



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

2368

BUENOS AIRES, 04 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002680-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos rótulos y de proyectos de prospectos para el producto denominado COUMADIN / SÓDICA WARFARINA, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 1mg - 5mg, autorizado por el Certificado Nº 40.539.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 312 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

5,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

2368

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos y de prospectos de fojas 271 a 276 y de fojas 168 a 269 respectivamente, para la Especialidad Medicinal denominada COUMADIN / SÓDICA WARFARINA, forma farmacéutica y concentración: Comprimidos 1mg - 5mg, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.539 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese

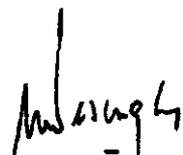
PERMANENTE

Expediente Nº 1-0047-0000-002680-11-6

DISPOSICION Nº

m.b.

2368

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



2368

2368

PROYECTO DE PROSPECTO

COUMADIN®

(warfarina sódica cristalina)

Comprimidos

1 mg y 5 mg.

ADVERTENCIA: RIESGO DE HEMORRAGIA

La warfarina sódica puede provocar una hemorragia importante o fatal. Es más probable que la hemorragia ocurra durante el período inicial y con una dosis más alta (que provoque un INR más alto). Los factores de riesgo para la hemorragia incluyen la alta intensidad de anticoagulación (INR >4,0), edad ≥65, INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca grave, anemia, cáncer, trauma, insuficiencia renal, fármacos concomitantes (ver PRECAUCIONES), y la duración prolongada del tratamiento con warfarina. Se debe realizar un monitoreo regular de INR en todos los pacientes tratados. Aquellos que tienen alto riesgo de hemorragia pueden beneficiarse con los monitoreos más frecuentes, un ajuste cuidadoso de la dosis al INR deseado y una menor duración del tratamiento. Los pacientes deberían recibir instrucciones sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia e informar inmediatamente a los médicos sobre las señales y los síntomas de hemorragia (ver PRECAUCIONES: Información Para Los Pacientes).

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada tableta/comprimido contiene:	x 1 mg	x 5 mg
Warfarina sódica cristalina	1,00 mg	5,00 mg
Excipientes:		
D&C rojo N° 6 laca de bario	0,40 mg	-----
FD&C amarillo N° 6 laca de aluminio	-----	0,35 mg
Lactosa anhidra	212,03mg	208,05 mg
Almidón de tapioca pregelatinizado	5,00 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,55 mg	2,55 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticoagulante cumarínico.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

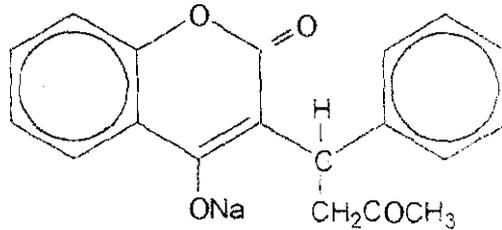
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Calle 14 de Mayo 1000  
Buenos Aires, Argentina



237

## DESCRIPCIÓN

COUMADIN (warfarina sódica cristalina), es un anticoagulante que actúa inhibiendo los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Químicamente, es la 3-( $\alpha$ -acetoniibencil)-4-hidroxicoumarina y es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S. La warfarina sódica cristalina es un clatrato de isopropanol. La cristalización de la warfarina sódica virtualmente elimina trazas de impurezas presentes en la warfarina amorfa. Su fórmula empírica es  $C_{19}H_{15}NaO_4$  y su fórmula estructural puede ser representada por la siguiente:



La warfarina sódica cristalina se presenta como un polvo blanco, inodoro, cristalino, es decolorado por la luz y es muy soluble en agua; es libremente soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en éter y en cloroformo.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

COUMADIN y otros anticoagulantes cumarínicos actúan mediante la inhibición de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, los cuales incluyen los factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S. La vida media de estos factores de coagulación son como sigue: Factor II - 60 horas, VII - 4-6 horas, IX - 24 horas, y X - 48-72 horas. La vida media de las proteínas C y S es, aproximadamente, 8 y 30 horas, respectivamente. El efecto resultante in vivo es una depresión secuencial de las actividades del Factor VII, Proteína C, Factor IX, Proteína S, y Factor X y II. La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis post-ribosomal de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. La vitamina promueve la biosíntesis de los residuos del ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico en las proteínas, los cuales son esenciales para la actividad biológica.

### Mecanismo de Acción

Se considera que la warfarina interfiere con la síntesis del factor de coagulación mediante la inhibición de la subunidad C1 del complejo enzimático epóxido reductasa de la vitamina K (VKORC1), y por lo tanto, reduce la regeneración de epóxido de vitamina K<sub>1</sub>. El grado de depresión depende de la dosis que se administra y, en parte, del genotipo VKORC1 del paciente. Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen la cantidad total de la forma activa de cada factor de coagulación dependiente de la vitamina K producido por el hígado en aproximadamente 30% a 50%.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Sede Social  
Tercera Etapa  
Calle Desobediencia 1000



238

Un efecto de anticoagulación generalmente ocurre dentro de 24 horas después de la administración del medicamento. Sin embargo, el efecto anticoagulante pico puede retardarse de 72 a 96 horas. La duración de la acción de una dosis única de warfarina racémica es 2 a 5 días. Los efectos de COUMADIN pueden hacerse más pronunciados a medida que los efectos de las dosis diarias se superponen. Los anticoagulantes no tienen efecto directo sobre un trombo establecido, ni revierten el daño tisular isquémico. Sin embargo, una vez que un trombo ha ocurrido, el objetivo del tratamiento anticoagulante es prevenir una extensión adicional del coágulo formado y prevenir complicaciones tromboembólicas secundarias que pueden resultar en secuelas serias y posiblemente fatales.

## Farmacocinética

COUMADIN es una mezcla racémica de los enantiómeros *R* y *S*. El enantiómero *S* muestra una actividad anticoagulante 2-5 veces mayor que el enantiómero *R* en humanos, pero generalmente tiene una depuración más rápida.

## Absorción

COUMADIN esencialmente es absorbido completamente después de la administración oral alcanzándose la concentración pico generalmente dentro de las primeras 4 horas.

## Distribución

No hay diferencias en el volumen aparente de distribución después de la administración oral e intravenosa de dosis únicas de una solución de warfarina. La warfarina se distribuye en un volumen de distribución relativamente pequeño de alrededor de 0,14 litros/kg. Una fase de distribución de 6 a 12 horas de duración es distinguible después de la administración intravenosa rápida u oral de una solución acuosa. Usando un modelo de un compartimiento, y suponiendo biodisponibilidad completa, los estimados del volumen de distribución de la warfarina *R* y *S* son similares entre sí y también similares al del racemato. Las concentraciones en el plasma fetal se aproximan a los valores maternos, pero la warfarina no ha sido encontrada en la leche materna humana (ver **ADVERTENCIAS: Lactancia**). Aproximadamente 99% del fármaco está unido a las proteínas plasmáticas.

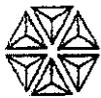
## Metabolismo

La warfarina se elimina casi totalmente por vía metabólica, COUMADIN es estereoselectivamente metabolizado por las enzimas microsomales hepáticas (citocromo P<sub>450</sub>) a metabolitos hidroxilados inactivos (vía predominante) y por las reductasas a metabolitos reducidos (alcoholes de warfarina). Los alcoholes de warfarina tienen mínima actividad anticoagulante. Los metabolitos son principalmente excretados en la orina, y en menor extensión en la bilis. Los metabolitos de warfarina que han sido identificados incluyen la dehidro-warfarina, dos alcoholes diastereoisómeros, 4'-, 6-, 7-, 8- y 10-hidroxi-warfarina. Las isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub> involucradas en el metabolismo de la warfarina incluyen 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4. La 2C9 probablemente es la principal forma del citocromo P<sub>450</sub> en el hígado humano que modula la actividad anticoagulante *in vivo* de la warfarina.

El enantiómero *S* de la warfarina se metaboliza principalmente en 7-hidroxivarfarina mediante la CYP2C9, una enzima polimórfica. Las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 producen una

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida de los Libertadores  
Buenos Aires  
Código Postal 1281



2008

238

reducción *in vitro* de la 7-hidroxilación enzimática de la CYP2C9 de la warfarina S. Las frecuencias de estos alelos en las personas caucásicas son aproximadamente 11% y 7% para la CYP2C9\*2 y la CYP2C9\*3, respectivamente. Los pacientes con una o más de estas variantes alélicas CYP2C9 tienen un *clearance* de la warfarina S reducido (ver **Tabla 1**).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Edificio 1000  
Buenos Aires  
Código Postal 1000



240

**Tabla 1: Relación entre el clearance de la warfarina S y el genotipo CYP2C9 En pacientes caucásicos**

Genotipo CYP2C9	N	Clearance de S-Warfarina/Peso Corporal (mL/min/kg) Media (SD) <sup>a</sup>
*1/*1	118	0,065 (0,025) <sup>b</sup>
*1/*2 o *1/*3	59	0,041 (0,021) <sup>b</sup>
*2/*2, *2/*3 o *3/*3	11	0,020 (0,011) <sup>b</sup>
Total	188	

<sup>a</sup> SD = Desviación estándar.

<sup>b</sup> p<0,001. Las comparaciones de pares indicaron diferencias significativas entre los 3 genotipos. Otros alelos CYP2C9 asociados con actividad enzimática reducida tienen lugar con frecuencias menores, incluso los alelos \*5, \*6 y \*11 en poblaciones con ancestros africanos y alelos \*5, \*9 y \*11 en personas caucásicas.

## Excreción

La vida media terminal de la warfarina después de una dosis única es aproximadamente una semana; sin embargo, la vida media efectiva está en un rango de 20 a 60 horas, con una media de alrededor de 40 horas. La depuración de la R-warfarina es generalmente la mitad de la depuración S-warfarina; así, como los volúmenes de distribución son similares, la vida media de la R-warfarina es más prolongada que la de la S-warfarina. La vida media de la R-warfarina está en un rango de 37 a 89 horas, mientras que la de S-warfarina está en un rango de 21 a 43 horas. Estudios con fármacos marcados radiactivamente han demostrado que hasta 92% de la dosis oral administrada es recuperada en la orina. Muy poca warfarina se excreta intacta en la orina. La excreción urinaria está en forma de metabolitos.

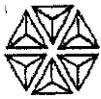
## Farmacogenómica

Se realizó un metanálisis de 9 estudios calificados que incluían a 2775 pacientes (99% caucásicos) para examinar los resultados clínicos asociados con variante genética CYP2C9 en los pacientes tratados con warfarina. En este metanálisis, 3 estudios evaluaron los riesgos de hemorragia y 8 estudios evaluaron los requerimientos de dosis diarias. El análisis indicó un mayor riesgo de hemorragia en los pacientes que tienen cualquiera de los alelos CYP2C9\*2 o CYP2C9\*3. Los pacientes que tenían al menos una copia del alelo CYP2C9\*2 requirieron una dosis diaria media de warfarina que era 17% inferior a la dosis diaria media para los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9\*1. Para los pacientes que tenían al menos una copia del alelo CYP2C9\*3, la dosis diaria media de warfarina fue 37% inferior a la dosis diaria media para los pacientes homocigóticos para el alelo CYP2C9\*1.

