

## **Monographie**

### **PrTARO-WARFARIN**

**Comprimés de warfarine sodique, USP**

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

**ANTICOAGULANT**

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

Date de révision : le 26 septembre 2008

Numéro de contrôle : 121908

## **MONOGRAPHIE**

### **PrTARO-WARFARIN**

Comprimés de warfarine sodique, USP

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

### **ANTICOAGULANT**

#### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La warfarine sodique ainsi que les autres anticoagulants coumariniques inhibent la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X et les protéines anticoagulantes C et S. La demi-vie de ces facteurs de coagulation est de 60 heures pour le facteur II, de 4 à 6 heures pour le facteur VII, de 24 heures pour le facteur IX et de 48 à 72 heures pour le facteur X. Les demi-vies des protéines C et S sont d'environ 8 heures et 30 heures, respectivement. L'effet *in vivo* qui en résulte est la réduction séquentielle des facteurs VII, IX, X et II. La vitamine K est un cofacteur essentiel qui intervient dans la synthèse postribosomique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Elle facilite la biosynthèse des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique dans les protéines, qui jouent un rôle essentiel dans l'activité biologique. Il semble que la warfarine entrave la synthèse des facteurs de coagulation en inhibant la régénération de l'époxyde de la vitamine K<sub>1</sub>. Le degré de réduction est directement lié à la dose administrée. Les doses thérapeutiques de warfarine réduisent d'environ 30 à 50 % la quantité totale de la forme active des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, synthétisés par le foie.

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

## **Pharmacocinétique**

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

### Absorption

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

### Distribution

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

## Métabolisme

La vitesse du métabolisme de la warfarine varie considérablement d'un patient à l'autre. L'élimination de la warfarine se fait presque entièrement par son métabolisme. La warfarine sodique est métabolisée de façon stéréosélective par les enzymes microsomiques hépatiques (cytochrome P450) en métabolites hydroxylés inactifs (voie principale) et par les réductases en métabolites réduits (alcools de warfarine). Les alcools de la warfarine ont une action anticoagulante minime. Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine et, dans une moindre mesure, dans la bile. Les métabolites de la warfarine que l'on a identifiés sont la déshydrowarfarine, deux alcools diastéréoisomères et la 4'-, 6-, 7-, 8- et 10-hydroxywarfarine. De nombreux isoenzymes du cytochrome P450 peuvent intervenir dans le métabolisme de la warfarine, incluant les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. Le CYP2C9 est vraisemblablement le principal isoenzyme responsable de l'activité anticoagulante observée pendant son usage clinique. Cette enzyme constitue la principale voie du métabolisme de la S-warfarine, le plus puissant énantiomère qu'on trouve dans les mélanges racémiques de warfarine. On peut s'attendre à ce que son inhibition totale *in vivo* se traduise par le besoin de recourir à une plus faible dose d'entretien de warfarine. Chez les sujets présentant un polymorphisme allélique du CYP2C9, on a pu constater qu'ils avaient besoin d'une plus faible dose d'entretien de warfarine et qu'ils étaient exposés à un risque accru d'anticoagulation excessive.

L'énantiomère S de la warfarine est principalement métabolisé en 7-hydroxywarfarine par le CYP2C9, une enzyme polymorphique. Les variants alléliques CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3 entraînent une diminution de la 7-hydroxylation enzymatique *in vitro* de la S-warfarine par le CYP2C9. Les allèles CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3 se retrouvent dans la population de race blanche à une fréquence respective d'environ 11 % et 7 %. Les patients porteurs d'une ou plusieurs de ces variantes de CYP2C9 présentent une clairance réduite de la S-warfarine (tableau 1).

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

Génotype CYP2C9	n	Clairance de la S-warfarine/poids maigre (mL/min/kg) Moyenne ( $\sigma$ ) <sup>a</sup>
*1/*1	118	0,065 (0,025) <sup>b</sup>
*1/*2 ou *1/*3	59	0,041 (0,021) <sup>b</sup>
*2/*2, *2/*3 ou *3/*3	11	0,020 (0,011) <sup>b</sup>
Total	188	

<sup>a</sup> $\sigma$  = écart-type.

<sup>b</sup> $p < 0,001$ . Des comparaisons par paire ont indiqué des différences significatives parmi les 3 génotypes.

D'autres allèles CYP2C9 associés à une diminution de l'activité enzymatique sont présents à une fréquence moindre, incluant les allèles \*5, \*6 et \*11 dans les populations d'origine africaine et les allèles \*5, \*9 et \*11 chez les personnes de race blanche.

### Pharmacogénomique

Une méta-analyse couvrant 9 études reconnues comptant en tout et pour tout 2 775 patients (99 % de race blanche) a été effectuée afin d'examiner les résultats cliniques associés aux variantes génétiques de CYP2C9 chez les patients traités par la warfarine. Dans cette méta-analyse, 3 études ont évalué le risque d'hémorragie et 8 études ont évalué les besoins quant à la dose quotidienne. L'analyse laisse supposer 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 ont eu besoin d'une dose quotidienne moyenne de warfarine qui était 17 % inférieure à la dose quotidienne moyenne chez les 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 37 % inférieure à la dose quotidienne moyenne chez les patients homozygotes pour l'allèle CYP2C9\*1.

Dans une étude observationnelle, le risque d'atteindre un RIN > 3 au cours des 3 premières semaines de traitement par la warfarine a été déterminé chez 219 patients suédois rétrospectivement groupés par génotype CYP2C9. Le risque relatif d'une anticoagulation excessive tel que mesuré par un RIN > 3 au cours des 2 premières semaines de traitement était environ le double chez les patients classifiés comme \*2 ou \*3 comparativement aux patients qui étaient homozygotes pour l'allèle \*1.

La warfarine réduit la régénération de la vitamine K à partir de la vitamine K époxyde dans le cycle de la vitamine K, par l'inhibition de la vitamine K époxyde réductase (VKOR), un complexe enzymatique multiprotéinique. Certains polymorphismes d'un seul nucléotide du gène VKORC1 (particulièrement l'allèle -1639G>A) ont été associés au besoin de recourir à une dose plus faible de warfarine. Chez 201 patients de race blanche traités par des doses stables de warfarine, les variations génétiques du gène VKORC1 ont été associés à des doses plus faibles de warfarine. Dans cette étude, environ 30 % de la variance de la dose de warfarine pouvaient être attribués aux variations du gène VKORC1 seul; environ 40 % de la variance de la dose de warfarine pouvaient être attribués aux variations des gènes VKORC1 et CYP2C9 combinés. Environ 55 % de la variabilité de la dose de warfarine pouvaient être expliqués par la combinaison des génotypes VKORC1 et CYP2C9, de l'âge, de la taille, du poids corporel, des interactions médicamenteuses et de l'indication du traitement par la warfarine chez les patients de race blanche. Des observations similaires ont été rapportées chez des patients asiatiques.

