warfarine sodique. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7. Mises en garde et précautions

Généralités

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).

Appareil cardiovasculaire

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.

Athéroembolie généralisée et microembolie de cholestérol

L'anticoagulothérapie par APO-WARFARIN peut favoriser la libération d'embolie de plaque d'athérome, augmentant ainsi le risque de complications liées à la microembolisation systémique du cholestérol, y compris le « syndrome de l'orteil violet ». Bien que le « syndrome de l'orteil violet » soit considéré comme réversible, d'autres complications de la microembolisation peuvent ne pas être réversibles.

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 3 à 10 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 prise 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 réduit la synthèse des anticoagulants naturels, la protéine C et la protéine S. Des déficits héréditaires ou acquis en protéine C ou en son cofacteur, la protéine S, ont été associés à une nécrose tissulaire après l'administration de warfarine. Tous les patients atteints de ces affections ne développent pas de nécrose, et une nécrose tissulaire survient chez les patients ne présentant pas ces déficiences. Une résistance héréditaire à la protéine C activée a été décrite chez de nombreux patients atteints de troubles thromboemboliques veineux, mais n'a pas encore été évaluée comme facteur de risque de nécrose tissulaire. Le risque associé à ces affections, tant pour les thromboses récurrentes que pour les effets indésirables, est difficile à évaluer car il ne semble pas être le même pour tout le monde. Les décisions relatives aux examens et au traitement doivent être prises en fonction des besoins de chaque patient. Il a été signalé qu'un traitement anticoagulant concomitant par l'héparine pendant 5 à 7 jours lors de l'initiation du traitement par warfarine peut minimiser l'incidence de nécrose tissulaire. Le traitement par warfarine doit être interrompu lorsque l'on soupçonne que la warfarine est la cause du développement d'une nécrose et un traitement par héparine peut être envisagé pour l'anticoagulation.
8. Chirurgie oculaire : Dans la chirurgie de la cataracte, l'utilisation d'APO-WARFARIN a été associée à une augmentation significative des complications mineures liées à l'aiguille pointue et au bloc d'anesthésie locale, mais n'a pas été associée à des complications hémorragiques opératoires potentiellement menaçantes pour la vue. Étant donné que l'arrêt ou la réduction de l'APO-WARFARIN peut entraîner de graves complications thromboemboliques, la décision d'arrêter l'APO-WARFARIN avant une chirurgie oculaire relativement moins invasive et complexe, telle qu'une chirurgie du cristallin, doit être basée sur les risques du traitement anticoagulant par rapport aux bienfaits.
9. Affections touchant les vaisseaux sanguins de petit calibre ou la microcirculation, comme la polyglobulie essentielle, la vascularite et diabète grave.
10. Mauvais état nutritionnel.
11. Carence en vitamine K.
12. Apport accru en vitamine K.
13. Résistance héréditaire à la warfarine.

Systeme endocrinien et métabolisme

Calciphylaxie

La calciphylaxie, également connue sous le nom d'artériopathie calcifiante et urémique, a été signalée chez des patients prédisposés, principalement des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse, mais également des patients présentant des facteurs de risque connus tels qu'une hyperphosphatémie, une hypercalcémie, de faibles taux d'albumine sérique ou recevant des antagonistes de la vitamine K, dont la warfarine. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée chez ces patients, arrêtez l'APO-WARFARIN, commencez des traitements de soutien spécifiques à la calciphylaxie et envisagez si un traitement anticoagulant alternatif continu est nécessaire.

Hématologique

Hémorragie

Les risques les plus importants associés au traitement anticoagulant par la warfarine sodique sont l'hémorragie dans un tissu ou un organe (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)). 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.

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. Lorsque l'héparine et la warfarine sodique sont administrées de façon concomitante, reportez-vous à la section ci-dessus sur [PASSAGE DE L'HÉPARINE À LA WARFARINE](#) pour obtenir des recommandations.

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 [9 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.

Thrombocytopénie induite par l'héparine

N'utilisez pas APO-WARFARIN comme traitement initial chez les patients atteints de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et de thrombocytopénie induite par l'héparine avec syndrome thrombotique (TTH). Des cas d'ischémie, de nécrose et de gangrène des membres sont survenus chez des patients atteints de TIH et de TTH lorsque le traitement à l'héparine a été interrompu et que le traitement à la warfarine a été commencé ou poursuivi, en particulier lorsque des doses initiales élevées ont été utilisées. 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.

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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) et la durée prolongée du traitement par la warfarine. La détermination des 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 [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#) et [4 Posologie et administration](#)). L'hémorragie est plus susceptible de se produire pendant la période initiale du traitement et lorsqu'une dose élevée de warfarine sodique 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), notamment l'aspirine, afin de s'assurer qu'aucun changement de la posologie 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 gastroduodéal et (ou) une perforation du tractus gastro-intestinal.

Système immunitaire

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

Surveillance et examens de laboratoire

Il est essentiel de mesurer périodiquement le rapport TP/RIN ou effectuer toute autre épreuve de coagulation appropriée. Voir [4.1 Considérations posologiques, 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 du patient aux anticoagulants, y compris 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 de la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#) fournissent une liste de facteurs, seuls ou en combinaison, qui peuvent affecter le TP. 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. Une surveillance plus fréquente du TP/RIN doit être effectuée lors de l'instauration ou de l'arrêt d'autres médicaments, y compris les médicaments à base de plantes, ou lors du changement de posologie d'autres médicaments, y compris les médicaments destinés à une utilisation à court terme (par exemple, les antibiotiques, les antifongiques, les corticostéroïdes). Consultez l'étiquetage de tous les médicaments utilisés simultanément pour obtenir de plus amples informations sur les interactions avec APO-WARFARIN ou les effets indésirables liés aux saignements. 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.

Considérations périopératoires

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 de la dose. 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 à la suite 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.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Il faut aviser les patients atteints d'insuffisance rénale qui prennent de la warfarine d'être très vigilants en surveillant de leur RIN.