En un estudio observacional, se determinó el riesgo de lograr un INR >3 durante las primeras 3 semanas de tratamiento con warfarina en 219 pacientes suecos agrupados retrospectivamente según el genotipo CYP2C9. El riesgo relativo de anticoagulación excesiva medida según el INR >3 durante las

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. ...  
Farmacéutico  
Co-Dirigente



primeras 2 semanas de tratamiento prácticamente se duplicó en los pacientes clasificados como \*2 o \*3 en comparación con los pacientes que eran homocigóticos para el alelo \*1.

236 241

La warfarina reduce la regeneración de vitamina K desde el epóxido de vitamina K en el ciclo de la vitamina K, a través de la inhibición de la epóxido reductasa de vitamina K (VKOR), un complejo enzimático multiproteínico. Ciertos polimorfismos de un nucleótido único en el gen VKORC1 (especialmente el alelo -1639G>A) fueron asociados con menores requerimientos de dosis de warfarina. En 201 pacientes caucásicos tratados con dosis estables de warfarina, las variaciones genéticas en el gen VKORC1 fueron asociadas con menores dosis de warfarina. En este estudio, alrededor del 30% de la varianza en la dosis de warfarina pudo atribuirse a variaciones en el gen VKORC1 por sí solo; alrededor del 40% de la varianza en la dosis de warfarina pudo atribuirse a las variaciones en los genes VKORC1 y CYP2C9 combinados. Aproximadamente el 55% de la variabilidad en la dosis de warfarina puede explicarse debido a la combinación de los genotipos VKORC1 y CYP2C9, la edad, la estatura, el peso corporal, los medicamentos que interactúan con ésta y la indicación del tratamiento con warfarina en pacientes caucásicos. Se han reportado observaciones similares en pacientes asiáticos.

## Ancianos

Los pacientes de 60 años o más parece que muestran una respuesta PT/INR mayor que la esperada a los efectos anticoagulantes de la warfarina. La causa de este incremento de la sensibilidad a la warfarina en este grupo etario es desconocida. Este aumento en el efecto anticoagulante de la warfarina puede ser debido a una combinación de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. La depuración de la warfarina racémica puede ser intacta o reducida con el aumento de la edad. Información limitada sugiere que no hay diferencia en la depuración de la S-warfarina en los ancianos con respecto a los jóvenes. Por lo tanto, según aumenta la edad del paciente, usualmente se requiere una dosis más baja de warfarina para producir un nivel terapéutico de anticoagulación.

## Asiáticos

Los pacientes asiáticos pueden requerir dosis iniciales y de mantenimiento más bajas de warfarina. Un estudio no controlado conducido en 151 pacientes chinos de consulta externa reportó un requerimiento diario promedio de warfarina de  $3,3 \pm 1,4$  mg para alcanzar un INR de 2 a 2.5. Estos pacientes fueron estabilizados con warfarina para varias indicaciones. La edad de los pacientes era la determinante más importante del requerimiento de warfarina en los pacientes chinos, con un requerimiento de warfarina progresivamente más bajo con el aumento de la edad.

## Alteración de la Función Renal

La depuración renal es considerada como un determinante menor de la respuesta anticoagulante a la warfarina. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acción de guerra  
Firmado por  
Dr. Oscar...



2368 242

## Alteración de la Función Hepática

La alteración de la función hepática puede potenciar la respuesta a la warfarina a través de la alteración de la síntesis de los factores de coagulación y disminución del metabolismo de la warfarina.

La administración de COUMADIN por vía intravenosa (IV) debe proveer al paciente la misma concentración de una dosis oral igual, pero la máxima concentración plasmática será alcanzada antes. Sin embargo, el efecto anticoagulante total de una dosis de warfarina puede no ser alcanzado hasta 72-96 horas después de la dosificación, indicando que la administración intravenosa (IV) de COUMADIN no debe producir ningún aumento del efecto biológico o un comienzo de acción más temprano.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Fibrilación Auricular (FA)

En cinco estudios clínicos prospectivos, controlados, aleatorios, que involucraron 3711 pacientes con FA no reumática, la warfarina redujo significativamente el riesgo de tromboembolismo sistémico incluyendo accidente cerebrovascular (ver la **Tabla 2**). La reducción del riesgo iba de 60% a 86% en todos menos en un estudio (CAFA: 45%) el cual fue suspendido temprano debido a los resultados positivos publicados en dos de estos estudios. La incidencia de hemorragia mayor en estos estudios estaba en un rango de 0.6 % a 2.7% (ver la **Tabla 2**). Hallazgos de meta-análisis de estos estudios revelaron que los efectos de la warfarina en reducir los eventos tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular, fueron similares a un INR moderadamente alto (2,0 - 4,5) o un INR bajo (1,4 - 3,0). Hubo una reducción significativa en hemorragias menores en el nivel bajo de INR. Datos similares de estudios clínicos en pacientes con fibrilación auricular valvular no están disponibles.

**Tabla 2: Estudios Clínicos de Warfarina en Pacientes con FA no Reumática\***

Estudio	N		Proporción PT	INR	Tromboembolismo		% de hemorragias mayores	
	Pacientes tratados con warfarina	Pacientes control			% de reducción del riesgo	valor de p	Pacientes tratados con warfarina	Pacientes control
AFASAK	335	336	1,5 - 2,0	2,8 - 4,2	60	0,027	0,6	0,0
SPAF	210	211	1,3 - 1,8	2,0 - 4,5	67	0,01	1,9	1,9
BAATAF	212	208	1,2 - 1,5	1,5 - 2,7	86	< 0,05	0,9	0,5
CAFA	187	191	1,3 - 1,6	2,0 - 3,0	45	0,25	2,7	0,5
SPINAF	260	265	1,2 - 1,5	1,4 - 2,8	79	0,001	2,3	1,5

\*Todos los resultados de los estudios con warfarina vs control están basados en análisis de intención de tratar e incluyen ACV y Tromboembolismo sistémico, excluyendo el accidente cerebrovascular hemorrágico y ataques isquémicos transitorios.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo de la Cruz  
Buenos Aires  
Código Postal



243

### Infarto del Miocardio

WARIS (The Warfarin Re-Infarction Study; Estudio del Reinfarto con Warfarina) fue un estudio doble ciego aleatorio de 1214 pacientes de 2 a 4 semanas postinfarto tratados con warfarina a un INR de 2.8 a 4.8 [Sin embargo, nótese que se alcanzó un INR más bajo y que los valores de INR superiores a 4.0 se asociaron a un mayor número de hemorragias (ver POSOLOGÍA/DOSES Y ADMINISTRACIÓN)]. El punto final primario fue una combinación de la mortalidad y el infarto recurrente. Un punto final secundario de eventos cerebrovasculares fue evaluado. La media del seguimiento de los pacientes fue 37 meses. Los resultados de cada punto final por separado, incluyendo un análisis de muerte vascular, son suministrados en la siguiente tabla:

Tabla 3:

Evento	Warfarina (N=607)	Placebo (N=607)	RR (IC 95%)	% Reducción de Riesgo (valor de p)
Total de pacientes/años de seguimiento	2018	1944		
Mortalidad total	94 (4,7/100 pa)	123 (6,3/100 pa)	0,76 (0,60/0,97 pa)	24 (p=0,030)
Muerte vascular	82 (4,1/100 pa)	105 (5,4/100 pa)	0,78 (0,60/1,02 pa)	22 (p=0,068)
IM recurrente	82 (4,1/100 pa)	124 (6,4/100 pa)	0,66 (0,51/0,85 pa)	34 (p=0,001)
Evento cerebrovascular	20 (1,0/100 pa)	44 (2,3/100 pa)	0,46 (0,28/0,75 pa)	54 (p=0,002)

RR=riesgo relativo; Reducción de riesgo = (1 - RR); IC=intervalo de confianza; IM= infarto del miocardio; pa=paciente años.

WARIS II (El estudio de la warfarina, aspirina y la prevención secundaria del infarto) fue un estudio abierto aleatorio de 3630 pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio tratados con warfarina hasta lograr un INR entre 2,8 a 4,2, aspirina 160 mg/día o warfarina hasta lograr un INR entre 2,0 a 2,5 más 75 mg/día de aspirina antes del alta del hospital. Hubo aproximadamente cuatro veces más episodios de hemorragia importantes en los dos grupos que recibieron warfarina que en el grupo que recibió aspirina sola. Los episodios de hemorragia importantes no fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron aspirina más warfarina que en aquellos que recibieron warfarina sola, pero la incidencia de los episodios de hemorragia menor fue más alta en el grupo de terapia combinada. El principal punto final fue una combinación de muerte, reinfarto no fatal, o un derrame cerebral tromboembólico. La duración promedio de la observación fue de aproximadamente 4 años. Los resultados para WARIS II se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4: WARIS II - Distribución de eventos separados según el grupo de tratamiento

Evento	Aspirina (N=1206)	Warfarina (N=1216)	Aspirina más Warfarina (N=1208)	Coficiente de frecuencia (95% IC)*	valor de p
	Núm. de eventos				
Reinfarto	117	90	69	0,56 (0,41-0,78) <sup>a</sup> 0,74 (0,55-0,98) <sup>b</sup>	<0,001 0,03
Derrame tromboembólico	32	17	17	0,52 (0,28-0,98) <sup>a</sup> 0,52 (0,28-0,97) <sup>b</sup>	0,03 0,03
Hemorragia	18	33	28	3,35 <sup>a</sup> (ND)	ND

8

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Administración  
Buenos Aires  
Comercio



244

Tabla 4: WARIS II - Distribución de eventos separados según el grupo de tratamiento

Evento	Aspirina (N=1206)	Warfarina (N=1216)	Aspirina más Warfarina (N=1208)	Coefficiente de frecuencia (95% IC)*	valor de p
importante <sup>c</sup>				4,00 <sup>b</sup> (ND)	ND
Hemorragia menor <sup>d</sup>	39	103	133	3,21 <sup>a</sup> (ND) 2,55 <sup>b</sup> (ND)	ND ND
Muerte	92	96	95		0,82

\* IC significa intervalo de confianza.

<sup>a</sup> El coeficiente de frecuencia es para la comparación entre aspirina más warfarina y la aspirina.

<sup>b</sup> El coeficiente de frecuencia es para la comparación entre warfarina y la aspirina.

<sup>c</sup> Los principales eventos de hemorragia fueron definidos como hemorragia cerebral no fatal o sangrado que necesitaron intervención quirúrgica o transfusión de sangre.

<sup>d</sup> Los eventos menores de hemorragia fueron definidos como hemorragia no cerebral que no necesitaron intervención quirúrgica o transfusión de sangre.

ND=no determinado.

## Válvulas Cardíacas Mecánicas y Biológicas

En un estudio prospectivo, aleatorio, abierto, con control positivo en 254 pacientes, se encontró que el intervalo libre de tromboembolismo era significativamente mayor en pacientes con válvulas cardíacas prostéticas mecánicas tratados con warfarina sola en comparación con pacientes tratados con dipiridamol-aspirina ( $p < 0,005$ ) y con pentoxifilina-aspirina ( $p < 0,05$ ). Las tasas de eventos tromboembólicos en estos grupos fueron 2,2, 8,6 y 7,9/100 pacientes-años, respectivamente. Las tasas de hemorragias mayores fueron 2,5, 0,0 y 0,9/100 pacientes-años, respectivamente.

En un estudio clínico prospectivo, abierto comparando tratamiento con warfarina de intensidad moderada (INR 2,65) vs. intensidad alta (INR 9,0) en 258 pacientes con válvulas prostéticas mecánicas, el tromboembolismo ocurrió con una frecuencia similar en los dos grupos (4,0 y 3,7 eventos/100 pacientes-años, respectivamente). Las hemorragias mayores fueron más comunes en el grupo de alta intensidad (2,1 eventos/100 pacientes-años) vs. 0,95 eventos/100 pacientes-años en el grupo de intensidad moderada.