### Élimination

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

### **Chez les personnes âgées**

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

### **Insuffisance rénale**

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

### **Insuffisance hépatique**

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

## Études de bioéquivalence

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

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

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

Moyenne géométrique  
 Moyenne arithmétique (% CV)

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

Les moyennes arithmétiques (% CV) de T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont présentées  
 \*Acheté au Canada

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

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

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (% CV)

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

Les moyennes arithmétiques (% CV12) de T<sub>max</sub> et T<sub>1/2</sub> sont présentées.

\*Acheté au Canada

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

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

Moyenne géométrique  
 Moyenne arithmétique (% CV)

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

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

\*Acheté au Canada

**Étude croisée à deux critères portant sur une dose unique et évaluant l'effet des aliments**

**Comprimés TARO-WARFARIN (warfarine sodique), 1 mg**

**Comprimés à libération immédiate**

Comprimés de warfarine sodique (2 x 1 mg)

Warfarine (provenant de données mesurées)

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (% CV)

<b>PARAMÈTRE</b>	<b>TARO-WARFARIN 2 comprimés à 1 mg (Taro Pharmaceuticals)</b>	<b>COUMADIN®* 2 comprimés à 1 mg (DuPont Pharma Canada)</b>	<b>RAPPORT DES MOYENNES IC à 95 % (80 à 125 %)</b>
ASC <sub>0-72h</sub> (ng.h/mL)	4 691,52 4 895,45 (29,03 %)	4 731,91 5 012,25 (25,46 %)	99,15 (95,70 - 102,72)
ASC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	9 234,38 9 677,56 (34,18 %)	8 933,19 9 500,91 (31,56 %)	103,37 (95,10 - 112,37)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	141,45 143,99 (20,3 4%)	146,68 151,73 (22,69 %)	96,43 (89,37 - 104,05)
T <sub>MAX</sub> * (h)	2,47 (57,29 %)	2,35 (55,53 %)	-----
T <sub>1/2 le</sub> * (h)	71,85 (25,95 %)	67,16 (25,30 %)	-----

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

\*Acheté au Canada

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) sont indiqués dans la prévention ou le traitement de la thrombose veineuse et de sa dissémination, de l'embolie pulmonaire, de la fibrillation auriculaire accompagnée d'embolie et comme traitement d'appoint dans la prophylaxie de

l'embolie généralisée à la suite d'un infarctus du myocarde, y compris les accidents vasculaires cérébraux, les récurrences d'infarctus et la mort.

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

1. Thrombophlébite
2. Insuffisance cardiaque
3. Intervention chirurgicale ou traumatisme associé à des risques élevés de thromboembolie
4. Infarctus du myocarde
5. Embolie cérébrale

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

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

**Grossesse :** Les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) sont contre-indiqués chez la femme enceinte parce que le médicament traverse la barrière placentaire et peut causer *in utero* une hémorragie d'issue fatale chez le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives durant leur traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN. De plus, des malformations ont été observées chez des enfants nés de mères ayant reçu de la warfarine pendant leur grossesse.

Des cas d'embryopathie caractérisée par une hypoplasie nasale avec ou sans épiphyses pointillées (chondrodysplasie ponctuée) ont été signalés chez des femmes enceintes ayant reçu de la warfarine pendant le premier trimestre de la grossesse. On a aussi noté des anomalies du SNC, dont la dysplasie dorsale médiane caractérisée par une agénésie calleuse, la malformation de Dandy-Walker

et l'atrophie du cervelet. La dysplasie ventrale médiane, caractérisée par une atrophie optique, et des anomalies de l'oeil ont également été observées. On a signalé un retard mental, la cécité et d'autres anomalies du SNC reliées à une exposition à la warfarine pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse. Bien que rares, les rapports de tératogenèse à la suite d'une exposition *in utero* à la warfarine incluent des anomalies de l'appareil urinaire telles que la présence d'un seul rein, l'asplénie, l'anencéphalie, le spina bifida, la paralysie de nerfs crâniens, l'hydrocéphalie, les malformations cardiaques et les cardiopathies congénitales, la polydactylie, la déformation des orteils, l'hernie du diaphragme, le leucome cornéen, la fente palatine, la fente labiale, la schizocéphalie et la microcéphalie.

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

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

### **Tendances hémorragiques ou dyscrasies.**

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

1. du SNC,
2. de l'oeil, ou encore,
3. intervention traumatique entraînant une plaie importante.

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

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

5. endocardite bactérienne.

Menace d'avortement, éclampsie et prééclampsie

Services de laboratoire inadéquats

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

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

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

#### **MISES EN GARDE**

##### **MISE EN GARDE : RISQUE D'HÉMORRAGIE**

La warfarine sodique peut causer une hémorragie importante ou d'issue fatale. L'hémorragie est plus susceptible de se produire au cours de la période d'instauration du traitement et avec une dose plus élevée (entraînant un RIN plus élevé). Les facteurs de risque d'hémorragie comprennent une anticoagulothérapie de forte intensité (RIN > 4,0), un âge  $\geq$  65 ans, des RIN très variables, des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, l'hypertension, une maladie cérébrovasculaire, une maladie cardiaque grave, l'anémie, une tumeur maligne, un traumatisme, une insuffisance rénale, des médicaments concomitants (voir PRÉCAUTIONS) et un traitement prolongé par la warfarine. Une surveillance régulière du RIN devrait être effectuée chez tous les patients traités. Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie peuvent bénéficier d'une surveillance plus fréquente du RIN, d'une adaptation soigneuse de la dose permettant d'atteindre le RIN désiré et d'une courte durée de traitement. Les patients doivent être informés des mesures de prévention visant à réduire au minimum le risque d'hémorragie et de signaler immédiatement aux médecins tout signe ou symptôme d'hémorragie. **(Voir PRÉCAUTIONS : Renseignements destinés aux patients.)**

## **Hémorragie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les comprimés de TARO-WARFARIN devraient être utilisés avec prudence chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine et une thrombose veineuse profonde. Des

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

### **Utilisation chez les mères qui allaitent**

D'après le peu de données publiées, on n'a pas décelé de warfarine dans le lait des mères traitées par ce médicament. D'après ces mêmes données, les nourrissons allaités au sein, dont les mères prenaient la warfarine, présentaient des temps de Quick allongés. La décision d'allaiter ne devrait être prise qu'après un examen attentif des solutions de rechange disponibles. Les femmes qui allaitent et qui suivent une anticoagulothérapie par la warfarine devraient être surveillées étroitement afin que les valeurs recommandées du RIN ne soient pas dépassées. Il serait prudent d'effectuer des tests de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque de saignement avant de conseiller l'allaitement aux mères qui prennent de la warfarine. Les effets de la warfarine chez les prématurés n'ont pas été évalués.