Emploi chez les patients dont la fonction glomérulaire est altérée

Chez les patients présentant une intégrité glomérulaire altérée ou des antécédents de maladie rénale, une lésion rénale aiguë peut survenir, probablement en relation avec des épisodes d'anticoagulation excessive et d'hématurie. Voir [4.1 Considérations posologiques, Insuffisance rénale](#).

Néphropathie liée aux anticoagulants

Des cas de néphropathie liée aux anticoagulants (ARN) ont été signalés après la commercialisation du produit suivant l'utilisation de **warfarine**, se présentant comme une lésion rénale aiguë. Une surveillance étroite incluant une évaluation de la fonction rénale est conseillée chez les patients présentant un RIN supratherapeutique et une hématurie.

Sensibilité et Résistance

On a signalé 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.

Peau

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 maladie sous-jacente. Le traitement par warfarine doit être interrompu lorsque l'on soupçonne que la warfarine est la cause du développement d'une nécrose et un traitement par héparine peut être envisagé pour l'anticoagulation. Même si divers traitements contre la nécrose ont été expérimentés, aucun n'est considéré comme étant uniformément efficace. Voir ci-dessous les renseignements sur les facteurs prédisposants. Ces risques et d'autres risques 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. L'emploi d'autres médicaments doit être envisagé chez les patients nécessitant la poursuite de l'anticoagulothérapie.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

APO-WARFARIN (warfarine sodique) est contre-indiqué pendant la 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*. 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 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, une cécité, une schizencéphalie, une microcéphalie, une hydrocéphalie et d'autres effets indésirables de la grossesse ont été signalés après une exposition à la warfarine au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Bien qu'ils soient rares, les

rappports faisant état d'effets tératogènes à la suite d'une exposition in utero à la warfarine comprennent également 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, les malformations cardiaques et la cardiopathie congénitale, la polydactylie, la difformité des orteils, la hernie diaphragmatique, le leucome, la division platine et la fissure labiale. Voir [2 Contre-indications](#).

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.

L'exposition à APO-WARFARIN au cours de la grossesse peut entraîner une perte de grossesse, des anomalies congénitales ou la mort du fœtus. 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. La planification de grossesse doit être abordée avec les femmes aptes à procréer recevant un traitement par APO-WARFARIN. 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. Voir [2 Contre-indications, Grossesse](#).

7.1.2. Allaitement

Selon les données publiées dont on dispose concernant 15 mères allaitantes, aucune trace de warfarine n'est décelée dans le lait maternel. Parmi les 15 enfants nés à terme, 6 nourrissons allaités présentaient un temps de prothrombine situé dans la plage attendue. On n'a pas obtenu le temps de prothrombine pour les 9 autres nourrissons allaités. Surveillez 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 tests de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque d'hémorragie avant de conseiller l'allaitement aux mères qui prennent de la warfarine.

7.1.3. Enfants et adolescents

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de 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 de la 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 sur la 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 de la 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.

Le développement du système hémostatique chez les nourrissons et les enfants entraîne une modification de la physiologie de la thrombose et de la réponse aux 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. En raison de l'évolution des besoins en warfarine en fonction de l'âge, des médicaments concomitants, du régime alimentaire et de l'état de santé existant, les plages cibles du RIN peuvent être difficiles à atteindre et à maintenir chez les patients pédiatriques, et des mesures plus fréquentes de la valeur du RIN sont recommandées. Les taux de saignement variaient selon la population de patients et le centre de soins cliniques dans les études observationnelles pédiatriques et les registres de patients.

Les nourrissons et les enfants recevant une alimentation supplémentée en vitamine K, y compris des préparations pour nourrissons, peuvent être résistants au traitement par la warfarine, tandis que les nourrissons nourris au lait maternel peuvent être sensibles au traitement par la warfarine.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 60 ans) : Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse TP/RIN supérieure à celle attendue aux effets anticoagulants de la warfarine (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)). 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 d'APO-WARFARIN est recommandée chez le patient âgé. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

Hémorragie

Une hémorragie, variant entre un saignement mineur à 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, hématomèse) ou inférieur (méléna, hématochézie, hémorragie rectale).
- espace rétropéritonéal.
- 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 [5 Surdose](#).

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 [7 Mises en garde et précautions, Peau, Nécrose tissulaire](#)).

Athéro-embolies systémiques et micro-embolies de cholestérol (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Athéro-embolies systémiques et micro-embolies de cholestérol](#))

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie.

Des cas de rupture splénique atraumatique chez des patients sous warfarine ont été signalées.

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, flatulences/ballonements, saignements gingivaux, hématomèse, hématochézie, méléna, nausées, hémorragie rectale, hémorragie rétropéritonéale, altération du goût, vomissements.

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

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

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

Investigations : élévation des enzymes hépatiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : calciphylaxie.

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

Affections rénales et urinaires : néphropathie liée aux anticoagulants (ARN), hématurie, lésion rénale aiguë.

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

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

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

De rares cas de calcification trachéale ou trachéobronchique ont été signalés en association avec un traitement à long terme par warfarine. La signification clinique de cet effet est inconnue.

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

Troubles vasculaires : hémorragie, hypotension, syncope, vascularite, choc, syndrome des orteils pourpres, embolie artérielle, embolie graisseuse, nécrose, micro-embolie de cholestérol généralisée.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Les isoenzymes du CYP450 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 la réponse anticoagulante globale), est métabolisé par le CYP2C9 tandis que l'énantiomère R est métabolisé par les CYP1A2 et 3A4. La concentration, à l'état d'équilibre, de la warfarine dépend du métabolisme de l'énantiomère S médié par le CYP2C9).

- Les inducteurs 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.