En un estudio aleatorio en 210 pacientes, comparando tratamientos con warfarina de dos intensidades (INR 2,0 - 2,25 vs. INR 2,5 - 4,0) por un periodo de tres meses después de un reemplazo de tejido valvular cardíaco, el tromboembolismo ocurrió con una frecuencia similar en los dos grupos (eventos embólicos mayores 2,0% vs. 1,9% respectivamente y eventos embólicos menores 10,8% vs. 10,2% respectivamente). Las complicaciones hemorrágicas mayores fueron más comunes en el grupo de mayor intensidad (hemorragias mayores 4,6%) vs. ninguno en el grupo de intensidad más baja.

## INDICACIONES Y USO

COUMADIN está indicado para la profilaxis y/o el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, y de la embolia pulmonar.

COUMADIN está indicado para la profilaxis y/o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.

COUMADIN está indicado para la reducción del riesgo de muerte, recurrencia del infarto de miocardio y eventos tromboembólicos tales como accidente cerebrovascular o embolia sistémica tras un infarto de miocardio.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida ...  
Código Postal ...  
Teléfono ...



2360 245

## CONTRAINDICACIONES

La anticoagulación está contraindicada en cualquier condición física localizada o general o circunstancia personal en la cual el riesgo de hemorragia pudiera ser mayor que los beneficios clínicos potenciales de la anticoagulación, tales como:

### Embarazo

COUMADIN está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas debido a que el fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria y puede causar hemorragia fatal del feto *in útero*. Además, existen informes de malformaciones fetales en niños nacidos de madres que han sido tratados con warfarina durante el embarazo. No administre COUMADIN durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Embriopatía caracterizada por hipoplasia nasal con o sin epifisis punteadas (condrodisplasia punctata) ha sido reportada en mujeres embarazadas expuestas a warfarina durante el primer trimestre. También se han reportado anormalidades del sistema nervioso central, incluyendo displasia medial dorsal caracterizada por agenesia del cuerpo caloso, malformación de Dandy-Walker y atrofia cerebral media.

Se ha observado displasia medial ventral, caracterizada por atrofia óptica y anormalidades del ojo. Retardo mental, ceguera y otras anormalidades del sistema nervioso central han sido reportadas en asociación con exposición durante el segundo y el tercer trimestre. Aunque raros, reportes de teratogénesis después de la exposición *in útero* a warfarina incluyen anomalías del tracto urinario tales como riñón único, asplenia, anencefalia, espina bífida, parálisis de los nervios craneales, hidrocefalia, defectos cardíacos y enfermedad cardíaca congénita, polidactilia, deformidades de los dedos de los pies, hernia diafragmática, leucoma corneal, hendidura palatina, labio leporino, esquicencefalia y microcefalia.

Se sabe que ocurre aborto espontáneo y fetos muertos y un mayor riesgo de mortalidad fetal está asociado con el uso de la warfarina. También se ha reportado bajo peso al nacer y retardo del crecimiento.

Las mujeres con potencial de gestación que son candidatas para tratamiento anticoagulante deben ser evaluadas cuidadosamente y las indicaciones críticamente revisadas con la paciente. Si la paciente quedara embarazada mientras está tomando este medicamento, debe ser informada acerca de los posibles riesgos para el feto. La posibilidad de terminar el embarazo debe ser discutida a la luz de esos riesgos.

### Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas.

**Cirugía reciente o planificada de:** (1) sistema nervioso central; (2) ojo; (3) cirugía traumática resultante en grandes superficies abiertas.

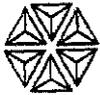
**Tendencias a hemorragias asociadas a la formación de úlcera activa o hemorragia manifiesta de:** (1) tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio; (2) hemorragia cerebrovascular; (3) aneurisma cerebral, disección de la aorta; (4) pericarditis o derrame pericárdico; (5) endocarditis bacteriana.

**Amenaza de aborto, eclampsia y pre-eclampsia.**

**Instalaciones de laboratorio inadecuadas.**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adelina...  
Ej. ...  
Co-Director...



Pacientes seniles no supervisados, alcohólicos, o con psicosis u otra falta de cooperación del paciente.

Punción espinal y otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos con potencial de hemorragia incontrolable.

Misceláneos: anestesia por bloqueo lumbar, regional mayor, hipertensión maligna e hipersensibilidad conocida a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto.

## ADVERTENCIAS

Los riesgos más serios asociados con el tratamiento anticoagulante con warfarina sódica son hemorragia en algún tejido u órgano<sup>12</sup> (ver **RECUADRO DE ADVERTENCIA: RIESGO DE HEMORRAGIA**) y, con menor frecuencia (<0,1%), necrosis y/o gangrena de piel y otros tejidos. En algunos casos se ha reportado que la hemorragia y la necrosis resultó en muerte o incapacidad permanente. Parece que la necrosis está asociada con trombosis local y usualmente aparece dentro de pocos días del comienzo del tratamiento anticoagulante. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento a través de la remoción del tejido no viable o amputación del tejido afectado, del miembro, de la mama o del pene. Se requiere un diagnóstico cuidadoso para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. El tratamiento con warfarina debe ser suspendido cuando se sospecha que ésta es la causa de la necrosis en desarrollo y el tratamiento con heparina puede ser considerado para la anticoagulación. Aunque se han intentado varios tratamientos, ningún tratamiento para la necrosis ha sido considerado como uniformemente efectivo. Ver más adelante sobre información y condiciones predisponentes. Estos y otros riesgos asociados con el tratamiento anticoagulante deben ser comparados con el riesgo de trombosis o embolización en los casos no tratados.

No puede enfatizarse demasiado que el tratamiento de cada paciente es un asunto altamente individualizado. COUMADIN (warfarina sódica cristalina), un medicamento de rango (índice) terapéutico estrecho, puede ser afectado por factores tales como otros medicamentos y vitamina K en la dieta. La dosificación debe ser controlada mediante determinaciones periódicas del tiempo de protrombina (PT)/Proporción Normalizada Internacional (INR). Las determinaciones de la coagulación de la sangre total y los tiempos de sangría no son medidas efectivas para controlar el tratamiento. La heparina prolonga el PT de una fase. Cuando la heparina y el COUMADIN son administrados concomitantemente, para las recomendaciones véase, más adelante, **Conversión a Partir del Tratamiento con Heparina**.

Se debe tener mayor precaución cuando se administre COUMADIN ante la presencia de cualquier condición que predisponga a un riesgo agregado de hemorragia, necrosis y/o gangrena.

El tratamiento anticoagulante con COUMADIN puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas, aumentando así el riesgo de complicaciones de la microembolización sistémica de colesterol, incluyendo el "síndrome del dedo azul o púrpura del pie". Cuando tales fenómenos son observados se recomienda la suspensión de COUMADIN.

Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol pueden presentarse con una variedad de signos y síntomas incluyendo síndrome del dedo azul o púrpura del pie, livedo reticularis, erupción, gangrena, dolor abrupto e intenso en las piernas, los pies o los dedos de los pies, úlceras de los pies.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo G. ...  
...  
...



247

mialgia, gangrena del pene, dolor abdominal, dolor de los flancos o de la espalda, hematuria, insuficiencia renal, hipertensión, isquemia cerebral, infarto de la médula espinal, pancreatitis, síntomas que simulan poliarteritis o cualquier otra secuela de compromiso vascular debido a oclusión embólica. Las vísceras más comúnmente involucradas son los riñones, seguidos del páncreas, bazo e hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte.

El síndrome del dedo azul o púrpura del pie es una complicación de la anticoagulación oral caracterizada por un color oscuro, púrpura, moteado de los dedos de los pies, que usualmente ocurre entre 3-10 semanas, o más tarde, después del inicio del tratamiento con warfarina o con compuestos relacionados. Las principales características de este síndrome incluyen color púrpura de las superficies plantares y laterales de los dedos de los pies que palidece a la presión moderada y pierde color con la elevación de las piernas; dolor y sensibilidad de los dedos de los pies, aparición y pérdida del color en el tiempo. Aunque se ha informado que este síndrome es reversible, algunos casos progresan a gangrena o necrosis, los cuales pueden requerir la remoción del tejido no viable del área afectada, o pueden llevar a la amputación.

COUMADIN debe ser usado con precaución en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina y trombosis venosa profunda. Han ocurrido casos de isquemia venosa de los miembros, necrosis y gangrena en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina y trombosis venosa profunda cuando el tratamiento con heparina fue discontinuado y el tratamiento con warfarina fue iniciado o continuado. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte.

La decisión de administrar anticoagulantes en las siguientes condiciones debe estar basada en el juicio clínico en el cual los riesgos del tratamiento anticoagulante son comparados con los beneficios:

**Lactancia:** Basados en un número muy limitado de datos publicados, la warfarina no ha sido detectada en la leche de madres tratadas con este producto. Los mismos datos publicados reportan que los lactantes, cuyas madres fueron tratadas con warfarina, tenían tiempos de protrombina prolongados, aunque no tanto como los de las madres. La decisión de alimentar con leche materna debiera ser tomada solamente después de una cuidadosa consideración de las alternativas disponibles. Las madres en periodo de lactancia que están anticoaguladas con warfarina deben ser cuidadosamente controladas, de manera tal que no se excedan los valores de PT/INR recomendados. Es prudente realizar pruebas de coagulación y evaluar la situación de la vitamina K en los lactantes antes de aconsejar a las madres que tomen warfarina en período de lactancia. Los efectos en los infantes prematuros no han sido evaluados.

No administre COUMADIN durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase temporalmente la lactancia materna.

## **Insuficiencia hepática o renal moderada a severa.**

**Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal:** psilosis ("sprue"), terapia con antibióticos.

**Traumatismos** que puedan derivar en hemorragias internas.

**Cirugía o traumatismos** que resultan en la exposición de grandes superficies.

12

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avda. de Mayo 1000  
Fábrica de Farmacéuticos  
Código Postal 1000



**Catéteres permanentes.**

**Hipertensión moderada a severa.**

**Deficiencia conocida o sospechada en la respuesta anticoagulante mediada por la Proteína C:** Las deficiencias hereditarias o adquiridas de la proteína C o su cofactor, la proteína S, han sido asociadas con necrosis tisular después de la administración de warfarina. No todos los pacientes con estas condiciones desarrollan necrosis y la necrosis tisular ocurre en pacientes sin estas deficiencias. La resistencia hereditaria a la proteína C activada ha sido descrita en muchos pacientes con trastornos tromboembólicos venosos, pero aún no ha sido evaluada como un factor de riesgo para la necrosis tisular. El riesgo asociado a estas condiciones, tanto para la trombosis recurrente como para las reacciones adversas, es difícil de evaluar ya que no parece ser el mismo para todos. Las decisiones acerca de las pruebas y del tratamiento deben ser tomadas sobre bases individuales. Se ha reportado que el tratamiento anticoagulante concomitante con heparina por 5 a 7 días durante el inicio del tratamiento con COUMADIN, puede disminuir la incidencia de necrosis tisular. El tratamiento con warfarina debe ser suspendido cuando se sospeche que la warfarina es la causa del desarrollo de la necrosis y el tratamiento con heparina puede ser considerado para la anticoagulación.

**Misceláneos:** policitemia vera, vasculitis y diabetes severa.

COUMADIN no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.