### **Divers :**

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

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

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

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

## PRÉCAUTIONS

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

**De nombreux facteurs, seuls ou combinés, y compris les voyages, les changements de régime alimentaire, l'environnement, l'état physique ou la médication, ou encore l'utilisation de produits de médecine douce, peuvent influencer la réponse des patients aux anticoagulants. En général, il est de mise de surveiller la réponse des patients par des mesures additionnelles du temps de Quick/RIN au cours de la période suivant immédiatement la sortie de l'hôpital et selon que l'administration d'autres médicaments, incluant les produits de médecine douce, débute, est interrompue ou que ceux-ci sont pris irrégulièrement. Les tableaux 1 et 2 énumèrent des facteurs qui, seuls ou combinés, peuvent modifier le temps de Quick. Toutefois, il existe également d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse du patient à l'anticoagulant; ces tableaux ne sont donc fournis qu'à titre de référence.**

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

**L'effet net des comprimés de warfarine sodique sur le temps de Quick/RIN est imprévisible en raison de l'exposition possible du patient à une combinaison des facteurs énumérés. Une vérification plus fréquente du temps de Quick/RIN est donc recommandée.**

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

### **Interactions médicamenteuses**

On peut s'attendre à ce que l'inhibition totale *in vivo* de l'isoenzyme CYP2C9 se traduise par le besoin de recourir à une plus faible dose d'entretien de warfarine. Chez les sujets présentant un polymorphisme allélique du CYP2C9, on a pu constater qu'ils avaient besoin d'une plus faible dose d'entretien de warfarine, mais qu'ils étaient exposés à un risque accru d'anticoagulation excessive. On doit soupçonner une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine lorsqu'il est nécessaire d'administrer au patient des doses quotidiennes élevées de comprimés de TARO-WARFARIN pour maintenir le temps de Quick/RIN dans les limites d'un intervalle thérapeutique normal.

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

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

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

**Tableau 1**

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

<b>FACTEURS ENDOGÈNES :</b>		
cancer carence en vitamine K collagénose avec manifestations vasculaires diarrhée dyscrasies - Voir Contre-indications hyperthermie	hyperthyroïdie insuffisance cardiaque maladies hépatiques : - hépatite infectieuse - jaunisse malnutrition stéatorrhée	
<b>FACTEURS EXOGÈNES :</b> Les médicaments pouvant interagir avec TARO-WARFARIN sont indiqués ci-dessous par classe et individuellement.		
<b>Classes de médicaments</b>		
Agents adrénérgiques, stimulants du SNC Agents cholélitholytiques Agents destinés au traitement de l'alcoolisme Agents destinés au traitement des troubles gastro-intestinaux et de la colite ulcéreuse Agents hémorhéologiques Agents hépatotoxiques Agents stimulant la motilité gastrique Agents thrombolytiques Agents thyroïdiens Agents uricosuriques Analgésiques Anesthésiques par inhalation Antagonistes des récepteurs de la leucotriène Antiacides et antiulcéreux φ Antiagrégants plaquettaires/effets antiplaquettaires Antiandrogènes Antiarythmiques φ	Antibiotiques φ Aminoglycosides oraux Céphalosporines (voie parentérale) Macrolides Pénicillines, voie i.v., à dose élevée Quinolones (fluoroquinolones) Sulfonamides à action prolongée Tétracyclines Anticoagulants Anticonvulsivants φ Antidépresseurs φ Antidiabétiques oraux Antifongiques, intravaginaux, voie générale φ Antigoutteux Antihypertenseurs d'urgence AINS AINS non sélectifs inhibiteurs de la Cox-2 Antinéoplasiques φ Antipaludéens Antiparasitaires/antimicrobiens Antithyroïdiens φ	Antituberculeux φ Bêta-bloquants Corticostéroïdes φ Diurétiques φ Hyperglycémiantes Hypnotiques φ Hypolipidémiantes φ Résines fixatrices des acides biliaires φ Dérivés de l'acide fibrique Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase φ Inhibiteurs de la 5-lipo-oxygénase Inhibiteurs de la monoamine oxydase Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine Narcotiques (administration prolongée) Produits de médecine douce Psychostimulants Pyrazolones Salicylates Stéroïde anabolisants (dérivés de la 17-alkyl-testostérone) Vaccins Vitamines φ
<b>Médicaments (interactions signalées)</b>		
AAS acétaminophène acide aminosalicilylique acide éthacrynique acide méfénamique acide nalidixique activateur tissulaire du	fénofibrate fénoprofène fluconazole fluorouracile fluoxétine flutamide fluvastatine	pantoprazole paroxétine pénicilline G, voie i.v. pentoxifylline phénylbutazone phénytoïne φ pipéracilline

plasminogène (t-PA) alcool φ allopurinol amiodarone, chlorhydrate de argatroban azithromycine bivalirudine capécitabine céfamandole céfazoline céfopérazone céfotétane céfoxitine ceftriaxone célécoxib chénodiol chloramphénicol chlorpropamide cholestyramine φ cimétidine ciprofloxacine cisapride clarithromycine clofibrate  cyclophosphamide φ danazol danshen (herbe chinoise) dextran dextrothyroxinediazoxyde diclofénac dicoumarol diflunisal disulfirame doxycycline érythromycine ésoméprazole ézétimibe	fluvoxamine gatifloxacine gefitinibe gemfibrozil glucagon halothane héparine hydrate de chloral φ ibuprofène ifosfamide indométhacine itraconazole kétoprofène kétorolac lansoprazole lépirudine lévamisole lévothyroxine liothyronine lovastatine méthimazole φ méthildopa méthylphénidate (onguent topique) métronidazole miconazole (voies intravaginale et générale) moricizine, chlorhydrate de φ moxifloxacine naproxène néomycine norfloxacineofloxacine olsalazine oméprazole oxaprozine oxymétholone	piroxicam prednisone φ propafénone propoxyphène propranolol propylthio-uracile φ quinidine quinine rabéprazole ranitidine φ rofécoxib sertraline simvastatine stanozolol streptokinase sulfaméthizole sulfaméthoxazole sulfinpyrazone sulfisoxazole sulindac tamoxifène tétracycline préparation thyroïdienne ticarcilline ticlopidine tolbutamide tramadol triméthoprime/sulfaméthoxazole urokinase vaccin antigrippalvalproate vitamine E warfarine sodique, surdosage zafirlukast
---	--	--

aussi : autres médicaments agissant sur les éléments du sang qui peuvent modifier lhémostase; carences alimentaires;  
 vague de chaleur; mesures non fiables du temps de Quick  
 φ On a signalé une augmentation ou une diminution du temps de Quick/RIN.

**Tableau 2**

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

<b>FACTEURS ENDOGÈNES :</b>		
hyperlipémie hypothyroïdie	œdème résistance héréditaire aux coumariniques (warfarine sodique)	syndrome néphrotique
<b>FACTEURS EXOGÈNES :</b>		
<b>Les médicaments pouvant interagir avec les comprimés de TARO-WARFARIN sont indiqués ci-dessous par classe et individuellement.</b>		
<b>Classes de médicaments</b>		
Agents contre l'acidité gastrique et l'ulcère gastro-duodéal φ Antiacides Antiarythmiques φ Antibiotiques φ Anticonvulsivants φ Antidépresseurs φ Antifongiques, voie générale φ Antihistaminiques Antinéoplasiques φ Antithyroïdiens φ	Antipsychotiques Antituberculeux φ Anxiolytiques Contraceptifs oraux, contenant des œstrogènes Diurétiques φ Hypnotiques φ Hypolipidémiantes φ Résines fixatrices des acides biliaires φ Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase φ	Immunosuppresseurs Inhibiteurs des corticostéroïdes Modulateurs spécifiques des récepteurs d'œstrogènes Neuroleptiques Produits de médecine douce Stéroïdes, corticostéroïdes φ Suppléments nutritionnels entéraux Vitamines φ

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

**aussi : alimentation riche en vitamine K, mesures non fiables du temps de Quick**  
**φ On a signalé un allongement ou un raccourcissement du temps de Quick/RIN.**

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

**On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on utilise en concomitance des préparations à**

**base de produits de médecine douce et les comprimés de TARO-WARFARIN.** Il existe peu

d'études appropriées, bien contrôlées, évaluant le risque d'interaction métaboliques ou

pharmacologiques, ou les deux, entre les produits de médecine douce et la warfarine sodique.

Puisqu'il n'y a pas de normes de fabrication de produits de médecine douce, la quantité

d'ingrédients actifs peut varier d'une préparation à une autre, ce qui pourrait compliquer davantage

l'évaluation des interactions et des effets possibles sur les anticoagulants.

Il est de mise de surveiller la réponse du patient en vérifiant le temps de Quick/RIN à l'amorce ou à l'arrêt de la prise de médicaments à base de produits de médecine douce.

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

- Les bromélines, le danshen, le Dong Quai (*Angelica sinensis*), l'ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et les produits à base de canneberges sont associés le plus souvent à une INTENSIFICATION des effets des comprimés de warfarine sodique. Par contre, le ginseng peut produire des effets variables (intensification ou diminution des effets des comprimés de warfarine sodique), il faudrait donc éviter d'utiliser en concomitance le ginseng et la warfarine ou alors exercer une surveillance accrue.

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

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

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

**Produits de médecine douce renfermant des coumarines pouvant exercer des effets anticoagulant :**

aigremoine<sup>c</sup> (*Argimonia eupatoria*), anis (*Pimpinella anisum*), arnica, ase fétide (*Asafetida*), aspérule odorante (*Galii odorati herba*), boldo (*Peumus Boldo*), buchu (*Barosmae boldo*), cannelle<sup>c</sup>, céleri (*Apium graveolens*), camomille - allemande et romaine (*Anthemis nobilis*), carotte sauvage (*Daucus carota*), Dong Quai (*Angelica sinensis*), fenugrec (*Trigonella foenumgraecum*), fèves tonka (*Dipteryx odorata*), grande ortie (*Urtica dioica*), fleur de passion (*Passiflora edulis*), frêne épineux (*Zanthoxylum americanum*), laitue sauvage (*Lactuca virosa*), luzerne (*Medicago sativa*), marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*), mélilot (*Melilotus officinalis*), ményanthe<sup>a</sup> (*Menyanthis folium*), paprika (*Capsicum*), persil (*Carum petroselinum*), pissenlit<sup>c</sup> (*Taraxacum officinale*), quassia (*Amara*), raifort (*Cochleria armoracia*), réglisse<sup>c</sup> (*Glycyrrhiza globra*), spirée blanche<sup>a</sup> (*Spiraea ulmaria*), trèfle des prés (*Trifolium pratense*).

**Produits de médecine douce divers dotés de propriétés anticoagulantes :**

fucus fourchu (*Fucus vesiculosus*), pau d'arco (*Tabebuia avellanedæ*)

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

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

### **Produits de médecine douce dotés de propriétés fibrinolytiques :**

Ail<sup>d</sup>, bromélines (*Bromelainum*), ginseng (*Panax*)<sup>d</sup>, nicotinate d'inositol, oignon<sup>d</sup>, piment<sup>b</sup>.

### **Produits de médecine douce dotés de propriétés coagulantes :**

achillée mille-feuille (*Achillea millefolium*), gui de chêne (*Viscum album*), hydraste du Canada (*Chrysanthemum*).

a Contient de la coumarine et du salicylate

b Contient de la coumarine et a des propriétés fibrinolytiques.

c Contient de la coumarine et a des propriétés antiplaquettaires d A des propriétés antiplaquettaires et fibrinolytiques.

### **Considérations relatives au risque accru d'hémorragie**

La warfarine est un médicament dont l'intervalle thérapeutique est étroit (faible indice thérapeutique), et on devrait faire preuve d'une prudence accrue lorsque la warfarine sodique est administrée à certains patients. Les facteurs de risque d'une hémorragie comprennent une anticoagulothérapie de forte intensité (RIN > 4,0), un âge ≥ 65 ans, des RIN très variables, des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, de l'hypertension, une maladie cérébrovasculaire, une maladie cardiaque grave, de l'anémie, une tumeur maligne, un traumatisme, une insuffisance rénale, des médicaments concomitants (voir PRÉCAUTIONS) et un traitement prolongé par la warfarine. La détermination des facteurs de risque d'hémorragie et certaines variations génétiques du CYP2CP et VKORC1 chez un patient peut augmenter le besoin d'une surveillance plus fréquente du RIN et l'utilisation de doses de warfarine plus faibles (**voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Métabolisme et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

L'hémorragie est plus susceptible de se produire au cours de la période d'instauration du traitement et avec une dose plus élevée de warfarine sodique (entraînant un RIN plus élevé).

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

Il faut surveiller étroitement les patients recevant simultanément de la warfarine sodique (ou warfarine) et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant l'aspirine, afin de s'assurer qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'anticoagulant. En plus des

interactions médicamenteuses précises pouvant altérer le temps de Quick/RIN, les AINS, incluant l'aspirine, peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et provoquer une hémorragie gastro-intestinale, un ulcère gastro-duodéal ou une perforation.

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

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

**Utilisation pendant la grossesse :** Voir CONTRE-INDICATIONS.

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

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

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

- L'hémorragie d'issue fatale ou non fatale de tout tissu ou organe causée par l'effet anticoagulant. Les signes, les symptômes et la gravité varient selon le siège et l'importance du saignement. Les complications hémorragiques peuvent se présenter sous forme de paralysie;

de paresthésie; de céphalées, de douleur à la poitrine, à l'abdomen, aux articulations, aux muscles ou d'autres types de douleur; d'étourdissements; d'essoufflement, de difficulté à avaler ou à respirer; d'enflure inexpliquée; de faiblesse; d'hypotension; ou de choc inexpliqué. Par conséquent, il faudrait prendre en considération le risque d'hémorragie lors de l'évaluation de tout patient ayant reçu des anticoagulants et présentant des symptômes ne donnant pas lieu à un diagnostic clair. Un saignement qui se produit au cours d'une anticoagulothérapie n'est pas toujours relié au temps de Quick/RIN. (Voir SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT).

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

On a signalé de rares cas de calcification trachéale ou trachéobronchique lors du traitement prolongé par la warfarine. La portée clinique de cet effet n'est pas connue.