9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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.
Anticoagulants	EC	Peuvent accroître le risque d'hémorragie.	L'utilisation de ces médicaments en concomitance avec la warfarine augmente le risque

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiagrégants plaquettaires Thrombolytiques Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine	EC É EC		d'hémorragie; leur utilisation avec APO-WARFARIN impose une surveillance étroite des patients. Ajuster la dose en conséquence ou cesser l'administration, au besoin.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	É, EC	Peuvent modifier le temps de prothrombine. Peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire. Peuvent provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastro-duodéal ou une perforation. Peuvent accroître le risque d'hémorragie.	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. Le risque d'hémorragie est accru lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la warfarine. Ajuster la dose en conséquence ou cesser l'administration, au besoin. 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.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique

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

Tableau 3 - FACTEURS ENDOGÈNES pouvant être responsables d'une augmentation du rapport TP ou du RIN

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

FACTEURS EXOGÈNES

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

Tableau 4 - Classes de médicaments susceptibles d'interagir avec APO-WARFARIN et de causer une augmentation du TP ou du RIN

Inhibiteurs de la 5-lipoxygénase	Stimulants adrénergiques, préparations destinées au traitement de l'alcoolisme	Analgésiques
Anesthésiques par inhalation	Antiandrogènes	Antiarythmiques*
Antibiotiques* Aminoglycosides (oraux) Céphalosporines (parentérales) Macrolides Pénicillines administrées par voie intraveineuse, à forte dose Quinolones (fluoroquinolones) Sulfamides (action prolongée) Tétracyclines	Anticoagulants	Anticonvulsivants*
Antidépresseurs*	Médicaments antifongiques, intravaginaux, systémiques*	Antipaludiques
Antinéoplasiques*	Antiparasitaires/Antimicrobiens	Antiplaquettaires
Antithyroïdiens*	Bêta-bloquants	Cholélitholytiques
Agents contre le diabète, diurétiques oraux*	Antiacides et antiulcéreux*	Agents gastro-intestinaux et de la colite ulcéreuse
Médicaments contre les troubles gastro-intestinaux, agents prokinétiques	Antigoutteux	Agents hémorhéologiques
Médicaments hépatotoxiques	Hyperglycémiant	Antihypertenseurs d'urgence
Hypnotiques*	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	Hypolipémiant* Résines chélatrices des acides biliaires* Fibrates Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase*
Inhibiteurs de monoamine oxydase	Narcotiques administrés de façon prolongée	Produits de santé naturels
Anti-inflammatoires non stéroïdiens Agents inhibiteurs de la Cox-2 AINS non sélectifs	Psychostimulants	Pyrazolones
Salicylates	Inhibiteurs spécifiques 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 susceptibles d'interagir avec APO-WARFARIN et de causer une augmentation du rapport TP ou du RIN

acétaminophène (paracétamol)	alcool*	allopurinol	acide aminosalicylique	amiodarone HCl
amoxicilline	argatroban	ASA (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-WARFARIN
cyclophosphamide*	danazol	danshen (herbe chinoise)	désirudine	dextran
dextrothyroxine	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
indométacine	vaccin contre le virus de la grippe	itraconazole	ketoconazole	kétoprofène
kétorolac	lansoprazole	léflunomide	lépirudine	lévamisole
lévofloxacine	lévothyroxine	liothyronine	lovastatine	médroxy-progestérone
acide aminosalicylique	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	thyroïde	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 pouvant être responsables d'une diminution du rapport TP ou du RIN

œdème	hyperlipémie
résistance héréditaire à la coumarine	hypothyroïdie
	syndrome néphrotique

FACTEURS EXOGÈNES

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

Tableau 7 - Classes de médicaments susceptibles d'interagir avec APO-WARFARIN et de causer une diminution du rapport TP ou du RIN

Inhibiteurs stéroïdiens corticosurrénaux	Antiacides	Anxiolytiques
Antiarythmiques*	Antibiotiques*	Anticonvulsivants*
Antidépresseurs*	Médicaments antifongiques systémiques*	Antihistaminiques
Antinéoplasiques*	Antipsychotiques	Antithyroïdiens*
Barbituriques	Diurétiques*	Suppléments nutritionnels entéraux
Inhibiteurs enzymatiques	Antiacides et antiulcéreux*	Hypnotiques*
Immunosuppresseurs	Hypolipémiants*	Produits de santé naturels

	Résines chélatrices des acides biliaires* Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase*	
Contraceptifs oraux , Œstrogène contenant des œstrogènes sélectifs Modulateurs de récepteurs Stéroïdes, Corticosurrénaux*	Antituberculeux*	Vitamines*

Tableau 8 - Médicaments spécifiques connus pour interagir avec APO-WARFARIN et causer une diminution du rapport TP ou du RIN

alcool*	aminoglutéthimide	amobarbital
aprépitant	atorvastatine	azathioprine
bosentan	butabarbital	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	rifampicine	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.

9.5. Interactions médicament-aliment

Certains aliments (Par exemple, certains légumes verts comme le brocoli sont riches en vitamine K) peuvent interagir avec APO-WARFARINE. D'autres aliments peuvent interagir avec l'APO-WARFARINE par le biais d'interactions avec le CYP450 (par exemple, le jus de pamplemousse).

Le jus de canneberge et autres produits à base de canneberge peuvent également interagir avec APO-WARFARIN.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Produits de santé naturels (y compris les herbes et les plantes médicinales)

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 signalé que les produits de santé naturels suivants nuisaient au traitement par la warfarine sodique :

- Les bromélines, le danshen, le dong quai (*Angelica sinensis*), l’ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et les produits à base de canneberges sont le plus souvent associés à une AUGMENTATION des effets d’APO-WARFARIN. Cependant, les effets du ginseng peuvent être variables (augmentation ou diminution de l’effet de la warfarine sodique) et l’association doit être évitée ou une surveillance plus attentive est justifiée.
- La coenzyme Q₁₀ (ubidécarnone) et le millepertuis sont le plus souvent associés à une DIMINUTION des effets de la warfarine sodique.
- Il a également été signalé que l’échinacée interagit avec le warfarine sodique.

Certains médicaments naturels peuvent entraîner des saignements lorsqu’ils sont pris seuls (par exemple, l’ail et le Ginkgo biloba) et peuvent avoir des 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.