## PRECAUCIONES

**La determinación periódica del PT/INR es esencial.** (Ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Control de Laboratorio**) Numerosos factores, solos o en combinación, incluyendo cambios en la alimentación, la medicación, los medicamentos a base de hierbas y las variaciones genéticas en la CYP2C9 y enzimas VKORC1 (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacogenómica**) pueden influir sobre la respuesta del paciente a la warfarina.

Se debe realizar el control periódico de las pruebas de coagulación y ajustar la dosis según los valores de PT, principalmente cuando se introducen variantes en la terapéutica o administración de tratamientos paralelos.

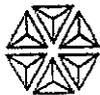
Se debe tener precaución con el uso de COUMADIN en pacientes con diabetes descompensada, antecedentes de úlcera péptica, uso de dispositivo intrauterino, radioterapia reciente, alteraciones de la función hepático y/o renal, tuberculosis activa, procedimientos invasivos médicos u odontológicos.

### Interacciones Fármaco-Fármaco y Fármaco-Enfermedad

Generalmente, es una buena práctica controlar la respuesta del paciente con determinaciones adicionales del PT/INR en el período inmediato a la salida del hospital y siempre que otros medicamentos, incluyendo las hierbas, sean iniciados, suspendidos o tomados irregularmente. Los

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina  
Adelina A. ...  
Gerente de ...  
Tel: ...



7853 248

siguientes factores son presentados como referencia; sin embargo, otros factores también pueden afectar la respuesta anticoagulante.

Los medicamentos pueden interactuar con COUMADIN mediante mecanismos farmacodinámicos y farmacocinéticos. Los mecanismos farmacodinámicos para las interacciones medicamentosas con COUMADIN son sinergismo (alteración de la hemostasis, reducción de la síntesis de los factores de coagulación), antagonismo competitivo (vitamina K) y alteración del circuito de control fisiológico para el metabolismo de la vitamina K (resistencia hereditaria). Los mecanismos farmacocinéticos para las interacciones medicamentosas con COUMADIN son, principalmente, inducción e inhibición enzimática y reducción de la unión a las proteínas plasmáticas. Es importante observar que algunos medicamentos pueden interactuar mediante más de un mecanismo.

Los siguientes factores, solos o en combinación, pueden ser responsables del AUMENTO de la respuesta del PT/INR:

### FACTORES ENDÓGENOS:

Discrasias sanguíneas - ver <b>CONTRAINDICACIONES</b>	Diarrea	Hipertiroidismo
Cáncer	Temperatura elevada	Estado nutricional deficiente
Enfermedad del colágeno vascular	Trastornos hepáticos	Esteatorrea
Insuficiencia cardíaca congestiva	hepatitis infecciosa	Deficiencia de vitamina K
	ictericia	

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida de Mayo 1000  
Buenos Aires  
3000-0000



2383 256

## FACTORES EXÓGENOS:

Las interacciones medicamentosas potenciales con COUMADIN son presentadas por clases de medicamentos y por fármacos específicos.

Clases de Medicamentos		
Antidiabéticos orales	Antibióticos <sup>†</sup>	Hipolipemiantes
Antiinflamatorios no esteroideos.	Aminoglicósidos (oral)	Resinas fijadoras de ácidos biliares <sup>†</sup>
Antimaláricos	Cefalosporinas (parenteral)	Derivados del ácido fibrico
Colelitolíticos	Macrólidos	Inhibidores de la Bomba de Protones
Agentes contra la acidez gástrica y la úlcera péptica <sup>†</sup>	Misceláneos	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa <sup>†</sup>
Agentes / efectos antiplaquetarios	Penicilinas intravenosas, alta dosis	Inhibidor de la 5-lipooxigenasa
Antituberculosos	Quinolonas (fluoroquinolonas)	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Agentes hemorreológicos	Sulfonamidas, de acción prolongada	Inhibidores de la monoaminoxidasa
Agentes para el tratamiento de la gota	Tetraciclinas	Medicamentos antifúngicos, intravaginales, sistémicos <sup>†</sup>
Agentes para emergencias hipertensivas	Anticoagulantes <sup>†</sup>	Narcóticos prolongados
Agentes uricosúricos	Anticonvulsivantes <sup>†</sup>	Psicoestimulantes
Analgésicos	Antidepresivos	Pirazolonas
Anestésicos inhalatorios	Antineoplásicos <sup>†</sup>	Reducción del abuso de alcohol
Antagonistas de los Receptores de leucotrienos	Antiparasitarios/Antimicrobianos	Salicilatos
Antiandrógenos <sup>†</sup>	Bloqueantes β-adrenérgicos	Trombolíticos
	Diuréticos <sup>†</sup>	Vacunas
	Esteroides adrenocorticales <sup>†</sup>	Vitaminas <sup>†</sup>
	Esteroides anabolizantes (derivados de la 17-alquil-testosterona)	
	Estimulantes adrenérgicos, centrales	
	Fármacos antitiroideos <sup>†</sup>	
	Fármacos hepatotóxicos	
	Fármacos tiroideos	
	Gastrointestinal	
	Agentes procinéticos	
	Agentes contra la colitis ulcerativa	
	Hipnóticos <sup>†</sup>	

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida ...  
Fabricación  
Dpto. ...



Fármacos específicos reportados		
Acetaminofén	Doxiciclina	Ofloxacina
Ácido aminosalicílico	Eritromicina	Olsalazina
Ácido etacrínico	Esomeprazol	Omeprazol
Ácido mefenámico	Estanozolol	Oxandrolona
Ácido nalidixico	Estreptokinasa	Oxaprozín
Activador tisular del Plasminógeno (t-PA)	Ezetimiba	Oximetolona
Alcohol	Fenilbutazona	Pantoprazol
Alopurinol	Fenofibrato	Paroxetina
Amiodarona HCl	Fenoprofeno	Penicilina G, intravenosa
Argatrobán	Fluconazol	Pentoxifilina
Aspirina	Fluorouracilo	Piperacilina
Atenolol	Fluoxetina	Piroxicam
Atorvastatina	Flutamida	Pravastatina
Azitromicina	Fluvastatina	Prednisona <sup>†</sup>
Bivalirudina	Fluvoxamina	Propafenona
Capecitabina	Gefitinib	Propiltiouracilo <sup>†</sup>
Cefamandol	Gemfibrozil	Propoxifeno
Cefazolina	Glucagon	Propranolol
Cefoperazona	Halotano	Quinidina
Cefotaxima	Heparina	Quinina
Ceftriaxona	Hidrato de cloral <sup>†</sup>	Rabeprazol
Celecoxib	Ibuprofeno	Ranitidina <sup>†</sup>
Cerivastatina	Ifosfamida	Rofecoxib
Chenodiol	Indometacina	Sertralina
Ciclofosfamida <sup>†</sup>	Itraconazol	Simvastatina
Cimetidina	Ketoprofeno	Sulfametizol
Ciprofloxacina	Ketorolac	Sulfametoxazol
Cisapride	Lansoprazol	Sulfipirazona
Claritromicina	Lepirudina	Sulfisoxazol
Clofibrato	Levamisol	Sulindac
Cloranfenicol	Levofloxacina	Tamoxifeno
Clorpropamida	Levotiroxina	Tetraciclina
Colestiramina <sup>†</sup>	Liotironina	Ticarcilina
Danazol	Lovastatina	Ticlopidina
Dextrano	Metildopa	Tiroides
Dextrotiroxina	Metilfenidato	Tolbutamida
Diazóxido	Metilsalicilato, ungüento	Tramadol
Diclofenac	Metimazol <sup>†</sup>	Trimetoprima/sulfametoxazol
Dicumarol	Metronidazol (intravaginal, oral, sistémico)	Urokinasa
Difenilhidantoína <sup>†</sup>	Miconazol	Vacuna del virus de la influenza
Diflunisal	Moricizina, clorhidrato <sup>†</sup>	Valdecoxib
Disulfiram	Naproxén Vitamina E	Valproato
	Neomicina	Vitamina E
	Norfloxacina	Zafirlukast
		Zileuton

También: Otros medicamentos que afectan los elementos sanguíneos, los cuales pueden modificar la hemostasis.

Deficiencias dietéticas.

Tiempo caluroso prolongado.

Determinaciones no confiables de PT/INR.

<sup>†</sup> Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**MARIA BELLEN PONT**  
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo W. Villena  
 Gerente de  
 División de Marketing



Los siguientes factores, solos o en combinación, pueden ser responsables de una DISMINUCIÓN en la respuesta PT/INR: 252

### FACTORES ENDÓGENOS:

Edema Resistencia hereditaria a la cumarina Hiperlipemia	Hipotiroidismo Síndrome nefrótico
--	--------------------------------------

### FACTORES EXÓGENOS:

**Interacciones medicamentosas potenciales con COUMADIN (warfarina sódica cristalina) son presentadas a continuación por clases de medicamentos y por medicamentos específicos:**

Clases de Medicamentos		
Ansiolíticos	Antineoplásicos <sup>†</sup>	Inhibidores de los esteroides corticales adrenales
Antituberculosos <sup>†</sup>	Antipsicóticos	Inmunosupresores
Agentes contra la acidez gástrica y la úlcera péptica <sup>†</sup>	Barbitúricos	Medicamentos antimicóticos sistémicos <sup>†</sup>
Antiácidos	Diuréticos <sup>†</sup>	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
Antiarrítmicos <sup>†</sup>	Esteroides adrenocorticales <sup>†</sup>	Suplementos nutricionales enterales
Antibióticos <sup>†</sup>	Fármacos antitiroideos <sup>†</sup>	Vitaminas <sup>†</sup>
Anticonceptivos orales, que contengan estrógeno	Hipnóticos <sup>†</sup>	
Anticonvulsivantes <sup>†</sup>	Hipolipemiantes <sup>†</sup>	
Antidepresivos <sup>†</sup>	Resinas fijadoras de ácidos biliares <sup>†</sup>	
Antihistamínicos	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa <sup>†</sup>	

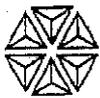
Medicamentos específicos reportados		
Alcohol	Ciclofosfamida	Moricizina, clorhidrato
Aminoglutetimida	Dicloxacilina	Nafcilina
Amobarbital	Difenilhidantoína	Paraldehido
Atorvastatina	Espironolactona	Pentobarbital
Azatioprina	Etilclorvinol	Pravastatina
Butabarbital	Fenobarbital	Prednisona
Butalbital	Glutetimida	Primidona
Carbamazepina	Griseofulvina	Propiltiouracilo
Clordiazepóxido	Haloperidol	Raloxifeno
Clortalidona	Hidrato de cloral	Ranitidina
Clozapina	Meprobamato	Rifampin
Colestiramina	6-Mercaptopurina	Secobarbital
Corticotropina	Metimazol	Sucralfato
Cortisona		Trazodona
		Vitamina C (altas dosis)
		Vitamina K

También: dieta rica en vitamina K  
determinaciones no confiables de PT/INR

<sup>†</sup>Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Addenda  
Parte 1  
Código de barras



Debido a que un paciente puede ser expuesto a una combinación de los factores mencionados, el efecto neto del COUMADIN sobre la respuesta PT/INR puede ser impredecible. Por lo tanto, un control más frecuente de PT/INR es aconsejable. Es mejor considerar con precaución a los medicamentos de interacción desconocida con las cumarinas. Cuando estos medicamentos son iniciados o suspendidos, se aconseja un control más frecuente de PT/INR.

Se ha reportado que la administración concomitante de warfarina y ticlopidina puede estar asociada con hepatitis colestática.