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

## **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

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

**Traitement :** On peut maîtriser un effet anticoagulant excessif, avec ou sans saignement, en interrompant le traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique) et en administrant de la vitamine K<sub>1</sub>, au besoin, par voie orale ou parentérale. (Veuillez lire attentivement les recommandations accompagnant les préparations de vitamine K<sub>1</sub> avant de les utiliser.)

Dans ce cas, la prise de vitamine K<sub>1</sub> diminue la réponse au traitement subséquent par les comprimés de TARO-WARFARIN. Il est donc possible que les patients présentent le même état thrombotique qu'avant le traitement à la suite de l'inversion rapide du temps de Quick prolongé. La reprise du traitement par la warfarine annule l'effet de la vitamine K<sub>1</sub> et l'obtention d'un temps de Quick thérapeutique est encore possible par une adaptation précise de la dose. Lorsqu'une action anticoagulante rapide est nécessaire, l'héparine peut représenter un traitement initial plus approprié.

Si un saignement mineur se transforme en hémorragie, il faut administrer de 5 à 25 mg (rarement jusqu'à 50 mg) de vitamine K<sub>1</sub> par voie parentérale. Dans les situations d'urgence où l'hémorragie est grave, l'administration de 200 à 500 mL de sang entier ou de plasma frais congelé, ou encore une préparation commerciale du complexe de facteur IX peut normaliser la concentration des facteurs de coagulation.

L'utilisation de ces produits sanguins est associée à un risque d'hépatite et d'autres maladies virales; le complexe du facteur IX est aussi relié à un risque accru de thrombose. Ces préparations ne devraient

donc être utilisées que lors d'épisodes de saignements exceptionnels ou menaçants pour la vie, causées par un surdosage des comprimés de TARO-WARFARIN.

Les préparations purifiées de facteur IX ne devraient pas être administrées, car elles ne peuvent augmenter les concentrations de prothrombine, du facteur VII et du facteur X, qui sont abaissées tout comme les concentrations de facteur IX lors du traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN.

Si une perte importante de sang se produit, on peut administrer un culot globulaire. Il faut surveiller de près les perfusions sanguines ou plasmatiques afin d'éviter de déclencher un œdème pulmonaire chez les patients âgés ou chez ceux souffrant d'une cardiopathie.

En cas de surdosage, communiquer avec votre centre antipoison régional.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

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

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

**La meilleure information disponible corrobore les recommandations suivantes concernant la posologie des comprimés de TARO-WARFARIN.**

**Thromboembolie veineuse (incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)**

Chez les patients présentant un premier épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire consécutif à un facteur de risque transitoire (réversible), on recommande généralement un traitement par la warfarine pendant 3 mois. Chez les patients présentant un premier épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire idiopathique, la warfarine est généralement recommandée pendant au moins 6 à 12 mois. Chez les patients ayant subi deux épisodes ou plus de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire documentées, on suggère un traitement par la warfarine d'une durée indéterminée. Chez les patients présentant des facteurs de risque particuliers (p.ex., anticorps antiphospholipidiques documentés), se référer aux lignes directrices courantes pour connaître la durée recommandée de traitement.

La dose de warfarine devrait être adaptée afin de maintenir un RIN cible de 2,5 (intervalle de 2,0 à 3,0) pour toutes les durées de traitement.

### **Fibrillation auriculaire**

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

Des données analogues issues d'études cliniques menées chez des patients présentant une fibrillation valvulaire auriculaire ne sont pas disponibles. Les études effectuées chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire corroborent les recommandations qui préconisent l'utilisation d'un RIN de 2,0 à 3,0 pour un traitement de longue durée par la warfarine chez les patients appropriés

souffrant de fibrillation auriculaire. Dans les cas où le risque de thromboembolie est élevé, comme chez les patients souffrant d'embolie systémique récurrente, un RIN plus élevé peut être nécessaire. Un RIN supérieur à 4,0 ne semble pas offrir d'avantages thérapeutiques additionnels chez la plupart des patients et est associé à un risque de saignement plus élevé. Chez les patients qui souffrent de fibrillation auriculaire et qui subissent une cardioversion élective, il faut amorcer l'anticoagulothérapie trois semaines avant la cardioversion et la maintenir jusqu'à ce que le rythme sinusal demeure normal pendant quatre semaines.

L'utilisation d'anticoagulants par voie orale est recommandée chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante sans valvulopathie, mais présentant un risque élevé d'AVC embolique, c'est-à-dire ayant l'une des caractéristiques suivantes :

Accident ischémique cérébral antérieur, attaque ischémique transitoire ou embolie systémique; âge > 75 ans; altérations modérées ou graves de la fonction systolique ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'hypertension ou diabète sucré. Chez les patients à faible risque, on doit individualiser le traitement. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et une valvulopathie, en particulier un rétrécissement mitral, l'administration d'anticoagulants est recommandée. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et ayant une valvule prothétique, l'administration d'anticoagulants est nécessaire, en général avec un RIN cible augmenté, avec ou sans ajout d'aspirine, en fonction des facteurs de risque liés à la valvule remplacée ou des risques inhérents au patient.

### **Syndrome de Dressler**

À la suite d'un infarctus du myocarde, le traitement antithrombotique doit comporter de l'aspirine seule chez la plupart des patients ne présentant pas de risque élevé. Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu qui ont été revascularisés par une intervention coronarienne percutanée (ICP), le clopidogrel est habituellement ajouté. Chez les patients à risque élevé d'infarctus du myocarde, incluant ceux présentant un infarctus du myocarde antérieur important, une insuffisance cardiaque marquée, un thrombus intracardiaque visible à l'échocardiographie, ou chez ceux ayant des antécédents d'épisode thromboembolique, on devrait envisager le traitement par la warfarine

d'intensité modérée (RIN de 2,0 à 3,0) combinée à de l'aspirine à faible dose (100 mg/jour) pendant 3 mois à la suite d'un infarctus du myocarde.

### **Épreuves de laboratoire**

Le temps de Quick devrait être mesuré quotidiennement après l'administration de la dose initiale jusqu'à ce que le Rapport international normalisé (RIN) se stabilise et se situe dans l'intervalle thérapeutique. Il faut mesurer le RIN à une fréquence établie en fonction du RIN du patient et du jugement du médecin en ce qui concerne la fiabilité du patient et la réponse à la warfarine afin de maintenir l'individu dans l'intervalle thérapeutique. La fréquence acceptable des déterminations du RIN correspond normalement à des intervalles de une à quatre semaines après l'obtention de résultats stables.

Pour assurer un bon contrôle, des déterminations additionnelles du temps de Quick sont recommandées lorsque d'autres produits de warfarine sont interchangés avec les comprimés de warfarine sodique, de même que lorsque d'autres médicaments sont administrés, interrompus ou pris de façon irrégulière (Voir PRÉCAUTIONS). On peut améliorer l'innocuité et l'efficacité du traitement par la warfarine en augmentant la qualité des épreuves de laboratoire. Les rapports laissent supposer qu'au cours de la surveillances des soins d'usage, les résultats du RIN sont compris dans l'intervalle thérapeutique seulement 33 % à 64 % du temps. En revanche, les résultats du RIN des patients qui sont pris en charge par des cliniques d'anticoagulation sont compris dans l'intervalle thérapeutique significativement plus souvent (56 % à 93 %).

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

**Dose initiale** - La dose des comprimés de TARO-WARFARIN doit être adaptée selon la réponse de chaque patient au médicament, laquelle est déterminée par le temps de Quick/RIN. L'administration

d'une dose initiale élevée n'est pas recommandée, en raison du risque accru d'hémorragie et d'autres complications. De plus, une telle dose n'offre pas une protection plus rapide contre la formation de thrombus. On recommande d'amorcer le traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN par une dose de 2 à 5 mg par jour en l'adaptant selon les résultats de la détermination du temps de Quick/RIN. L'administration de faibles doses initiales est recommandée chez les patients porteurs de certaines variations génétiques des enzymes CYP2C9 ou VKORC1 de même que chez les patients âgés ou de santé fragile et chez ceux qui sont susceptibles de présenter une réponse plus marquée aux comprimés de TARO-WARFARIN. L'administration de plus faibles doses de départ et d'entretien des comprimés de TARO-WARFARIN pourrait être de mise chez les patients âgés ou chez ceux d'origine asiatique (voir PRÉCAUTIONS). L'administration d'une dose initiale élevée n'est pas recommandée, en raison du risque accru d'hémorragie et d'autres complications. De plus, une telle dose n'offre pas une protection plus rapide contre la formation de thrombus.

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

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

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

#### **TRAITEMENT AU MOMENT D'UNE INTERVENTION DENTAIRE OU CHIRURGICALE**

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

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

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

Les comprimés de TARO-WARFARIN peuvent entraîner un allongement du temps de céphaline activée, même en l'absence d'héparine. Au début d'un traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN, l'interaction avec l'effet anticoagulant de l'héparine n'a que peu de signification sur le plan clinique.

Comme l'héparine peut modifier le temps de Quick, on doit effectuer des prélèvements sanguins chez les patients recevant simultanément l'héparine et les comprimés de TARO-WARFARIN afin de mesurer le temps de Quick/RIN, et ce, au moins :

- 5 heures après la dernière dose d'héparine administrée par bolus i.v., ou
- 4 heures après l'interruption de la perfusion continue d'héparine, ou
- 24 heures après la dernière injection s.-c. d'héparine.

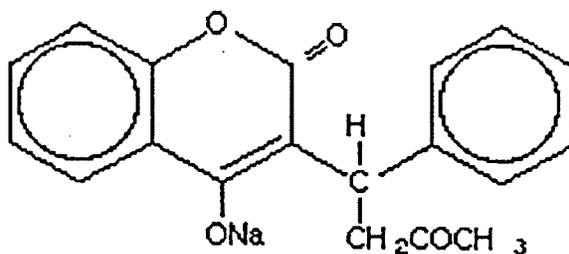
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse :

**Nom propre :** Warfarine sodique, USP

**Dénomination chimique :** Clathrate d'isopropyl et du sel sodique de 3-(a-acétyl-benzyl)-4-hydroxycoumarine

### Formule développée :



. 1/2C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

**Formule moléculaire :** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>4</sub> · 1/2C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

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

### Description :

La warfarine sodique, USP, un anticoagulant inhibant la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K, est du clathrate d'isopropanol et de warfarine sodique chimiquement cristallin. La warfarine est un dérivé coumarinique disponible sous forme de mélange racémique des deux isomères optiques du sel sodique. La cristallisation de la warfarine sodique élimine pratiquement toute trace d'impuretés présentes dans la warfarine sodique amorphe, ce qui permet d'obtenir un produit cristallin de la plus grande pureté. La warfarine sodique est une poudre cristalline blanche inodore, à saveur légèrement amère. Elle est décolorée par la lumière. Elle est très soluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et très légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther. Le pH d'une solution au centième (1 :dans :100) est compris entre 7,2 et 8,3. Le point de fusion de l'acide libre est compris entre 157 ° et 167 °C, l'intervalle ne doit pas dépasser 4 °C. Le pKa est de 5,05.

**Composition :**

Les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique), USP, contiennent les ingrédients suivants : stéarate de magnésium, lactose anhydre, amidon de maïs prégélifié et un colorant qui varie d'une teneur à l'autre.

1 mg :	rouge D & C n° 6, Lake
2 mg :	bleu FD & C n° 2, Lake et rouge FD & C n° 40, Lake
2,5 mg :	bleu FD & C n° 2, Lake et jaune D & C n° 10, Lake
3 mg :	rouge FD & C n° 40, Lake; jaune D & C n° 10, Lake et bleu FD & C n° 2, Lake
4 mg :	bleu FD & C n° 1, Lake
5 mg :	jaune D & C n° 10, Lake et rouge D & C n° 6, Lake
6 mg :	jaune D & C n° 10, Lake et bleu FD & C n° 2, Lake
7,5 mg :	jaune D & C n° 10, Lake
10 mg :	Sans colorant

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

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

## PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés TARO-WARFARIN (warfarine sodique), USP sont à rainure simple et portent les empreintes ci-dessous :

<b>Teneur</b>	<b>Empreinte côté 1</b>	<b>Empreinte côté 2</b>	<b>Couleur</b>
1,0 mg	WARFARIN 1	TARO	Rose
2,0 mg	WARFARIN 2	TARO	Lavande
2,5 mg	WARFARIN 2½	TARO	Vert
3,0 mg	WARFARIN 3	TARO	Beige
4,0 mg	WARFARIN 4	TARO	Bleu
5,0 mg	WARFARIN 5	TARO	Pêche
6,0 mg	WARFARIN 6	TARO	Bleu sarcelle
7,5 mg	WARFARIN 7½	TARO	Jaune
10,0 mg	WARFARIN 10	TARO	Blanc

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

En flacons de 250 pour les teneurs de 1, 2, 2,5, 4, ou 5 mg.

En flacons de 1000 pour les teneurs de 1, 2, 2,5, 3, 4, 5 ou 6 mg.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Veillez lire le présent feuillet avant de commencer à prendre les comprimés de TARO-WARFARIN (warfarine sodique). Chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez le feuillet qui accompagne votre médicament, au cas où les renseignements auraient été modifiés. N'oubliez pas, ce feuillet ne remplace pas les conseils de votre pourvoyeur de soins de santé (comme votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien). Vous devriez discuter avec votre pourvoyeur de soins de santé du traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN quand vous commencez à prendre le médicament et au cours des examens médicaux réguliers.

### 1. **Qu'est-ce que les comprimés de TARO-WARFARIN?**

- TARO-WARFARIN est un médicament anticoagulant. « anti » signifie contre et « coagulant » fait référence à la coagulation sanguine. Un anticoagulant aide à réduire la formation de caillot dans le sang.
- TARO-WARFARIN a un intervalle thérapeutique étroit (faible indice thérapeutique), ce qui signifie que la marge est étroite entre une trop grande quantité de médicament et une quantité insuffisante. Une quantité trop grande de médicament peut occasionner un saignement plus abondant, et une concentration insuffisante peut ne pas prévenir la formation néfaste d'un caillot.