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 ayant des effets anticoagulants potentiels :

Aigremoine ^a (<i>Argimonia eupatoria</i>)	Réglisse ^d (<i>Glycyrrhiza globra</i>)
Luzerne (<i>Medicago sativa</i>)	Reine des prés ^b (<i>Spiræa ulmaria</i>)
Anis (<i>Pimpinella anisum</i>)	Ortie (<i>Urtica dioica</i>)
Arnica	Persil (<i>Carum petroselinum</i>)
Asa Foetida (<i>Asafetida</i>)	Fleur de la passion (<i>Passiflora edulis</i>)
Ményanthe ^b (<i>Menyanthis folium</i>)	Clavalière d’Amérique - Nord (<i>Zanthoxylum americanum</i>)
Boldo (<i>Peumus boldus</i>)	Quassia (<i>Amara</i>)
Buchu (<i>Barosmae boldo</i>)	Trèfle rouge (<i>Trifolium pratense</i>)

Paprika (<i>Capsicum</i>)	Mélilot officinal (<i>Métilotus officinalis</i>)
Cassia ^c	Aspérule odorante (<i>Galii odorati herba</i>)
Céleri (<i>Apium graveolens</i>)	Fèves Tonka (<i>Dipteryx odorata</i>)
Camomille - allemande et romaine (<i>Anthemis nobilis</i>)	Carotte sauvage (<i>Daucus carota</i>) Laitue sauvage (<i>Lactuca virosa</i>)
Pissenlit ^c (<i>Taraxacum officinale</i>)	Dong Quai (<i>Angélique sinensis</i>)
Fenugrec (<i>Trigonella fœnumgræcum</i>)	Marronnier d'Inde (<i>Æsculus hippocastanum</i>)
Raifort (<i>Cochleria armoracia</i>)	

Produits de santé naturels divers dotés de propriétés anticoagulantes :

Fucus vésiculeux (*Fucus vesiculosus*) Pau d'arco (*Tabebuia avellanedæ*)

Tableau 10 - Produits de santé naturels contenant du salicylate et/ou ayant des propriétés antiplaquettaires :

Aigremoine ^a	Gingembre
Gel d'aloès	Ginkgo biloba
Peuplier faux-tremble (<i>Populus tremuloides</i>)	Ginseng (<i>Panax spp</i>) ^e
Actée à grappes noires (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Réglisse ^c
Viorne à feuilles de prunier (<i>Viburnum prunifolium</i>)	Reine des prés ^b
Méniyanthe ^b	Oignon ^e (<i>Allium cepa</i>)
Cassia ^d	Policosanol
Clou de girofle (<i>Eugenia caryophyllus</i>)	Peuplier (<i>Populi gemma</i>)
Canneberge	Sénéga (<i>Polygala</i>)
Pissenlit ^d	Tamarinier (<i>Tamarindus indica</i>)
Grande camomille (<i>Chrysanthemum parthenum</i>)	Saule (<i>Salix nigra</i>)
Ail ^e (<i>Tremuloides</i>)	Thé des bois (<i>Gaultheria procumbens</i>)
Salsepareille d'Allemagne (<i>Corex arenaria</i>)	

Tableau 11 - Produits de santé naturels aux propriétés fibrinolytiques :

Bromélaïnes (<i>Bromelainum</i>)	Ginseng (<i>Panax spp</i>) ^e
Capsicum ^c	Nicotinate d'inositol

Ail ^e	Oignon ^e
------------------	---------------------

Tableau 12 - Produits de santé naturels aux propriétés coagulants :

Légumes verts	Hydraste du Canada (<i>Chrysanthème</i>)
Gui (<i>Viscum album</i>)	Millepertuis (<i>hypericum perforatum</i>)
Achillée millefeuille (<i>Achillea millefolium</i>)	

- ^a Contient de la coumarine, a des propriétés antiplaquettaires et pourrait avoir des propriétés coagulantes si elle contient effectivement de la vitamine K.
- ^b Contient des coumarines et du salicylate.
- ^c Contient des coumarines et a des propriétés fibrinolytiques.
- ^d Contient des coumarines et a des propriétés antiplaquettaires.
- ^e A des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

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, 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 g-carboxyglutamique dans les protéines qui jouent un rôle indispensable dans l'activité biologique. La warfarine empêcherait la synthèse des facteurs de coagulation en inhibant la régénération de l'époxyde de la vitamine K₁. Le degré de réduction est directement lié à la dose administrée. Les doses thérapeutiques de warfarine diminuent d'environ 30 à 50 % la quantité totale de la forme active de chaque facteur de coagulation dépendant de la vitamine K produit par le foie.

10.2. Pharmacodynamie

L'effet anticoagulant se manifeste généralement dans les 24 heures suivant l'administration du médicament. Cependant, l'effet anticoagulant maximal peut être retardé de 72 à 96 heures. La durée d'action d'une dose unique de warfarine racémique est de 2 à 5 jours. Les effets de la warfarine sodique peuvent s'intensifier en raison de l'effet cumulatif des doses d'entretien quotidiennes. Les anticoagulants n'ont pas d'effet direct sur un thrombus établi et n'inversent pas les lésions tissulaires ischémiques. Cependant, dans les cas où un thrombus est déjà formé, le but du traitement anticoagulant est d'empêcher que le caillot grossisse et de prévenir les complications thromboemboliques secondaires pouvant entraîner des séquelles graves et potentiellement mortelles.

10.3. Pharmacocinétique

APO-WARFARIN est un mélange racémique des énantiomères R et S. Chez l'humain, l'énantiomère S présente une activité anticoagulante de 2 à 5 fois supérieure à celle de l'énantiomère R, mais sa clairance est généralement plus rapide. Il est important que toutes les préparations de warfarine sodique contiennent ces deux énantiomères dans une même proportion qu'APO-WARFARIN.