## Medicamentos a base de hierbas

Debe tenerse precaución cuando medicamentos a base de hierbas son tomados concomitantemente con COUMADIN. Existen pocos estudios adecuados, bien controlados, que evalúen el potencial de interacciones metabólicas y/o farmacológicas entre los medicamentos a base de hierbas y COUMADIN. Debido a la falta de patrones de manufactura con las preparaciones de medicamentos a base de hierbas, la cantidad de ingredientes activos puede variar. Esto podría confundir, adicionalmente, la capacidad para evaluar interacciones potenciales y los efectos de la anticoagulación. Es una buena práctica controlar la respuesta del paciente con determinaciones adicionales de PT/INR cuando se inician o se suspenden los medicamentos a base de hierbas.

Los medicamentos a base de hierbas específicos que se ha reportado que afectan el tratamiento con COUMADIN, incluyen los siguientes:

- Las bromelaínas, danshen, dong quai/(*Angelica sinensis*), ajo, *Ginkgo biloba*, ginseng y productos de arándano (cranberry) muy a menudo están asociados con un AUMENTO en los efectos del COUMADIN.
- La coenzima Q<sub>10</sub> (ubidecarenona) y la raíz de St. John (*Hypericum perforatum*) muy a menudo están asociados con una DISMINUCIÓN en los efectos del COUMADIN.

Algunos medicamentos a base de hierbas pueden causar hemorragia cuando se toman solos (por ej. ajo y *Ginkgo biloba*) y pueden tener propiedades anticoagulantes, antiplaquetarias y/o fibrinolíticas. Podría esperarse que estos efectos fueran aditivos a los efectos anticoagulantes del COUMADIN. Contrariamente, algunos medicamentos a base de hierbas pueden tener propiedades coagulantes cuando se toman solos o pueden disminuir los efectos del COUMADIN.

Algunos productos a base de hierbas que pueden afectar la coagulación son presentados a continuación como referencia; sin embargo, esta lista no debería ser considerada como completa. Muchos de estos productos a base de hierbas tienen varios nombres comunes y nombres científicos. Se presentan los nombres a base de hierbas más comúnmente reconocidos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Alsina 111  
Farmacéutica  
Co-Dirección General



254

Medicamentos a base de hierbas que contienen cumarinas con efectos anticoagulantes potenciales:		
Agrimony <sup>1</sup> (Agrimonia)	Celery	Perejil (Parsley)
Alfalfa	Chamomile (manzanilla)	Passion Flower (Pasionaria)
<i>Angelica sinensis</i> (Don Quai)	(Alemana y Romana)	Granadilla
Aniseed (Anís, <i>Pimpinella anisum</i> )	Dandelion <sup>4</sup> (diente de león, amargón, <i>Taraxacum officinale</i> )	Prickly Ash (Northern) ( <i>Zanthoxylum americanum</i> )
Árnica	Fenugreek (fenugreco, alholva, <i>Trigonella foenum-graecum</i> L.)	Quassia (Cassia) (Casia, Cañafistula, <i>Cassia fistula</i> )
Asa Foétida (Asafétida)	Horse Chesnut (Castaño de Indias, castaña)	Red Clover (Trébol morado)
Bogbean <sup>2</sup> (Trifolio, Fibrino, <i>Menyanthes trifoliata</i> )	Horseradish (rábano)	Sweet Clover ( <i>Melilotus officinalis</i> )
Boldo ( <i>Peumus boldus</i> )	Licorice <sup>4</sup> (Regaliz, <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	Sweet Woodruff ( <i>Galium odoratum</i> )
Buchu (Barosma betulina)	Meadowsweet <sup>2</sup> (Ulmaria, Barba de Cabra, Reina de los Prados)	Tonka Beans (Sarrapia, <i>Dipterix odorata</i> )
Capsicum <sup>3</sup> (Pimiento, ají, <i>Capsicum annum</i> L.)	Nettle (Ortiga)	Wild Carrot (Dauco, <i>Daucus carota</i> )
Cassia <sup>4</sup> (Casia, Cañafistula, <i>Cassia fistula</i> )		Wild Lettuce ( <i>Lactuca virasa</i> )

Medicamentos a base de hierbas con propiedades anticoagulantes:		
Bladder Wrack ( <i>Fucus vesiculosus</i> )	Pau d'arco ( <i>Tabebuia avellanedae</i> ó <i>T. Impetigurosa</i> )	

Medicamentos a base de hierbas que contienen salicilato y/o tienen propiedades antiplaquetarias:		
Agrimony <sup>1</sup> (Agrimonia)	Dandelion <sup>4</sup> (diente de león, amargón, <i>Taraxacum officinale</i> )	Meadowsweet <sup>2</sup> (Ulmaria, Barba de Cabra, Reina de los Prados)
Aloe Gel (Gel de Zábila)	Feverfew (Matricaria)	Onion <sup>5</sup> (Cebolla, <i>Allium cepa</i> )
Aspen	Garlic <sup>5</sup> (Ajo, <i>Allium sativum</i> )	Policosanol
Black Cohosh ( <i>Cimifuga racemosa</i> )	German Sarsaparilla (Zarzaparrilla Alemana)	Poplar (Álamo, Chopo)
Black Haw ( <i>Viburnum prunifolium</i> )	Ginger (Gengibre)	Senega
Bogbean <sup>2</sup> (Trifolio, Fibrino, <i>Menyanthes trifoliata</i> )	Ginkgo biloba	Tamarind (Tamarindo)
Cassia <sup>4</sup> (Casia, Cañafistula, <i>Cassia fistula</i> )	Ginseng ( <i>Panax</i> ) <sup>5</sup>	Willow (Sauce)
Clove (Clavo de especia)	Licorice <sup>4</sup> (Regaliz, <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	Wintergreen (Pirola, Gaulteria)

Medicamentos a base de hierbas con propiedades fibrinolíticas:		
Bromelains (Bromelainas)	Garlic <sup>5</sup> (Ajo, <i>Allium sativa</i> )	Nicotinato de Inositol
Capsicum <sup>3</sup> (Pimiento, ají, <i>Capsicum annum</i> L.)	Ginseng ( <i>Panax</i> ) <sup>5</sup>	Onion <sup>5</sup> (Cebolla, <i>Allium cepa</i> )

Medicamentos a base de hierbas con propiedades coagulantes:		
Agrimony <sup>1</sup> (Agrimonia)	Mistletoe (Muérdago)	
Goldenseal	Yarrow (Milenrama, Milhojas)	

<sup>1</sup> Contiene cumarinas, tiene propiedades antiplaquetarias y puede tener propiedades coagulantes debido a posible contenido de vitamina K.  
<sup>2</sup> Contiene cumarinas y salicilato.  
<sup>3</sup> Contiene cumarinas y tiene propiedades fibrinolíticas.  
<sup>4</sup> Contiene cumarinas y tiene propiedades antiplaquetarias.  
<sup>5</sup> Tiene propiedades antiplaquetarias y fibrinolíticas.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 MARIA BELEN PONT  
 Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
 Adolfo...  
 Fachada...  
 Córdoba...



## Efecto Sobre Otros Fármacos

Las cumarinas también pueden afectar la acción de otros fármacos. Los agentes hipoglicemiantes (clorpropamida y tolbutamida) y los anticonvulsivantes (difenilhidantoína y fenobarbital) pueden acumularse en el organismo como resultado de la interferencia con el metabolismo o con la excreción.

## Consideraciones de Mayor Riesgo de Hemorragias

COUMADIN es un medicamento de estrecho rango (índice) terapéutico y se debe tener precaución adicional al administrar warfarina sódica a ciertos pacientes. Los factores de riesgo de hemorragias informados incluyen una alta intensidad de anticoagulación (INR >4,0), edad  $\geq 65$ , INR altamente variables, anemia, tumores malignos, traumatismos, insuficiencia renal, medicamentos concomitantes (ver **PRECAUCIONES**) y un tratamiento prolongado con warfarina. La identificación de los factores de riesgo de hemorragias y ciertas variaciones genéticas en CYP2C9 y VKORC1 en un paciente puede incrementar la necesidad de monitorear en forma más frecuente la INR y usar menores dosis de warfarina (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Metabolismo** y **POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Es más probable que se produzcan hemorragias durante el período inicial y con una mayor dosis de COUMADIN (que produce un INR más alto).

Las inyecciones intramusculares (IM) de medicamentos concomitantes deben ser confinadas a las extremidades superiores, lo cual permite un fácil acceso para la compresión manual, detección de hemorragia y el uso de vendas de presión.

Se debe tener precaución cuando COUMADIN (o warfarina) es administrado concomitantemente con agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo aspirina, para asegurarse de que no se requieren cambios en la dosificación de anticoagulación. Además de las interacciones específicas que pudieran afectar PT/INR, los AINEs, incluyendo aspirina, pueden inhibir la agregación plaquetaria y pueden causar hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica y/o perforación.

## Información Para Los Pacientes

El objetivo del tratamiento anticoagulante es disminuir la capacidad de coagulación de la sangre para, de esta manera, prevenir la trombosis, evitando hemorragias espontáneas. Niveles terapéuticos efectivos con complicaciones mínimas son, en parte, dependientes de un paciente cooperador y bien instruido que se comunica efectivamente con su médico. El paciente debe ser aconsejado: Es necesario una estricta adhesión al esquema de dosificación prescrito. No tomar o suspender cualquier otra medicación, incluyendo salicilatos (por ej., aspirina y analgésicos tópicos), otros medicamentos para uso sin prescripción médica y productos a base de hierbas (herbarios) excepto por consejo del médico. Evite el consumo de alcohol. No tome COUMADIN durante el embarazo y evite quedar embarazada mientras lo toma (ver **CONTRAINDICACIONES**). Evite cualquier actividad o deporte que pueda resultar en una lesión traumática. Las pruebas del tiempo de protrombina y las visitas regulares al médico o a la clínica son necesarias para controlar el tratamiento. Debe llevarse una identificación que indique que toma COUMADIN. Si se olvida la dosis recomendada de COUMADIN, notificar al médico inmediatamente. Tome la dosis tan pronto como sea posible en el mismo día pero no tome una doble dosis de COUMADIN al día siguiente para compensar por las dosis perdidas. La cantidad de vitamina K presente

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adelina M. Basso  
Farmacéutica  
Co-Administradora



en los alimentos puede afectar el tratamiento con COUMADIN. Coma una dieta normal, balanceada, manteniendo una cantidad consistente de vitamina K. Evite cambios drásticos en los hábitos dietéticos, tales como comer grandes cantidades de vegetales de hojas verdes. Usted también debe evitar la ingesta de jugo de arándano (cranberry) o cualquier otro producto de arándano. Notifique a su profesional de la salud si cualquiera de estos productos es parte de su dieta normal. Póngase en contacto con el médico para reportar cualquier enfermedad, tal como diarrea, infección o fiebre. Notifique inmediatamente al médico si ocurre una hemorragia o síntoma no usual. Los signos y síntomas de hemorragia incluyen: dolor, hinchazón o incomodidad, hemorragia prolongada de heridas, aumento del flujo menstrual o hemorragia vaginal, hemorragia nasal, hemorragia de las encías por el cepillado, hemorragia no usual o formación de hematomas, orina roja o marrón oscuro, heces rojas o negruzcas, cefalea, mareos o debilidad. Si el tratamiento con COUMADIN es suspendido, debe advertirse a los pacientes que los efectos anticoagulantes pueden persistir por alrededor de 2 a 5 días. **Los pacientes deben ser informados que todos los productos que contienen warfarina sódica, representan el mismo medicamento, y no deben ser tomados concomitantemente, ya que puede resultar una sobredosis.**

## Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad con COUMADIN. Los efectos de COUMADIN sobre la reproducción no han sido evaluados. El uso de warfarina durante el embarazo ha sido asociado con el desarrollo de malformaciones fetales en los seres humanos (ver **CONTRAINDICACIONES**).