### 2. **Comment les comprimés TARO-WARFARIN agissent-ils?**

- Les comprimés de TARO-WARFARIN bloquent partiellement la réutilisation de la vitamine K dans le foie. La vitamine K est essentielle à la production des facteurs de coagulation qui aident le sang à se coaguler et préviennent les saignements. La vitamine K est naturellement présente dans des aliments comme les légumes verts en feuilles et certaines huiles végétales.
- Les comprimés de TARO-WARFARIN commencent à réduire la coagulation sanguine dans les 24 heures suivant la prise du médicament. Il peut s'écouler de 72 à 96 heures avant d'obtenir le plein effet du médicament. L'effet anticoagulant d'une dose unique de comprimés de TARO-WARFARIN dure de 2 à 5 jours, mais il est important que vous preniez votre dose tous les jours.

**3. Que dois-je dire à mon pourvoyeur de soins de santé avant de commencer à prendre les comprimés de TARO-WARFARIN?**

Informez votre pourvoyeur de soins de santé de votre état de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de saignement.
- vous tombez souvent.
- vous souffrez de troubles hépatiques ou rénaux.
- vous êtes hypertendu.
- vous avez un problème cardiaque appelé insuffisance cardiaque congestive.
- vous avez le diabète.
- vous buvez de l'alcool ou avez des problèmes de consommation excessive d'alcool. L'alcool peut affecter votre dose de comprimés de TARO-WARFARIN et devrait être évité.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Voir « Quels sont les renseignements les plus importants que je dois savoir quand je prends les comprimés de TARO-WARFARIN ».
- vous allaitez. Les comprimés de TARO-WARFARIN peuvent augmenter le saignement chez votre bébé. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon d'alimenter votre bébé. Si vous choisissez d'allaiter pendant que vous prenez les comprimés de TARO-WARFARIN, vous et votre bébé devriez être surveillés étroitement afin de détecter tout problème de saignement.

Informez votre pourvoyeur de soins de santé de tous les médicaments que vous prenez incluant les médicaments sur ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. Voir « Que dois-je éviter pendant que je prends les comprimés TARO-WARFARIN? ».

**4. Quels sont les renseignements les plus importants que je dois savoir quand je prends les comprimés de TARO-WARFARIN?**

- Comme tout autre médicament d'ordonnance, les comprimés de TARO-WARFARIN peuvent causer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents des comprimés de TARO-WARFARIN sont l'hémorragie, qui peut être grave et menaçante pour la vie. Toutefois, le risque d'hémorragie grave est faible quand l'intensité de l'effet des comprimés de TARO-WARFARIN est compris dans un intervalle qui est approprié à votre trouble médical. Informez votre pourvoyeur de soins de santé dès qu'un saignement inhabituel

survient ou si des signes et symptômes de saignement se manifestent (voir « Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés TARO-WARFARIN? »).

- Ne prenez pas les comprimés de TARO-WARFARIN durant la grossesse. Utilisez une méthode de contraception efficace pour ne pas devenir enceinte pendant le traitement.
- La dose de comprimés de TARO-WARFARIN peut varier d'un patient à l'autre. Par exemple, les patients plus âgés (60 ans ou plus) semblent présenter une réaction plus marquée que celle prévue aux comprimés de TARO-WARFARIN de sorte qu'un patient plus âgé pourrait avoir besoin d'une dose plus faible. Votre médecin décidera quelle est la meilleure dose pour vous. Cette dose peut changer selon les besoins.
- Afin d'établir la posologie des comprimés de TARO-WARFARIN dont vous avez besoin, votre pourvoyeur de soins de santé prélèvera une petite quantité de sang pour déterminer le temps de Quick. Le temps de Quick est souvent converti en Rapport international normalisé (RIN), une méthode normalisée de rapporter le temps de Quick.
- La mesure du temps de Quick/RIN est très importante, car elle aidera votre médecin à évaluer la vitesse de la coagulation sanguine et à décider si la posologie des comprimés de TARO-WARFARIN doit être modifiée.
- Pendant les premiers jours de traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN, il se peut que la mesure du temps de Quick/RIN soit effectuée tous les jours, puis peut-être une fois par semaine. **La mesure du temps de Quick/RIN et des consultations régulières chez un pourvoyeur de soins de santé sont essentielles au succès du traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN.** Il faut que la mesure du temps de Quick/RIN soit effectuée à intervalles réguliers (comme une fois par mois) pendant toute la durée du traitement afin de maintenir le temps de Quick/RIN dans le meilleur intervalle compte tenu de votre trouble médical. Discutez avec votre pourvoyeur de soins de santé de l'intervalle qui vous convient.
- Suivez un régime alimentaire équilibré de façon à consommer toujours la même quantité de légumes verts en feuilles qui contiennent des quantités importantes de vitamine K, car votre apport quotidien de vitamine K alimentaire peut influencer le traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN.
- Signalez à votre pourvoyeur de soins de santé tout trouble tels que vomissements, selles molles ou liquides (diarrhée), infection ou fièvre.

- Appelez votre pourvoyeur de soins de santé immédiatement si vous faites une chute ou si vous vous blessez, particulièrement si vous vous êtes frappé la tête. Votre pourvoyeur de soins de santé devra peut-être vous examiner.
- Informez toute personne vous fournissant des soins médicaux ou dentaires que vous prenez des comprimés de TARO-WARFARIN.
- Informez votre pourvoyeur de soins de santé si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale ou un acte médical ou dentaire. Il est possible que la prise de vos comprimés de TARO-WARFARIN soit interrompue pendant une courte période ou que votre dose soit ajustée.
- Portez une carte indiquant que vous prenez des comprimés de TARO-WARFARIN.

#### **5. Comment prendre les comprimés TARO-WARFARIN?**

- **Prenez les comprimés de TARO-WARFARIN conformément aux directives de votre médecin et prenez-les au même moment tous les jours.** Vous pouvez prendre les comprimés de TARO-WARFARIN avec de la nourriture ou à jeun. Votre posologie peut changer au besoin, selon votre réponse aux comprimés de TARO-WARFARIN.
- Si vous oubliez une dose de comprimés de TARO-WARFARIN, avisez immédiatement votre pourvoyeur de soins de santé. Prenez la dose dès que possible le même jour, mais ne doublez pas la dose de comprimés de TARO-WARFARIN le lendemain pour compenser.

#### **6. Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés de TARO-WARFARIN?**

Votre pourvoyeur de soins de santé vous indiquera les effets secondaires possibles des comprimés de TARO-WARFARIN, qui comprennent l'hémorragie et les réactions allergiques. Pour réduire le risque d'hémorragie, il faut maintenir un temps de Quick/RIN se situant dans l'intervalle qui vous convient.