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 [7.1.2 Allaitement](#)). Environ 99 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La vitesse de métabolisation de la warfarine varie considérablement d'un patient à l'autre. L'élimination de la warfarine s'effectue presque entièrement par le métabolisme. La warfarine sodique est métabolisée de manière stéréosélective par les enzymes microsomales hépatiques (cytochrome P-450) en métabolites hydroxylés inactifs (voie prédominante) et par les réductases en métabolites réduits (alcools de warfarine). Les alcools de warfarine ont une activité anticoagulante minimale. Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans la bile. Les métabolites de la warfarine qui ont été identifiés comprennent la déhydrowarfarine, deux alcools diastéréoisomères, la 4'-, 6-, 7-, 8- et 10-hydroxywarfarine.

De nombreuses isozymes du cytochrome p-450 peuvent être impliquées dans le métabolisme de la warfarine, notamment les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. Le CYP 2C9 est probablement le principal isozyme modulant l'activité anticoagulante en utilisation clinique. 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 allèles variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3 entraînent une diminution de la 7-hydroxylation enzymatique CYP2C9 *in vitro* de la S-warfarine. La fréquence de ces allèles chez les patients de race blanche est d'environ 11 % et 7 % pour CYP2C9*2 et CYP2C9*3, respectivement. Chez les patients porteurs d'un ou plusieurs de ces allèles variants CYP2C9, on observe une diminution de la clairance de la S-warfarine ([Tableau 13](#)).

Tableau 13 - Relation entre la clairance de la S-warfarine et le génotype CYP2C9 chez les patients de race blanche

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

^aÉ-T = écart-type

^b $p < 0,001$. Des comparaisons par paire indiquaient des différences importantes entre les 3 génotypes.

D'autres allèles CYP2C9 associés à une activité enzymatique réduite apparaissent à des fréquences plus faibles, notamment les allèles *5, *6 et *11 dans les populations d'ascendance africaine et les allèles *5, *9 et *11 chez les patients de race blanche.

Élimination

La demi-vie terminale de la warfarine après une dose unique est d'environ une semaine; cependant, la demi-vie efficace varie de 20 à 60 heures, avec une moyenne d'environ 40 heures. La clairance de la R-warfarine est généralement la moitié de celle de la S-warfarine. Ainsi, comme les volumes de distribution sont similaires, 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 évaluant des médicaments radiomarqués ont démontré que près de 92 % de la dose administrée par voie orale est récupérée dans l'urine. Très peu de warfarine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'excrétion dans l'urine se fait sous forme de métabolites.

Populations et états pathologiques particuliers :

- 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. La cause de cette sensibilité accrue dans ce groupe d'âge n'est pas connue. Cet effet anticoagulant accru de la warfarine peut être dû à une combinaison de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La clairance de la warfarine racémique peut rester inchangée ou diminuer avec l'âge. Des informations limitées suggèrent qu'il n'y a pas de différence dans la clairance de la S-warfarine chez les personnes âgées, par rapport à celle observée chez les sujets jeunes. 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 thérapeutique d'anticoagulation.

- Polymorphisme génétique** : Une méta-analyse de 9 études qualifiées incluant 2 775 patients (99 % étant de race blanche) a été réalisée pour examiner les résultats cliniques associés aux variantes du gène CYP2C9 chez les patients traités par warfarine. Dans 3 études de cette méta-analyse, on évaluait les risques d'hémorragie et dans 8 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 nécessitaient une dose quotidienne moyenne de warfarine inférieure de 17 % à la dose quotidienne moyenne des patients homozygotes pour l'allèle CYP2C9*1. Chez les patients porteurs d'au moins une copie de l'allèle CYP2C9*3, la dose quotidienne moyenne de warfarine était inférieure de 37 % à la dose quotidienne moyenne chez les patients homozygotes pour l'allèle CYP2C9*1. Dans le cadre d'une étude observationnelle, le risque d'atteindre un RIN > 3 au cours des 3 premières semaines de traitement par warfarine a été déterminé chez 219 patients suédois regroupés rétrospectivement par génotype CYP2C9. 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 2 premières semaines de traitement était environ le double de celui observé chez les patients homozygotes pour l'allèle*1.

La warfarine réduit la régénération de la vitamine K à partir de l'époxyde de vitamine K dans le cycle de la vitamine K, par inhibition de la vitamine K époxyde réductase (VKOR), un complexe enzymatique multiprotéique.

Certains polymorphismes nucléotidiques simples du 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. Lors de cette étude, environ 30 % de la variance de la dose de warfarine pourrait être attribuée aux variations du gène VKORC1 seul; environ 40 % de la variance de la dose de warfarine pourrait être attribuée aux variations des gènes VKORC1 et CYP2C9 combinés. Environ 55 % de la variabilité au niveau de la dose 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 signalées chez des patients asiatiques.

- 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 du ralentissement du métabolisme de la warfarine.
- Insuffisance rénale** : La clairance rénale ne joue qu'un faible rôle dans la réponse à l'effet anticoagulant de la warfarine.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Distribuer dans un récipient étanche et opaque, tel que défini dans l'USP.

12. Particularités de manipulation du produit

La warfarine est absorbée par voie percutanée.

Les femmes enceintes travaillant en pharmacie ou en milieu clinique doivent éviter tout contact avec des comprimés broyés ou brisés. Voir [7.1.1 Grossesse](#).

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

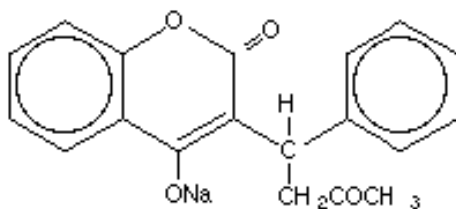
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : Warfarine sodique, USP
(cristalline)

Nom chimique : 3-(α -acétonyl-benzyl)-4-hydroxycoumarine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{15}NaO_4$ et 330,31 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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 2 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 est compris entre 157° et 167 °C, la plage ne devant pas dépasser 4 °C. Le pKa est de 5,05.

Norme pharmaceutique : USP

14. Études cliniques

14.2. Études de biodisponibilité comparatives

Deux études de biodisponibilité comparative standard, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutation, ont été menées chez des hommes volontaires nourris et en bonne santé. Les résultats obtenus auprès de 26 volontaires à jeun et de 28 volontaires nourris sont résumés dans les tableaux suivants. Le taux et l'étendue de l'absorption de la warfarine ont été mesurés et comparés après une dose orale unique (1 comprimé de 10 mg) d'APO-WARFARIN (warfarine sodique) 10 mg (Apotex Inc.) et d'un comprimé de 10 mg de COUMADIN (warfarine sodique) (Bristol-Myers Squibb Canada).

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives Warfarine (Une dose unique de 10 mg : 1 comprimé à 10 mg) Données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	APO-WARFARIN sodique en comprimés de 10 mg (Apotex Inc.)	COUMADIN* en comprimés de 10 mg (Bristol-Myers Squibb Canada), (Canada)†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₇₂ (mcg·h/mL)	49,553 50,242 (17)	50,508 50,991 (14)	98,1	95,4 - 100,9
ASC _{inf} (mcg·h/mL)	77,237 81,945 (40)	78,020 80,063 (24)	99,0	94,1 - 104,1
C _{max} (mcg/mL)	1,469 1,480 (13)	1,625 1,637 (13)	90,4	87,2 - 93,8
T _{max} [€] (h)	1,67 (0,83 – 4,00)	0,83 (0,50 – 2,50)		
T _{1/2} [§] (h)	49,82 (34)	49,07 (23)		

† Les comprimés COUMADIN* (Bristol-Myers Squibb Canada) ont été achetés au Canada
 € Médiane (écart) seulement
 § Exprimé en moyennes arithmétiques (% de CV) uniquement.

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives Warfarine (Une dose unique de 10 mg : 1 comprimé à 10 mg) Données d'observation/sujets nourris Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Comprimés d'APO-WARFARIN sodique (Apotex Inc.)	Comprimés de COUMADIN* (Bristol-Myers Squibb Canada), (Canada)†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC ₇₂ (mcg·h/mL)	47,612 48,012 (15)	48,590 49,172 (16)	98,0	95,6 - 100,4
ASC _{inf} (mcg·h/mL)	71,053 72,367 (21)	72,729 74,306 (21)	97,7	94,8 - 100,6
C _{max} (mcg/mL)	1,185 1,198 (16)	1,253 1,267 (16)	94,6	91,8 - 97,4
T _{max} [€] (h)	4,00 (1,50 – 8,00)	4,25 (1,00 – 16,00)		
T _{1/2} [§] (h)	44,49 (19)	44,52 (19)		

† Les comprimés de COUMADIN* (Bristol-Myers Squibb Canada) ont été achetés au Canada
 € Médiane (écart) seulement
 § Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. Toxicologie non clinique

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité et de mutagénicité n'a été réalisée avec la warfarine sodique.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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 que ce médicament traverse la barrière placentaire et peut causer une hémorragie mortelle *in utero* 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 [2 Contre-indications](#) et [7.1.1 Grossesse](#).

17. Monographies de référence

COUMADIN (comprimés de warfarine sodique, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg et 10 mg), numéro de contrôle 200502, Monographie de produit, Bristol-Myers Squibb Canada. (2017-03-01).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr APO-WARFARIN

Comprimés de warfarine sodique

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **APO-WARFARIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**APO-WARFARIN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

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 artérielle
- maladie cardiaque
- problèmes de circulation sanguine dans le cerveau
- anémie (diminution du nombre de globules rouges)
- cancer
- maladie du rein
- vous avez subi un traumatisme ou une blessure corporelle.

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. Parlez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous présentez un saignement inhabituel ou des signes ou symptômes de saignement. Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** ci-dessous pour de plus amples renseignements sur cet effet et d'autres effets secondaires graves.

À quoi sert APO-WARFARIN :

- 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 étroit entre une dose trop forte et une dose trop faible. Une dose trop forte peut causer des saignements abondants et une dose trop faible peut entraîner la formation d'un caillot dangereux.

Comment fonctionne APO-WARFARIN :

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.

Les ingrédients d'APO-WARFARIN sont :

Ingrédient médicamenteux : warfarine sodique

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, bleu brillant FCF en laque d'aluminium à 12 %, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, laque d'aluminium jaune orangé à 40 % et stéarate de magnésium.

APO-WARFARIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé : 3 mg.

N'utilisez pas APO-WARFARIN dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la warfarine ou à l'un des autres ingrédients d'APO-WARFARIN (voir [Les ingrédients d'APO-WARFARIN sont](#) :).
- vous êtes enceinte, en particulier si vous avez une grossesse à risque élevé. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant la prise d'APO-WARFARIN. Ceci est très important car vous pourriez exposer votre bébé à naître à de graves dangers si vous prenez APO-WARFARIN pendant que vous êtes enceinte. Votre bébé pourrait naître avec des malformations congénitales. Une fausse couche ou une mortinaissance peuvent également survenir.
- vous êtes sujet aux saignements en raison de problèmes de coagulation sanguine, vous avez un faible taux de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) ou vous souffrez d'une carence en protéines de coagulation.
- vous avez récemment subi ou prévoyez de subir une intervention chirurgicale au niveau des yeux, du système nerveux central ou toute autre intervention chirurgicale majeure.
- vous avez certains problèmes de santé tels que :
 - saignements ou ulcères de l'estomac ou des intestins
 - saignement dans les poumons ou les reins, la vessie ou l'urètre
 - hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau)
 - infection cardiaque
 - enflure de la membrane du cœur ou accumulation de liquide dans le cœur
 - anévrisme cérébral (enflure d'une artère qui transporte le sang au cerveau)
- vous avez récemment subi ou envisagez de subir une procédure médicale qui peut augmenter le risque de saignement, comme une ponction lombaire ou une anesthésie spinale.
- vous présentez une hypertension grave qui n'est pas maîtrisée.
- vous pratiquez une activité ou un sport pouvant causer des blessures graves.