## Uso Durante el Embarazo

Ver **CONTRAINDICACIONES**.

## Uso Pediátrico

La seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos menores de 18 años no han sido establecidas. Sin embargo, el uso de COUMADIN en pacientes pediátricos está bien documentado para la prevención y el tratamiento de eventos tromboembólicos. La dificultad para alcanzar y mantener rangos terapéuticos de PT/INR en pacientes pediátricos ha sido reportada. Se recomienda determinaciones más frecuentes de PT/INR debido a posibles cambios en los requerimientos de warfarina.

## Uso Geriátrico

Los pacientes de 60 años o más parece que muestran una respuesta de PT/INR mayor que la esperada a los efectos anticoagulantes de la warfarina (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). COUMADIN está contraindicado en cualquier paciente senil no supervisado. Se debe tener precaución con la administración de warfarina sódica a pacientes ancianos en cualquier situación o condición física donde esté presente un riesgo añadido de hemorragia. Para pacientes ancianos se recomiendan dosis más bajas de COUMADIN tanto iniciales como de mantenimiento (ver **POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas potenciales a COUMADIN pueden incluir las siguientes:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. ...  
Paraná ...  
Co-Operativa ...



2308 251

- Hemorragia fatal o no fatal de cualquier tejido u órgano. Esto es una consecuencia del efecto anticoagulante. Los signos, síntomas y severidad variarán de acuerdo a la ubicación y grado o extensión de la hemorragia. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como parálisis, parestesia, cefalea, dolor torácico, abdominal, articular, muscular u otro tipo de dolor, mareos, dificultad para respirar o para tragar, edema no explicado, hipotensión o shock no explicado. Por lo tanto, la posibilidad de hemorragia debe ser considerada al evaluar la condición de cualquier paciente sometido a anticoagulación con quejas que no indican un diagnóstico obvio. La hemorragia durante el tratamiento anticoagulante no siempre se relaciona con el PT/INR (ver **SOBREDOSIFICACIÓN: Tratamiento**).
- La hemorragia que ocurre cuando el PT/INR está dentro del rango terapéutico amerita una investigación diagnóstica ya que puede desenmascarar una lesión no sospechada previamente, por ej. tumor, úlcera, etc.
- Necrosis de la piel y otros tejidos (ver **ADVERTENCIAS**).
- Las reacciones adversas reportadas raras veces incluyen: reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas, microembolización sistémica de colesterol, síndrome del dedo azul o púrpura del pie, hepatitis, lesión hepática colestática, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, hipotensión, vasculitis, edema, anemia, palidez, fiebre, erupción, dermatitis, incluyendo erupciones bulosas, urticaria, síndrome de angina, dolor de pecho, dolor abdominal incluyendo cólicos, flatulencia/hinchazón, fatiga, letargo, malestar, astenia, náusea, vómitos, diarrea, dolor, cefalea, mareos, pérdida de conciencia, síncope, coma, perversión del gusto, prurito, alopecia, intolerancia al frío y parestesia, incluyendo sensación de frío y escalofríos.  
Eventos raros de calcificación traqueal o traqueobronquial han sido reportados en asociación con el tratamiento con warfarina a largo plazo. La significación clínica de este evento se desconoce.  
El priapismo ha sido asociado con la administración del anticoagulante; sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

## SOBREDOSIFICACIÓN

### Signos y Síntomas

Una hemorragia anormal, sospechada o evidente (por ej., aparición de sangre en las heces o en la orina, hematuria, sangrado menstrual excesivo, melena, petequias, excesiva irregularidad ('bruising') o exudado persistente de lesiones superficiales) son manifestaciones tempranas de una anticoagulación más allá de un nivel seguro y satisfactorio.

### Tratamiento

La anticoagulación excesiva, con o sin hemorragia, puede ser controlada mediante la suspensión del tratamiento con COUMADIN y, si es necesario, mediante la administración oral o parenteral de vitamina K<sub>1</sub>. (Por favor, vea las recomendaciones que acompañan a las preparaciones de vitamina K<sub>1</sub>, previo a su uso).

Dicho uso de la vitamina K<sub>1</sub> reduce la respuesta al tratamiento subsiguiente con COUMADIN. Los pacientes pueden retornar al estado de pretratamiento del estado trombótico después de la reversión rápida de un PT/INR prolongado. El reinicio de la administración de COUMADIN revierte el efecto de la

22

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELÉN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo J. Mariani  
Farmacología  
Co-Operación



2368 258

vitamina K y de nuevo puede obtenerse un PT/INR terapéutico mediante un ajuste cuidadoso de la dosis. Si se indica una anticoagulación rápida, puede ser preferible la heparina como terapia inicial.

Si una hemorragia menor progresa a una hemorragia mayor, administre 5 a 25 mg (raras veces hasta 50 mg) de vitamina K<sub>1</sub> parenteral. En situaciones de emergencia de hemorragia severa, los factores de coagulación pueden retornar a lo normal mediante la administración de 200 a 500 mL de sangre total fresca o plasma congelado fresco o mediante la administración de complejo de Factor X comercial.

Un riesgo de hepatitis y otras enfermedades virales está asociado con el uso de estos productos sanguíneos: El complejo de Factor IX también está asociado con un aumento en el riesgo de trombosis. Por lo tanto, estas preparaciones deben ser usadas solamente en episodios excepcionales o en episodios de hemorragia con riesgo de la vida, secundarios a una sobredosis de COUMADIN (Warfarina sódica cristalina).

Las preparaciones purificadas de Factor IX no deben ser usadas debido a que ellas no pueden aumentar los niveles de protrombina, Factor VII y Factor X los cuales también están deprimidos junto con los niveles de Factor IX, como resultado del tratamiento con COUMADIN. El concentrado globular también puede ser administrado si ha ocurrido una pérdida significativa de sangre. Las infusiones de sangre o plasma deben ser controladas cuidadosamente para evitar la precipitación de un edema pulmonar en pacientes ancianos o en pacientes con enfermedad cardíaca.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.*

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

La dosificación y la administración de COUMADIN debe ser individualizada para cada paciente de acuerdo a la respuesta de PT/INR de un paciente en particular. La dosificación debe ser ajustada basado en el PT/INR del paciente.

**La mejor información disponible respalda las siguientes recomendaciones posológicas para COUMADIN:**

### **Tromboembolia Venosa (incluidas Trombosis Venosa Profunda [TVP] y Embolia Pulmonar [EP])**

Para los pacientes con un primer episodio de TVP o EP resultante de un factor de riesgo transitorio (reversible), se recomienda el tratamiento con warfarina durante 3 meses. Para los pacientes con un primer episodio de TVP idiopática o EP, se recomienda el uso de warfarina durante al menos 6 a 12 meses. Para los pacientes con dos o más episodios de TVP o EP documentadas, se sugiere un tratamiento de duración indefinida con warfarina. Para los pacientes con un primer episodio de TVP o EP que presentan anticuerpos antifosfolípidos documentados o que tienen dos o más afecciones trombofílicas, se recomienda el tratamiento durante 12 meses y se sugiere un tratamiento de duración indefinida. Para los pacientes con un primer episodio de TVP o EP que presentan deficiencia documentada de antitrombina.

23

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina  
Adquirido de Bristol-Myers Squibb  
Farmaceuticals  
Company, Inc.



deficiencia de proteína C o proteína S, o el factor V de Leiden o una mutación del gen 20210 de protrombina, homocistinemia, o altos niveles de Factor VIII (>90<sup>o</sup> percentil del valor normal), se recomienda un tratamiento durante 6 a 12 meses y se sugiere una terapia de duración indefinida para la trombosis idiopática. Se debe volver a evaluar la relación riesgo-beneficio de manera periódica en pacientes que reciben un tratamiento de duración indefinida con anticoagulantes. La dosis de warfarina debe ajustarse para mantener un INR de 2,5 (rango de INR de 2,0 a 3,0) para los tratamientos de cualquier duración. Estas recomendaciones están avaladas por los lineamientos de la 7<sup>a</sup> conferencia del *American College of Chest Physicians* (ACCP). 256

## Fibrilación Auricular

Cinco estudios clínicos evaluaron los efectos de la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Las observaciones del meta-análisis de estos estudios revelaron que los efectos de la warfarina en la reducción de eventos tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular, fueron similares en el grupo de pacientes con valores de INR moderadamente altos (2,0-4,5) y en aquellos con INR bajos (1,4-3,0). Hubo una significativa reducción de las hemorragias menores a un INR bajo. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en poblaciones con fibrilación auricular y enfermedad cardíaca valvular. No se cuenta con datos similares de estudios clínicos realizados en pacientes con fibrilación auricular valvular. Los estudios sobre fibrilación auricular no valvular avalan la recomendación de la 7<sup>a</sup> conferencia del ACCP de lograr un INR de 2,0-3,0 para el tratamiento con warfarina de los correspondientes pacientes con FA.

La terapia anticoagulante oral con warfarina está recomendada en pacientes con FA persistente o paroxística (FAP) (FA intermitente) con un alto riesgo de accidente cerebrovascular (es decir, aquel caso en el que se presenta cualquiera de las siguientes características: ataque isquémico previo, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, edad >75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada y/o insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus). En pacientes con FA persistente o FAP, de 65 a 75 años de edad, en ausencia de otros factores de riesgo, pero que tienen un riesgo intermedio de accidente cerebrovascular, se recomienda el tratamiento antitrombótico con warfarina o aspirina por vía oral, a razón de 325 mg/día. Para los pacientes con FA y estenosis mitral, se recomienda la anticoagulación con warfarina por vía oral (7<sup>a</sup> Conferencia del ACCP). Para los pacientes con FA y válvulas cardíacas protésicas, se debe usar la anticoagulación con warfarina por vía oral; se puede aumentar el INR y agregar aspirina según el tipo de válvula y su posición, y según los factores del paciente.