**Communiquez avec votre pourvoyeur de soins de santé immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre des signes ou symptômes d'hémorragie suivants :**

- céphalées, étourdissement ou faiblesse;
- saignement prolongé causé par des coupures dues au rasage ou d'autres coupures;
- saignements de nez;
- saignement des gencives pendant le brossage de dents;

- crachement de sang;
- vomissements de sang ou vomissements contenant des grains ressemblant à de la mouture de café;
- ecchymoses inhabituelles (« bleus » sur la peau), sans raison apparente;
- urine de couleur brune foncée;
- selles rougeâtres ou noires;
- saignements menstruels plus abondants que d'habitude ou saignement vaginal imprévu; et
- douleur ou enflure inhabituelles.

Les effets secondaires graves, bien que rares, associés aux comprimés de TARO-WARFARIN comprennent une nécrose cutanée (mort du tissu cutané) et le « syndrome des orteils pourpres », qui peuvent nécessiter l'excision du tissu malsain ou l'amputation de la région atteinte. Appelez immédiatement votre pourvoyeur de soins de santé si vous notez de la douleur ou un changement de coloration ou de température à une région de votre corps ou si vous éprouvez de la douleur dans vos orteils et si elles ont une couleur pourpre ou foncée. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux sans tarder. Votre pourvoyeur de soins de santé pourra vous renseigner davantage sur ces effets secondaires.

Des réactions d'hypersensibilité ou des réactions allergiques sont rapportées peu fréquemment. Les signes ou symptômes de ces réactions varient de réactions légères (éruption cutanée, démangeaison, urticaire) à des réactions plus graves (difficulté à respirer, constriction de la gorge, œdème du visage, gonflement des lèvres ou de la langue, hypotension subite).

Ces effets ne représentent pas tous les effets secondaires associés aux comprimés de TARO-WARFARIN. Pour obtenir de plus amples renseignements, informez-vous auprès de votre pourvoyeur de soins de santé ou votre pharmacien.

#### **7. Que dois-je éviter pendant que je prends les comprimés de TARO-WARFARIN?**

- Ne prenez pas, n'arrêtez pas ou ne changez pas tout médicament, sauf sur avis médical. Les comprimés de TARO-WARFARIN interagissent avec de nombreux médicaments, y compris l'aspirine et les onguents et les crèmes médicamenteuses qui en contiennent, ainsi que les

produits de médecine douce (p. ex., ail, bromélines, coenzyme Q<sub>10</sub>, danshen (*Colocasia antiquorum*), Dong Quai (*Angelica sinensis*), Ginkgo biloba, ginseng et millepertuis). Indiquez à votre médecin tous les médicaments d'ordonnance ou non (produits en vente libre) que vous prenez, y compris l'utilisation occasionnelle de médicaments contre les céphalées.

- Ne prenez pas d'autres médicaments contenant de la warfarine. La warfarine est l'ingrédient actif des comprimés de TARO-WARFARIN.
- Évitez les changements radicaux de régime alimentaire, tels que consommation de grandes quantités de légumes verts en feuilles. La quantité de vitamine K fournie par votre régime alimentaire est susceptible d'influencer le traitement par les comprimés de TARO-WARFARIN.
- Évitez de consommer du jus de canneberges ou tout autre produit de canneberges. Informez votre pourvoyeur de soins de santé si l'un de ces produits fait partie de votre régime alimentaire normal.
- N'essayez pas de modifier votre poids en suivant un régime sans consulter votre médecin.
- Évitez la consommation d'alcool.
- Ne participez pas à des activités ou à des sports pouvant entraîner des lésions graves.
- Évitez de vous couper.

#### 8. **À quoi ressemblent les comprimés de TARO-WARFARIN?**

Les comprimés de TARO-WARFARIN sont présentés en différentes teneurs, et chaque teneur est codée par une couleur de comprimé unique :

<b>Teneur des comprimés</b>	<b>Couleur des comprimés</b>
1,0 mg	Rose
2,0 mg	Lavande
2,5 mg	Vert
3,0 mg	Beige
4,0 mg	Bleu
5,0 mg	Pêche
6,0 mg	Bleu sarcelle
7,5 mg	Jaune
10,0 mg	Blanc

Chaque comprimé rond à rainure simple porte l'empreinte « WARFARIN » et un chiffre indiquant la teneur d'un côté et « TARO » de l'autre.

Vérifiez que le comprimé est gravé « WARFARIN » et que le chiffre marqué correspond à la concentration prescrite avant de prendre le comprimé.

## TOXICOLOGIE

Aucune étude visant à évaluer le pouvoir carcinogène et le pouvoir mutagène de la warfarine sodique n'a été effectuée. Les effets de la warfarine sur la reproduction n'ont pas été évalués.

La warfarine est contre-indiquée chez les femmes qui sont enceintes ou qui pourraient le devenir parce que le médicament traverse la barrière placentaire et peut causer une hémorragie fatale chez le fœtus *in utero*. De plus, des malformations ont été observées chez des enfants nés de mère traitée à la warfarine pendant leur grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Peterson P, *et al*, Placebo Controlled, Randomized Trial Of Warfarin And Aspirin For Prevention Of Thromboembolic Complications In Chronic Atrial Fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study final results. *Circulation*. 1991;84:527-539.
3. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J. Med*. 1990;323: 1505- 1511.
4. Connolly SJ, *et al*, Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *JACC*. 1991;18:349-355.
5. Ezekowitz MD, *et al*, Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327:1406-1412.
6. Laupacis A., MD. *et al.*, Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest*; 102.4 Oct. 1992 suppl. p. 4265-4335.
7. Smith P., *et al.*: The Effect of Warfarin on Mortality and Reinfarction After Myocardial Infarction (WARIS). *N. Engl J Med*. 1990;323:147-152.
8. Hirsh J., et al: Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutical Range. *Chest* 1995;108(4):231s-246s.
9. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*, 1996;348(9028):633-638.
10. Hylek EM., et al: An analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation., *N Eng J Med*, 1996;335:540-546.

11. Warkentin TE, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997; 127: 804-812.
12. Spiers ASD, Mibashan RS. Increased warfarin requirement during mercaptopurine therapy: a new drug interaction. *Lancet* 1974; 2: 221-222.
13. Yamashita S, Paton T. The effects of warfarin and heparin on anticoagulation tests. *Can J Hosp Pharm* 1989; 42(1): 10-15.
14. Park EJ, Oh H, Kang TH, et al. An isocoumarin with hepatoprotective activity in Hep GE and primary hepatocytes from *Agrimonia pilosa*. *Arch Pharm Res* 2004;27(9):944-446.
15. Wang JP, Hsu MF, Teng CM. Antihemostatic effect of Hsien-Ho-T'sao (*Agrimonia pilosa*). *Am J Chin Med*. 1984 Summer;12(1-4):116-123.
16. Liu HC. Agrimony. In: *Chinese Natural Cures*. Black Dog & Leventhal. January 2006, pp 152
17. Monographie de Coumadin (numéro de contrôle 113999), datée du 11 mars 2008.