- vous souffrez de psychose (un problème de santé mentale), d'alcoolisme, de troubles de la mémoire ou de toute autre affection qui rend difficile la compréhension et le suivi des instructions

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-WARFARIN afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 avez une tension artérielle élevée.
- si vous êtes diabétique.
- si votre nombre de globules sanguins est bas.
- 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 avez un cathéter, un tube utilisé pour drainer les fluides du corps.
- si vous présentez une carence en protéine C ou en protéine S, une affection dans laquelle l'organisme est dépourvu des protéines naturelles qui empêchent la coagulation du sang.
- si vous présentez une carence en vitamine K ou êtes en mauvais état nutritionnel.
- si vous présentez une résistance héréditaire à la warfarine, le principe actif d'APO-WARFARIN.
- si vous prenez de la streptokinase ou de l'urokinase, des médicaments utilisés pour dissoudre les caillots sanguins.
- si vous avez 60 ans ou plus. Vous pourriez être plus susceptible de ressentir certains effets secondaires et avoir besoin d'une dose plus faible.

Autres mises en garde :

- **Nécrose tissulaire ou gangrène (mort du tissu cutané) :** 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. Cela peut inclure le « **syndrome des orteils pourpres** », où vos orteils peuvent paraître pourpres ou foncés. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des symptômes de nécrose tissulaire tels qu'une éruption cutanée et une douleur intense à la jambe, au pied, aux orteils, au dos ou au côté. 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.
- **Calciphylaxie :** APO-WARFARIN peut entraîner une accumulation de calcium dans des petits vaisseaux sanguins de la peau et des tissus adipeux. Cela peut causer un durcissement de vos vaisseaux sanguins.
- **Néphropathie liée aux anticoagulants (ARN) :** Certains cas ont été signalés chez des patients prenant de la warfarine. Il s'agit d'un type de lésion rénale grave causée par des médicaments anticoagulants. L'ARN entraîne des saignements dans les reins, parfois avec présence de sang

dans les urines. Cela empêche les reins de fonctionner correctement. Votre professionnel de la santé peut surveiller la santé de vos reins pendant votre traitement par APO-WARFARIN. Si vous présentez des symptômes d'ARN pendant votre traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Analyses de sang et surveillance :**

- 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.
- 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 professionnel de la santé déterminera la fréquence à laquelle vous devez effectuer 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. Parlez à votre professionnel de la santé de la plage de RIN le plus approprié pour vous.

- **Grossesse et allaitement :**

- Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou envisagez de le devenir.
- Vous ne devez pas prendre APO-WARFARIN si vous êtes enceinte. APO-WARFARIN peut provoquer des malformations congénitales chez votre bébé ou entraîner une fausse couche ou une mortinaissance.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par APO-WARFARIN. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception qui vous conviennent.
- Parlez à votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. APO-WARFARIN passe dans le lait maternel et peut provoquer des saignements chez votre bébé. 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.

- **Intervention chirurgicale :** Si vous prévoyez de subir une chirurgie ou un acte dentaire, informez tous vos professionnels de la santé et dentistes que vous prenez APO-WARFARIN. Ils devraient parler au professionnel de santé qui vous a prescrit APO-WARFARIN avant que vous n'ayez une procédure. Il se peut que vous deviez interrompre temporairement la prise d'APO-WARFARIN avant l'intervention ou que votre dose doive être ajustée.

- Certaines maladies peuvent avoir une répercussions sur votre dose par APO-WARFARIN. Avisez votre professionnel de la santé si :

- vomissez;
- avez des selles molles ou liquides;
- avez une infection;
- avez de la fièvre.
- Ayez toujours sur vous une pièce d'identité indiquant que vous prenez APO-WARFARIN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les éléments suivants peuvent interagir avec APO-WARFARIN :

- Médicaments pour traiter la douleur et l'inflammation appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène, le célécoxib, le diclofénac et le naproxène.
- Fluidifiants sanguins tels que l'aspirine, le clopidogrel, l'apixaban, le rivaroxaban, le dabigatran, le ticagrelor, le prasugrel, la ticlopidine 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.
- Médicaments pour traiter les crises d'épilepsie tels que la phénytoïne et le phénobarbital.
- Certains médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque anormal.
- Certains médicaments utilisés pour traiter les affections de la glande thyroïde.
- Les médicaments de la classe des corticostéroïdes sont utilisés pour réduire l'inflammation et la réponse immunitaire, comme l'hydrocortisone et la prednisone.
- Les médicaments de la classe des statines sont utilisés pour réduire le cholestérol, comme l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine.
- Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (reflux) ou les ulcères d'estomac, tels que le pantoprazole, le lansoprazole et l'oméprazole.
- Autres médicaments contenant de la warfarine. La warfarine est l'ingrédient actif d'APO-WARFARIN.
- Les produits de santé naturels qui peuvent interagir avec APO-WARFARIN comprennent :
 - les bromélines;
 - le coenzyme Q10;
 - le danshen (*Colocasia antiquorum*);
 - le dong quai (*Angelica sinensis*);

- échinacée
- l'ail;
- le ginkgo biloba;
- le ginseng;
- le millepertuis.

Interaction possible d'APO-WARFARIN avec la nourriture :

- 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.
- Veillez à ce que la quantité de légumes feuillus que vous mangez soit constante. N'apportez pas de changements radicaux à votre régime alimentaire. Ces légumes contiennent de grandes quantités de vitamine K. La quantité de vitamine K dans votre alimentation quotidienne peut affecter le traitement par APO-WARFARIN.
- Avertissez votre médecin si le jus de canneberges ou tout autre produit à base de canneberges fait partie de votre régime alimentaire normal.
- Informez votre professionnel de santé si le pamplemousse, le jus de pamplemousse ou d'autres produits à base de pamplemousse font partie de votre régime alimentaire normal.

Comment utiliser APO-WARFARIN :

- Prenez APO-WARFARIN tel qu'il vous a été prescrit par votre professionnel de la santé, à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre APO-WARFARIN avec ou sans aliments.
- Votre dose peut être appelée à changer selon votre réponse au traitement par APO-WARFARIN.
- Ne pas commencer, arrêter ou changer de médicament sans en parler à votre professionnel de santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé surveillera vos niveaux du RIN et décidera quelle est la dose qui vous convient le mieux.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-WARFARIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez le même jour et consultez votre professionnel de la santé. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'APO-WARFARIN :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-WARFARIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- douleurs abdominales, y compris des crampes
- diarrhée, gaz, ballonnements
- nausées et vomissements
- goût amer, acide et métallique, changement de goût
- difficulté à avaler
- saignements des gencives
- démangeaisons, éruption cutanée, rougeurs
- taches rouges ou violettes sur la peau
- perte de cheveux par plaques (alopécie)
- épuisement, fatigue
- manque d'énergie
- étourdissements, mal de tête
- sensation de froid, frissons, fièvre
- sensation de malaise général
- enflure des mains, des jambes ou des pieds
- douleur musculaire, douleur articulaire
- sensation de picotement ou de fourmillement

Étant donné qu'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 à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Inconnue			
Hémorragie surrénalienne (saignement des glandes surrénales) : douleurs abdominales ou latérales, nausées, vomissements, vertiges, faiblesse, fatigue, douleurs musculaires			√
Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		√	
Angine de poitrine (pas assez d'oxygène vers le muscle cardiaque) : compression, pression, lourdeur, oppression, douleur thoracique, inconfort à l'épaule, au bras, au dos, à la gorge, à la mâchoire ou aux dents			√
La néphropathie liée aux anticoagulants (lésion rénale grave causée par des médicaments anticoagulants) : saignement au niveau des reins, parfois accompagné de sang dans l'urine, entraînant une incapacité des reins à fonctionner correctement			√
Troubles de la pression artérielle : étourdissements, évanouissements, perte de conscience, choc (peau pâle, froide et moite, respiration superficielle et rapide, anxiété, bouche sèche, faible volume d'urine, urine foncée)			√
Calciphylaxie (accumulation de calcium dans les vaisseaux sanguins, les tissus adipeux et cutanés) : douleurs intenses, plaques cutanées en forme de toile d'araignée, violettes, rouges ou brunes, notamment sur l'abdomen, les cuisses et les fesses, ampoules ou ulcères		√	
Embolie (caillots de sang et de graisse) : bras ou jambe froids, absence de pouls et de mobilité du membre, douleur dans la zone touchée, engourdissement et faiblesse, essoufflement, taches violacées sur la peau, palpitations, fièvre, fatigue, perte de poids, perte d'appétit, douleurs musculaires			√
Hémorragie oculaire (saignement dans l'œil) : tache rouge vif sur le blanc de l'œil			√
Saignements gastro-intestinaux (GI) (saignements n'importe où dans le tractus gastro-intestinal, entre la bouche et l'anus) : présence de sang dans le vomi, selles noires goudronneuses, sang rouge vif dans les selles ou provenant du rectum, pouls rapide, pression artérielle basse, faible débit urinaire, confusion, faiblesse, étourdissements			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hémarthrose (saignement dans les espaces articulaires) : douleur articulaire, gonflement, rougeur, chaleur, raideur, amplitude de mouvement réduite		√	
Hémorragie hépatique (saignement du foie) : vomissements de sang, étourdissements, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, sang dans les selles, accélération du rythme cardiaque			√
Hémorragie intracrânienne (saignement dans le cerveau) : douleur soudaine et intense, confusion, nausées et vomissements, convulsions, coma, perte de conscience			√
Troubles rénaux (lésion rénale aiguë) : sang dans l'urine, diminution de la production d'urine, gonflement des membres, fatigue, essoufflement, confusion, nausées		√	
Troubles hépatiques (y compris l'hépatite) : nausées, fièvre, fatigue, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, urines foncées, selles claires, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)		√	
Troubles pulmonaires : saignements de nez, saignements de bouche, crachats de sang, difficultés respiratoires, toux, respiration sifflante, essoufflement, douleurs thoraciques			√
Hémorragie péricardique (saignement dans le sac entourant le cœur) : essoufflement, sensation de plénitude thoracique, douleur thoracique aiguë pouvant s'aggraver à la respiration ou en position couchée, palpitations, gonflement de l'abdomen et des jambes, étourdissements ou vertiges.			√
Priapisme (érection douloureuse prolongée) : érections prolongées (persistant plus de 4 heures) et douloureuses			√
Hémorragie rétropéritonéale (saignement dans la zone située derrière la membrane abdominale) : douleurs abdominales, à la cuisse ou à l'aîne, choc (étourdissements, vertiges, sueurs, rythme cardiaque rapide)			√
Réactions cutanées : démangeaisons, urticaire, papules articulaires, rougeur et chaleur, gonflement de la peau s'étendant rapidement, douleurs intenses, grosses ampoules qui se rompent facilement			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hématome spinal (sang autour de la moelle épinière) : douleur, engourdissement, difficulté à marcher, perte du transit intestinal et/ou urinaire			√
Rupture de la rate (éclatement ou déchirure de la rate) : douleur dans la partie supérieure gauche de l'abdomen ou à l'extrémité de l'épaule gauche		√	
Nécrose tissulaire et gangrène (y compris le « syndrome de l'orteil violet ») : douleur intense au pied et à la jambe, coloration bleu-violet de l'orteil, douleur intense au dos ou sur le côté, plaies ou ulcères cutanés, décoloration de la peau			√
Hémorragie vaginale : saignements entre les règles, saignements après les rapports sexuels, caillots importants, règles abondantes		√	
Rare			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (calcification trachéale ou trachéobronchique) : infection récurrente, essoufflement, toux, sang dans les expectorations			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné ici, ou qui devient suffisamment important pour nuire à vos activités quotidiennes, informez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur APO-WARFARIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); et sur le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Date d'approbation : 2026-01-22