## Post-infarto de Miocardio

Los resultados del estudio WARIS II y los lineamientos de la 7<sup>a</sup> Conferencia del ACCP sugieren que en la mayoría de los cuadros clínicos, los pacientes con riesgo moderado y bajo de sufrir un infarto de miocardio deben ser tratados con aspirina sola en lugar que con una terapia combinada de un antagonista de la vitamina K oral (AVK) más aspirina. En los cuadros clínicos en los cuales el monitoreo meticuloso del INR es una práctica corriente y está normalmente disponible, para los pacientes con alto y bajo riesgo luego de un infarto de miocardio (IM), se recomienda un tratamiento prolongado (de hasta 4 años) de alta intensidad con warfarina oral (INR de 3,5; rango, 3,0 a 4,0) sin aspirina concomitante, o un tratamiento de moderada intensidad con warfarina oral (INR de 2,5; rango, 2,0 a 3,0) con aspirina. Para los pacientes de

24

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acción  
2011  
Tel: 011-4381-1111



alto riesgo con IM, incluidos aquellos con un importante IM anterior, aquellos con una insuficiencia cardíaca significativa, aquellos con trombos intracardíacos visibles en la ecocardiografía, y aquellos con antecedentes de eventos tromboembólicos, se sugiere una terapia combinada de moderada intensidad (INR 2,0 a 3,0) con warfarina oral más una dosis baja de aspirina ( $\leq 100$  mg/día) durante 3 meses luego del IM. 260

## Válvulas Cardíacas Mecánicas y Bioprotésicas

Para todos los pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas, se recomienda el uso de warfarina. Para los pacientes con una válvula *bileaflet* de St. Jude Medical (St. Paul, MN) en posición aórtica, se recomienda un INR de 2,5 (rango, 2,0 a 3,0). Para los pacientes con válvulas de disco pivotante y válvulas mecánicas *bileaflet* en posición mitral, la 7<sup>a</sup> Conferencia del ACCP recomienda un INR de 3,0 (rango, 2,5 a 3,5). Para los pacientes con válvulas de bola o de disco enjaulados, se recomienda un INR de 3,0 (rango, 2,5 a 3,5) en combinación con aspirina, a razón de 75 a 100 mg/día. Para los pacientes con válvulas bioprotésicas, se recomienda la terapia con warfarina con un INR de 2,5 (rango, 2,0 a 3,0) para las válvulas en posición mitral y se sugiere para las válvulas en posición aórtica durante los primeros 3 meses luego de la colocación de la válvula.

## Embolia Sistémica Recurrente y Otras Indicaciones

El tratamiento anticoagulante oral no ha sido evaluado en ensayos clínicos adecuadamente diseñados en pacientes con enfermedad valvular asociada con fibrilación auricular, pacientes con estenosis mitral y pacientes con embolia sistémica recurrente de etiología desconocida. Se recomienda un régimen de dosificación moderado (INR 2,0 a 3,0) para estos pacientes.

**Aparentemente un valor de INR superior a 4,0 no brinda beneficios terapéuticos adicionales en la mayoría de los pacientes y está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.**

## Dosificación Inicial

La dosis de COUMADIN se debe determinar individualmente a través del monitoreo de TP/INR. No se conocen todos los factores que causan la variabilidad de la dosis de warfarina. La dosis de mantenimiento que se necesita para alcanzar un TP/INR de referencia se ve influenciada por:

- factores clínicos, entre los que se incluyen: edad, raza, peso, sexo, medicación/es concomitante/s, comorbilidades y
- factores genéticos (genotipos CYP2C9 y VKORC1).

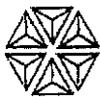
Seleccionar la dosis inicial según la dosis de mantenimiento esperada, y tener en cuenta los factores que se acaban de mencionar. No se recomienda el uso de rutina de dosis de carga ya que puede aumentar las hemorragias y otras complicaciones y tampoco ofrece una protección más rápida contra la formación de coágulos. Si se desconocen los genotipos CYP2C9 y VKORC1, la dosis inicial de COUMADIN suele ser de 2 a 5 mg diarios. Se puede modificar esta dosis teniendo en cuenta los factores clínicos de cada paciente en particular. Considerar dosis iniciales más bajas para pacientes debilitados y/o de edad avanzada. (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La información de los genotipos CYP2C9 y VKORC1 del paciente, cuando se encuentra disponible, puede colaborar a la hora de realizar la selección de la dosis inicial. En la Tabla 1 se describe el rango de dosis de mantenimiento estables que se observan en múltiples pacientes que tienen diferentes combinaciones de variantes genéticas CYP2C9 y VKORC1. Deben tenerse en cuenta estos rangos cuando sea el momento de elegir la dosis inicial.

25

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELLEMPONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo ...  
Secretaría ...  
...



2368 261

En todos los pacientes, los ajustes posteriores respecto de las dosis deben realizarse sobre la base de los resultados de las determinaciones de TP/INR.

Tabla 5: Rango de dosis terapéuticas de warfarina previstas, según los genotipos CYP2C9 y VKORC1<sup>†</sup>

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

<sup>†</sup>Los rangos se derivan de múltiples estudios clínicos publicados. Otros factores clínicos (por ejemplo, edad, raza, peso corporal, sexo, medicaciones concomitantes y comorbilidades) generalmente se representan junto con el genotipo en los rangos expresados en la tabla. En la tabla se utiliza la variante VKORC1 -1639G>A (rs9923231). Otras variantes VKORC1 coheredadas pueden ser determinantes importantes respecto de la dosis de warfarina. Es probable que aquellos pacientes con CYP2C9 \*1/\*3, \*2/\*2, \*2/\*3 y \*3/\*3 requieran un período más extenso (>2 a 4 semanas) para alcanzar el efecto máximo del INR para cierto régimen posológico.

### Mantenimiento

La mayoría de los pacientes se mantienen satisfactoriamente a una dosis de 2 a 10 mg diarios. La flexibilidad de la dosificación es suministrada partiendo los comprimidos ranurados por la mitad. La dosis individual y el intervalo deben ser determinados por la respuesta de la protrombina del paciente. La resistencia a la warfarina adquirida o hereditaria es rara, pero debe sospecharse si se requieren dosis diarias elevadas de COUMADIN para mantener el PT/INR del paciente dentro de un rango terapéutico normal. Se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas para los pacientes de edad avanzada y/o debilitados y para los pacientes que pueden presentar una respuesta de PT/INR a COUMADIN superior a la esperada (ver PRECAUCIONES).

### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento en cada paciente debe ser individualizada. En general, el tratamiento anticoagulante debe continuar hasta que el peligro de trombosis o de embolia haya pasado.

### Pérdida de una Dosis

El efecto anticoagulante del COUMADIN persiste por más de 24 horas. Si al paciente se le olvida tomar la dosis prescrita de COUMADIN al tiempo programado, la dosis debe ser tomada tan pronto como sea posible en el mismo día. El paciente no debe recuperar la dosis perdida duplicando la dosis diaria; además debe comunicarlo a su médico.

### Control de Laboratorio

El PT refleja la depresión de los Factores VII, X y II, dependientes de la vitamina K. Un sistema para la estandarización del PT en el control anticoagulante oral fue introducido por la Organización Mundial de la Salud en 1983. Está basado en la determinación de la Razón Normalizada Internacional (INR), la cual provee una base común para la comunicación de los resultados de PT y las interpretaciones de los rangos terapéuticos.<sup>23</sup> **El PT debe ser determinado diariamente después de la administración de la dosis**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo B. ...  
Eduardo ...  
Calle ...



262

inicial hasta que los resultados del PT/INR se estabilicen en el rango terapéutico. Los intervalos entre las determinaciones subsecuentes de PT/INR deben estar basadas en el juicio del médico sobre la confiabilidad del paciente y la respuesta a COUMADIN para mantener al individuo dentro del rango terapéutico. Los intervalos aceptables para las determinaciones de PT/INR están normalmente dentro del rango de 1 a 4 semanas después que se ha determinado una dosis estable. Para asegurar el control adecuado, se recomienda que las pruebas adicionales de PT sean hechas cuando otros productos de warfarina sean intercambiados con los comprimidos de warfarina sódica, USP, así como también cuando otros medicamentos sean iniciados, suspendidos o tomados irregularmente (ver PRECAUCIONES). Se puede mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento con warfarina aumentando la calidad del control de laboratorio. Los informes sugieren que en los controles habituales de atención, los pacientes están en el rango terapéutico solo entre el 33% y el 64% de las veces. El tiempo en el rango terapéutico es significativamente mayor (56%-93%) en los pacientes controlados por clínica anticoagulante, entre los pacientes autoevaluados y autocontrolados, y en los pacientes controlados con la ayuda de programas de computación. Los pacientes de autoevaluación tuvieron menos eventos de hemorragias que los pacientes con un cuidado habitual.

### Tratamiento Durante Procedimientos Odontológicos y Quirúrgicos

El manejo de los pacientes que son sometidos a procedimientos odontológicos y quirúrgicos requieren una estrecha relación entre los médicos, cirujanos y odontólogos que atienden al paciente. Se recomienda la determinación de PT/INR justo antes de cualquier procedimiento odontológico o quirúrgico. En los pacientes sometidos a procedimientos mínimamente invasivos que deben estar anticoagulados previo a, durante o inmediatamente después de estos procedimientos, el ajuste de la dosis de COUMADIN para mantener el PT/INR en el extremo inferior del rango terapéutico puede permitir una continuación segura de la anticoagulación. El sitio de operación debe ser suficientemente limitado y accesible para permitir el uso efectivo de procedimientos locales para la hemostasis. Bajo estas condiciones, procedimientos dentales y quirúrgicos menores pueden ser realizados sin riesgo de hemorragia. Algunos procedimientos dentales y quirúrgicos pueden requerir la interrupción del tratamiento con COUMADIN. Cuando se suspende el COUMADIN, aún por un período corto de tiempo, los beneficios y los riesgos deben ser cuidadosamente considerados.

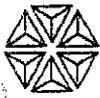
### Conversión a Partir del Tratamiento con Heparina

Como el efecto anticoagulante del COUMADIN es retardado, se prefiere la heparina inicialmente para una anticoagulación rápida. El cambio a COUMADIN puede comenzar concomitantemente con el tratamiento con heparina o puede ser retardado por 3 a 6 días. Para asegurar una anticoagulación continua, se aconseja seguir con el tratamiento de dosis completa de heparina y que el tratamiento con COUMADIN puede superponerse con la heparina por 4 a 5 días, hasta que el COUMADIN haya producido la respuesta terapéutica deseada de acuerdo a lo determinado por PT/INR. Cuando el COUMADIN haya producido el PT/INR o la actividad de protrombina deseadas, puede suspenderse la heparina.

COUMADIN puede aumentar la prueba de aPTT (activated partial thromboplastin time: el tiempo de tromboplastina parcial activado), aún en la ausencia de heparina. Una elevación grave (>50 segundos)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina  
Apoderada  
Farmacéutica  
Calle Diagonal 1000



en aPPT con un TP/INR dentro del rango deseado ha sido identificada como indicación de un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria.

Durante el tratamiento inicial con COUMADIN, la interferencia con la anticoagulación con heparina es de una significancia clínica mínima. 263

Como la heparina puede afectar el PT/INR a los pacientes que reciben tanto heparina como COUMADIN se les deben efectuar determinaciones de PT/INR al menos:

- 5 horas después de la última dosis de bolo IV de heparina, o
- 4 horas después de terminar la infusión IV continua de heparina, o
- 24 horas después de la última inyección subcutánea de heparina

## PRESENTACIÓN

Para uso oral, comprimidos con una sola ranura y en la misma cara impresa numéricamente la concentración superpuesta y la palabra "COUMADIN". La cara opuesta lisa. La concentración y los colores son los siguientes: 1 mg, rosado; 5 mg, durazno.

COUMADIN se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos de 1 y 5 mg.

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura inferior a 30° C.

## Venta bajo receta – Industria Norteamericana

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.539.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Manati, Puerto Rico. EEUU.

Acondicionamiento primario y secundario: Bristol Myers Squibb Co. Mt Vernon, Indiana. EE.UU.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.  
Tel.: 0800 666 1179.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO INDICACIÓN EXPRESA DEL MÉDICO NO DEBERIA UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

PUEDE CONSTITUIR UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO.

Disp. N°

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. ...  
Gerente ...  
Calle ...



Fecha de la última revisión:

23/03

## Información para el paciente

**COUMADIN®**  
(warfarina sódica cristalina)

264

### Comprimidos

Lea esta información antes de empezar a tomar COUMADIN (warfarina sódica cristalina) y cada vez que renueve su receta, ya que puede haber información nueva. Esta Información para el Paciente no reemplaza la charla que usted pueda tener con su médico sobre su condición o tratamiento. Usted y su médico deben hablar sobre COUMADIN cuando empiece a tomarlo y cuando se realice sus chequeos regulares.

### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre COUMADIN?

- **Tome su dosis de COUMADIN exactamente como se le indicó para disminuir la probabilidad de que se formen coágulos de sangre en su cuerpo** (ver “¿Qué es COUMADIN?”).
- **COUMADIN es muy importante para su salud, pero puede causar graves problemas de hemorragias que pongan en riesgo su vida.** Para obtener el mayor beneficio de COUMADIN y además disminuir su probabilidad de sufrir problemas de hemorragias, usted debe:
  - **Hacerse un análisis de sangre en forma periódica para verificar su respuesta a COUMADIN.** Este análisis de sangre se llama análisis de TP/INR. El análisis de TP/INR determina la rapidez con que se coagula su sangre. Su médico decidirá qué valores de TP/INR son los mejores para usted. Su dosis de COUMADIN será ajustada para mantener su TP/INR en un rango apropiado para usted.
  - **Consulte de inmediato a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:**
    - dolor, hinchazón o malestar
    - dolor de cabeza, mareos o debilidad
    - formación inusual de hematomas (hematomas que aparecen sin causa conocida o que aumentan de tamaño)
    - sangrado nasal
    - encías sangrantes

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo W. Marquet  
Farmacéutico  
Co-Director Farmacia



2368

265

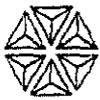
- hemorragias por cortaduras que tardan mucho tiempo en detenerse
  - sangrado menstrual o vaginal más abundante que el normal
  - orina color rosado o marrón
  - heces color rojo o negro
  - expulsión de sangre al toser
  - vómito de sangre o material que parece borra de café
- **Muchos otros medicamentos, incluidos los de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas pueden interactuar con COUMADIN y:**
- **afectar la dosis que usted necesita, o**
  - **aumentar los efectos colaterales de COUMADIN.**

**Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos, las vitaminas y los suplementos de hierbas que toma. No suspenda medicación ni tome nada nuevo a menos que lo haya consultado con su médico. Lleve consigo en todo momento una lista de los medicamentos que toma para mostrársela a su médico y a su farmacéutico.**

- **No tome otros medicamentos que contengan warfarina. La warfarina es el ingrediente activo de COUMADIN.**
- **Algunos alimentos pueden interactuar con COUMADIN y afectar su tratamiento y su dosis.**
  - **Lleve una dieta normal y balanceada.** Consulte a su médico antes de hacer algún cambio en la dieta. **No coma grandes cantidades de verduras de hojas verdes.** Las verduras de hojas verdes contienen vitamina K. Ciertos aceites vegetales también contienen grandes cantidades de vitamina K. Demasiada vitamina K puede disminuir el efecto de COUMADIN.
  - **Evite beber jugo de arándanos o comer productos que contengan arándano.**
  - **Evite beber alcohol.**
- **Siempre informe a todos sus médicos que toma COUMADIN.**
- **Lleve consigo una tarjeta que indique que toma COUMADIN.**

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo M. Mariani  
Farmacéutico  
Gerente Director



## ¿Qué es COUMADIN?

COUMADIN es un medicamento anticoagulante que se usa para disminuir la probabilidad de que se formen coágulos de sangre en su cuerpo. Los coágulos de sangre pueden causar un accidente cerebrovascular, un ataque cardíaco u otra afección grave, tal como la formación de coágulos de sangre en las piernas o los pulmones.

## ¿Quiénes no deben tomar COUMADIN?

No tome COUMADIN si:

- **su probabilidad de tener problemas hemorrágicos supera el posible beneficio del tratamiento.** Su médico decidirá si COUMADIN es apropiado para usted. Hable con su médico sobre todos sus problemas de salud.
- **está embarazada o planea quedar embarazada.** COUMADIN puede causar la muerte o defectos de nacimiento al bebé por nacer. Use un método anticonceptivo efectivo si tiene posibilidades de quedar embarazada.
- **es alérgico a la warfarina o a algún otro componente de COUMADIN.**

## ¿Qué debo informarle a mi médico antes de comenzar a tomar COUMADIN?

Infórmele a su médico sobre todos sus problemas de salud, como por ej.:

- si tiene problemas de hemorragias
- si se cae a menudo
- si tiene problemas de hígado o riñón
- si tiene presión sanguínea alta
- si tiene un problema de corazón llamado insuficiencia cardíaca congestiva
- si tiene diabetes
- si toma alcohol o tiene problemas de alcoholismo. El alcohol puede afectar su dosis de COUMADIN, por lo que debe evitarse.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Acolito M. H. H. S. G.  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico



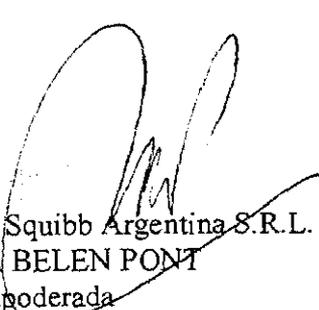
# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

- si está embarazada o planeando quedar embarazada. Ver “¿Quiénes no deben tomar COUMADIN?”
- si está amamantando. COUMADIN puede aumentar las hemorragias en su bebé. Consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé. Si decide amamantarlo mientras toma COUMADIN, tanto usted como su bebé deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar problemas hemorrágicos.

**Infórmele a su médico acerca de todos los medicamentos que tome, incluidos los de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos de hierbas. Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre COUMADIN?”**

## ¿Cómo debo tomar COUMADIN?

- **Tome COUMADIN exactamente como le fue indicado.** Su médico ajustará su dosis en forma periódica según su respuesta a COUMADIN.
- **Debe hacerse análisis de sangre y visitar a su médico en forma periódica para monitorear su estado de salud.**
- **Tome COUMADIN a la misma hora todos los días.** Puede tomar COUMADIN con alimentos o con el estómago vacío.
- **Si se saltea una dosis de COUMADIN, consulte a su médico.** Tome la dosis lo antes posible ese mismo día. No tome una dosis doble de COUMADIN al día siguiente para compensar la dosis que se saltó.
- **Consulte de inmediato a su médico si toma demasiado COUMADIN.**
- **Consulte a su médico si tiene diarrea, infección o fiebre.**
- **Informe a su médico acerca de cualquier cirugía programada o procedimiento médico u odontológico.** Quizá sea necesario suspender o ajustar su dosis de COUMADIN durante un período corto.
- **Consulte de inmediato a su médico si se cae o se lastima, especialmente si se golpea la cabeza.** Quizá su médico deba revisarlo.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adolfo Alsina 1000  
Farmacutaria  
Código Postal 1000



2368

268

## ¿Qué debo evitar mientras tomo COUMADIN?

- No comience a tomar, suspenda ni cambie ningún medicamento sin consultarlo con su médico.
- No haga cambios en su dieta, tales como comer grandes cantidades de verduras de hojas verdes.
- No modifique su peso haciendo dieta sin antes consultarlo con su médico.
- Evite beber alcohol.
- No haga ninguna actividad ni deporte que pueda causarle una herida grave.

## ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de COUMADIN?

- COUMADIN es muy importante para su salud, pero puede causar problemas hemorrágicos graves que pongan en riesgo su vida. Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre COUMADIN?”
- Los efectos colaterales graves de COUMADIN además incluyen:
  - **muerte del tejido de la piel (necrosis dérmica o gangrena).** Esto puede ocurrir poco después de comenzar a tomar COUMADIN. Sucede porque se forman coágulos de sangre que bloquean el flujo de sangre hacia un área de su cuerpo. Llame a su médico de inmediato si siente dolor o ve un cambio en el color o la temperatura de alguna parte de su cuerpo. Puede necesitar atención médica inmediata para evitar la muerte o la pérdida (amputación) de la parte de su cuerpo afectada.
  - “**síndrome del dedo azul o púrpura del pie**”. Consulte de inmediato a su médico si siente dolor en los dedos de los pies y si tienen un color púrpura u oscuro.

Otros efectos colaterales de COUMADIN incluyen reacciones alérgicas, problemas de hígado, baja presión sanguínea, inflamación, poca cantidad de glóbulos rojos, palidez, fiebre y erupción. Llame a su médico si tiene algún efecto colateral que le moleste.

Estos no son todos los efectos colaterales de COUMADIN. Para más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.

Consulte a su médico para que lo aconseje sobre los efectos adversos.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina  
Adolfo M. ...  
Farmacéutico  
Co-Director ...



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

269

2368

**¿Cómo debo guardar COUMADIN?**

- Guarde COUMADIN a temperatura ambiente inferior 30° C. Protéjalo de la luz. Mantener en su envase original.
- **Mantenga COUMADIN y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Información general sobre COUMADIN**

A veces los medicamentos se recetan con fines que no se mencionan en esta Información para el Paciente. No use COUMADIN para un problema de salud para el cual no fue recetado. No les dé COUMADIN a otras personas, incluso aunque tengan el mismo problema, ya que los puede perjudicar.

Esta Información para el Paciente resume los datos más importante sobre COUMADIN. Si desea obtener más información, consulte a su médico. Le puede pedir a su médico y/o a su farmacéutico la información sobre COUMADIN que fue escrita para los profesionales de la salud.

**CONSULTE A SU MÉDICO**

Elaborado por Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd. Manati, Puerto Rico, EEUU.

Condicionamiento primario y secundario: Bristol Myers Squibb Co. Mt Vernon, Indiana. EE.UU.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.  
Tel.: 0800 666 1179.

1258498A2

1205734A3

1205736A3

Revisado enero 2010

34

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada



**Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.**

**PROYECTO DE ROTULO**

273

**COUMADIN  
WARFARINA SÓDICA CRISTALINA**

Comprimidos  
1mg - 30 Comprimidos

Cada comprimido contiene warfarina sódica cristalina 1 mg y excipientes: D&C rojo N° 6 laca de bario, Lactosa anhidra, Almidón de tapioca pregelatinizado, Estearato de magnesio

Conservación: Conserve a temperatura ambiente inferior a 30° C.  
Información Adicional: Ver prospecto

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Lote N°:  
Fecha de vencimiento:

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 40.539

Venta bajo receta.

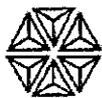
Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Manati, Puerto Rico, EEUU

Acondicionado por: Bristol Myers Squibb Co. Mt Vernon, Indiana, EE.UU.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

  
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
**MARIA BELEN PONT**  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Avenida de las Industrias  
Farmacéuticas  
Calle 11 de Mayo 1100



# Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

## PROYECTO DE ROTULO

276

**COUMADIN**  
**WARFARINA SÓDICA CRISTALINA**  
Comprimidos  
5mg - 30 Comprimidos

Cada comprimido contiene warfarina sódica cristalina 5 mg y excipientes: FD&C amarillo N° 6 laca de aluminio, Lactosa anhidra, Almidón de tapioca pregelatinizado, Estearato de magnesio

Conservación: Conserve a temperatura ambiente no mayor a 30° C.  
Información Adicional: Ver prospecto

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Lote N°:  
Fecha de vencimiento:

Industria Norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 40.539

Venta bajo receta.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Manati, Puerto Rico, EEUU

Acondicionado por: Bristol Myers Squibb Co. Mt Vernon, Indiana, EE.UU.

Importado por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. - Monroe 801 - Buenos Aires.  
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo, Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
MARIA BELEN PONT  
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.  
Adriana P. Pugliarello  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica