



## Prospecto de Prescripción

### COUMADIN®

### WARFARINA SÓDICA CRISTALINA

Comprimidos 1 mg y 5 mg

#### ADVERTENCIA: RIESGO DE HEMORRAGIA

- COUMADIN® puede provocar una hemorragia grave o fatal [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Se debe realizar un monitoreo regular del RIN en todos los pacientes tratados [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].
- Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del RIN alcanzados con el tratamiento con COUMADIN [véase *Interacciones Medicamentosas (7)*].
- Se debe instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para que informen acerca de los signos y síntomas de hemorragia [véase *Información de Asesoramiento para el Paciente (17)*].

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:	x 1 mg	x 5 mg
Warfarina sódica cristalina	1,00 mg	5,00 mg
Excipientes:		
D&C rojo Nº 6 laca de bario	0,40 mg	-----
FD&C amarillo Nº 6 laca de aluminio	-----	0,35 mg
Lactosa anhidra	212, 6 mg	208,6 mg
Almidón de tapioca pregelatinizado	5,00 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg	2,00 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticoagulante cumarínico.

## 1 INDICACIONES Y USO

COUMADIN está indicado para:

- La profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, la embolia pulmonar (EP).
- La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular (FA) y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.

- La reducción del riesgo de muerte, recurrencia del infarto de miocardio (IM) y eventos tromboembólicos, tales como accidente cerebrovascular o embolia sistémica tras un infarto de miocardio.

#### Limitaciones de uso

COUMADIN no tiene efecto directo sobre un trombo establecido, ni revierte el daño tisular isquémico. Sin embargo, una vez que se ha producido un trombo, los objetivos del tratamiento anticoagulante son prevenir una mayor extensión del coágulo formado y prevenir las complicaciones tromboembólicas secundarias que pueden causar secuelas serias y posiblemente fatales.

## 2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosificación individualizada

La dosificación y la administración de COUMADIN debe ser individualizada para cada paciente de acuerdo con la respuesta de la Razón Internacional Normalizada (RIN) del paciente al fármaco. La dosis se debe ajustar sobre la base del RIN del paciente y la afección tratada. Consultar los últimos lineamientos de práctica clínica basados en evidencia respecto de la duración e intensidad de la anticoagulación para las condiciones indicadas.

### 2.2 Rangos y duraciones recomendadas del RIN para indicaciones individuales

**Un RIN de más de 4,0 no parece proporcionar un beneficio terapéutico adicional en la mayoría de los pacientes y se asocia con un mayor riesgo de hemorragia.**

Tromboembolia venosa (incluidas trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP])

Ajustar la dosis de warfarina para mantener un RIN de 2,5 (rango del RIN: 2,0-3,0) para todas las duraciones del tratamiento. La duración del tratamiento se basa en la indicación, de la siguiente manera:

- Para los pacientes con un 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 episodio de TVP o EP no provocado, se recomienda el tratamiento con warfarina durante al menos 3 meses. Luego de 3 meses de terapia, evaluar la relación riesgo-beneficio del tratamiento a largo plazo para el paciente individual.
- Para los pacientes con dos episodios de TVP o EP no provocados, se recomienda el tratamiento a largo plazo con warfarina. Para los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe volver a evaluar periódicamente la relación riesgo-beneficio de continuar con dicho tratamiento en el paciente individual.

## Fibrilación auricular (FA)

En pacientes con FA no valvular, anticoagular con warfarina hasta lograr un RIN de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA no valvular persistente o paroxística y con un alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (es decir, aquellos casos que presentan cualquiera de las siguientes características: ataque isquémico previo, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, o 2 de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada, y/o insuficiencia cardíaca, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus).
- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA no valvular persistente o paroxística y con un riesgo intermedio de accidente cerebrovascular isquémico (es decir, aquellos casos que presentan 1 de los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 75 años, función sistólica del ventrículo izquierdo moderada o gravemente deteriorada, y/o insuficiencia cardíaca, antecedentes de hipertensión, o diabetes mellitus).
- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA y estenosis mitral.
- La anticoagulación a largo plazo con warfarina está recomendada en pacientes con FA y válvulas cardíacas protésicas; se puede aumentar el RIN y agregar aspirina según el tipo de válvula y su posición, y según los factores del paciente.

## Válvulas cardíacas mecánicas y bioprotésicas

- Para los pacientes con una válvula mecánica *bileaflet* o una válvula de disco pivotante Medtronic Hall (Minneapolis, MN) en posición aórtica que se encuentran en ritmo sinusal y no presentan agrandamiento de la aurícula izquierda, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un RIN de 2,5 (rango: 2,0-3,0).
- Para los pacientes con válvulas de disco pivotante y válvulas mecánicas *bileaflet* en posición mitral, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un RIN de 3,0 (rango: 2,5-3,5).
- Para los pacientes con válvulas de bola o jaula, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un RIN de 3,0 (rango: 2,5-3,5).
- Para los pacientes con válvulas bioprotésicas en posición mitral, se recomienda el tratamiento con warfarina hasta lograr un RIN de 2,5 (rango: 2,0-3,0) durante los primeros 3 meses luego de la colocación de la válvula. Si existen factores de riesgo adicionales de tromboembolia (FA, tromboembolia previa, disfunción ventricular izquierda), se recomienda un RIN de 2,5 (rango: 2,0-3,0).

## Post-infarto de miocardio

- Para los pacientes de alto riesgo con IM (por ejemplo, pacientes con un importante IM anterior, pacientes con insuficiencia cardíaca significativa, pacientes con trombos intracardíacos visibles en la ecocardiografía transtorácica, pacientes con FA y pacientes con antecedentes de eventos

tromboembólicos), se recomienda una terapia combinada de moderada intensidad (RIN 2,0-3,0) con warfarina más una dosis baja de aspirina ( $\leq 100$  mg/día) durante al menos 3 meses luego del IM.

#### Embolia sistémica recurrente y otras indicaciones

El tratamiento anticoagulante oral con warfarina no ha sido evaluado a fondo en ensayos clínicos en pacientes con enfermedad valvular asociada con fibrilación auricular, pacientes con estenosis mitral y pacientes con embolia sistémica recurrente de etiología desconocida. Sin embargo, se puede usar un régimen de dosis moderada (RIN 2,0-3,0) para estos pacientes.

### 2.3 Dosificación inicial y de mantenimiento

La dosis inicial adecuada de COUMADIN varía ampliamente para los distintos pacientes. No se conocen todos los factores que causan la variabilidad de la dosis de warfarina, y la dosis inicial se ve influenciada por:

- Factores clínicos, entre los que se incluyen la edad, la raza, el peso corporal, el sexo, las medicaciones concomitantes y las comorbilidades.
- Factores genéticos (genotipos CYP2C9 y VKORC1) [*véase Farmacología Clínica (12.5)*].

Seleccionar la dosis inicial según la dosis de mantenimiento esperada, y tener en cuenta los factores que se acaban de mencionar. Se puede modificar esta dosis teniendo en cuenta los factores clínicos de cada paciente en particular. Considerar dosis iniciales y de mantenimiento más bajas para pacientes debilitados y/o de edad avanzada y en pacientes asiáticos [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.5)* y *Farmacología Clínica (12.3)*]. No se recomienda el uso de dosis de carga como rutina, ya que esta práctica puede aumentar la incidencia de complicaciones hemorrágicas y de otro tipo, y no ofrece una protección más rápida contra la formación de coágulos.

Individualizar la duración del tratamiento para cada paciente. En general, la terapia anticoagulante se debe continuar hasta que haya pasado el riesgo de trombosis y embolia [*véase Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

#### Recomendaciones de dosis sin considerar el genotipo

Si no se conoce el genotipo de CYP2C9 y VKORC1 del paciente, la dosis inicial de COUMADIN generalmente es de 2 a 5 mg una vez por día. Determinar las necesidades posológicas de cada paciente a través de un estrecho monitoreo de la respuesta del RIN y considerando la indicación que se está tratando. La dosis de mantenimiento habitual es de 2 a 10 mg una vez por día.

## Recomendaciones de dosis considerando el genotipo

La Tabla 1 muestra tres rangos de dosis de mantenimiento de COUMADIN previstas, observados en subgrupos de pacientes con diferentes combinaciones de variantes génicas de CYP2C9 y VKORC1 [véase *Farmacología Clínica* (12.5)]. Si se conoce el genotipo de CYP2C9 y/o VKORC1 del paciente, considerar estos rangos al elegir la dosis inicial. Los pacientes con CYP2C9 \*1/\*3, \*2/\*2, \*2/\*3 y \*3/\*3 pueden requerir un tiempo más prolongado (>2 a 4 semanas) hasta alcanzar el efecto de RIN máximo para un régimen posológico dado en comparación con los pacientes sin estas variantes de CYP.

Tabla 1: Tres rangos de dosis de mantenimiento diarias de COUMADIN previstas sobre la base de los genotipos de 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. 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.

## 2.4 Monitoreo hasta alcanzar la anticoagulación óptima

COUMADIN tiene un estrecho rango (índice) terapéutico, y su acción puede verse afectada por factores tales como otros medicamentos y la vitamina K en la dieta. Por lo tanto, la anticoagulación debe ser cuidadosamente monitoreada durante el tratamiento con COUMADIN. Determinar el RIN diariamente luego de administrar la dosis inicial hasta que los resultados del RIN se estabilicen en el rango terapéutico. Luego de la estabilización, mantener la dosis dentro del rango terapéutico realizando controles periódicos del RIN. La frecuencia de las determinaciones del RIN se debe basar en el estado clínico, pero los intervalos generalmente aceptables para las determinaciones del RIN son de 1 a 4 semanas. Realizar pruebas del RIN adicionales cuando se reemplazan otros productos de warfarina por COUMADIN, y siempre que se inicien, se discontinúen o se tomen irregularmente otros medicamentos. La heparina, un fármaco concomitante común, aumenta el RIN [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.7) e *Interacciones Medicamentosas* (7)].

Las determinaciones de la coagulación de la sangre entera y los tiempos de sangría no son medidas efectivas para monitorear el tratamiento con COUMADIN.

## **2.5 Pérdida de una dosis**

El efecto anticoagulante de COUMADIN persiste durante más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar una dosis de COUMADIN en el momento del día programado, la dosis debe ser tomada tan pronto como sea posible el mismo día. El paciente no debe recuperar la dosis perdida duplicando la dosis al día siguiente.

## **2.6 Tratamiento durante procedimientos odontológicos y quirúrgicos**

Algunos procedimientos odontológicos o quirúrgicos pueden requerir la interrupción o el cambio de la dosis de COUMADIN. Se deben considerar los beneficios y riesgos de suspender el tratamiento con COUMADIN incluso durante un período corto de tiempo. Determinar el RIN inmediatamente antes del procedimiento odontológico o quirúrgico. En los pacientes que se sometan a procedimientos mínimamente invasivos y que deban recibir tratamiento anticoagulante antes, durante o inmediatamente después de dichos procedimientos, el ajuste de la dosis de COUMADIN para mantener el RIN en el extremo inferior del rango terapéutico puede permitir la continuación segura de la anticoagulación.

## **2.7 Conversión a partir del tratamiento con otros anticoagulantes**

### **Heparina**

Como el efecto anticoagulante total de COUMADIN no se alcanza sino luego de transcurridos varios días, se prefiere la heparina para una anticoagulación inicial rápida. Durante el tratamiento inicial con COUMADIN, la interferencia con la anticoagulación con heparina es de mínima significación clínica. El cambio a COUMADIN puede comenzar concomitantemente con el tratamiento con heparina o puede ser retardado durante 3 a 6 días. Para asegurar una anticoagulación terapéutica, se aconseja seguir con el tratamiento de dosis completa de heparina y administrar al mismo tiempo tratamiento con COUMADIN durante 4 a 5 días, hasta que COUMADIN haya producido la respuesta terapéutica deseada de acuerdo con el RIN, tras lo cual puede suspenderse la heparina.

Como la heparina puede afectar el RIN, a los pacientes que reciben tanto heparina como COUMADIN se les deben efectuar determinaciones del RIN al menos:

- 5 horas después de la última dosis en 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.

COUMADIN puede aumentar la prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), incluso en ausencia de heparina. Una elevación grave ( $>50$  segundos) en el aPTT con un RIN dentro del rango deseado ha sido identificada como indicación de un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria.

#### Otros anticoagulantes

Consultar el prospecto de los otros anticoagulantes para obtener instrucciones sobre la conversión a COUMADIN.

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Los comprimidos de COUMADIN son ranurados y muestran una cara impresa con el número 1 ó 5 superpuesto con la inscripción “COUMADIN” y la otra cara lisa.

Los comprimidos de COUMADIN se presentan en las siguientes concentraciones:

<b>COUMADIN Comprimidos</b>	
<b>Concentración</b>	<b>Color</b>
1 mg	Rosado
5 mg	Durazno

### **4 CONTRAINDICACIONES**

COUMADIN está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo

COUMADIN está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. COUMADIN puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a COUMADIN durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa COUMADIN durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

COUMADIN está contraindicado en pacientes con:

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*]

- Tendencias hemorrágicas asociadas con:
  - Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
  - Hemorragia del sistema nervioso central
  - Aneurismas cerebrales, disección de aorta
  - Pericarditis y derrames pericárdicos
  - Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia) [véase *Reacciones Adversas (6)*]
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Hemorragia

COUMADIN puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad ( $RIN >4,0$ ), edad de 65 años o más, antecedentes de  $RIN$  altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos [véase *Farmacología Clínica (12.5)*], determinados fármacos concomitantes [véase *Interacciones Medicamentosas (7)*] y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del  $RIN$  en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del  $RIN$  más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el  $RIN$  deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del  $RIN$  dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del  $RIN$  alcanzado con el tratamiento con COUMADIN. Realizar monitoreos más frecuentes del  $RIN$  cuando se

inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos [véase *Interacciones Medicamentosas (7)*].

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia [véase *Información de Asesoramiento para el Paciente (17)*].

## **5.2 Necrosis tisular**

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con COUMADIN. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con COUMADIN si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

## **5.3 Calcifilaxis**

Se han reportado casos fatales y serios de calcifilaxis o arteriolopatía urémica cárctica en pacientes con y sin enfermedad renal en estadio terminal. Cuando se diagnostica calcifilaxis en estos pacientes, discontinuar COUMADIN y tratar la calcifilaxis de manera apropiada. Considerar una terapia anticoagulante alternativa.

## **5.4 Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol**

La terapia anticoagulante con COUMADIN puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Discontinuar el tratamiento con COUMADIN si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

## **5.5 Isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS**

No usar COUMADIN como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITTS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con COUMADIN se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

## **5.6 Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas**

COUMADIN puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque COUMADIN está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar COUMADIN pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con COUMADIN debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a COUMADIN durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

## **5.7 Otros cuadros clínicos con mayores riesgos**

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con COUMADIN:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada
- Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: COUMADIN reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7

días en el inicio del tratamiento con COUMADIN puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.

- Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de COUMADIN se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de COUMADIN puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar COUMADIN antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.
- Policitemia vera
- Vasculitis
- Diabetes mellitus
- Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar formación de hematomas, de modo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por el contrario, no conducen a tales complicaciones.

## 5.8 Factores endógenos que afectan el RIN

Los siguientes factores pueden ser responsables de una **mayor** respuesta del RIN: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una **menor** respuesta de RIN: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias a COUMADIN se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hemorragia [véase el Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.1), y Sobredosificación (10)]
- Necrosis de piel y otros tejidos [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Calcifilaxis [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]

Otras reacciones adversas a COUMADIN incluyen:

- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (que incluyen urticaria y reacciones anafilácticas)
- Trastornos vasculares: vasculitis

- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas. La administración concomitante de COUMADIN y ticlopidina se ha asociado con hepatitis colestática.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, dolor abdominal, flatulencia, hinchazón
- Trastornos dérmicos: erupción cutánea, dermatitis (incluidas erupciones ampollosas), prurito, alopecia
- Trastornos respiratorios: calcificación de tráquea o traqueobronquial
- Trastornos generales: escalofríos

Se recuerda a los profesionales médicos la necesidad de reportar las reacciones adversas sospechadas.

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Los medicamentos pueden interactuar con COUMADIN mediante mecanismos farmacodinámicos o 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.

Se debe realizar un monitoreo más frecuente del RIN cuando se inician o se interrumpen otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos, incluidos los fármacos para uso durante un corto plazo (por ejemplo, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides) [véase el Recuadro de Advertencia].

Consultar el prospecto de todos los fármacos usados de manera concurrente a fin de obtener más información sobre las interacciones con COUMADIN o las reacciones adversas relacionadas con hemorragias.

### **7.1 Interacciones con CYP450**

Las isoenzimas CYP450 involucradas en el metabolismo de la warfarina incluyen CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4. El *S*-enantiómero más potente de la warfarina es metabolizado por CYP2C9, mientras que el *R*-enantiómero es metabolizado por CYP1A2 y 3A4.

- Los inhibidores de CYP2C9, 1A2 y/o 3A4 tienen el potencial de aumentar el efecto (aumento de RIN) de la warfarina al incrementar la exposición a la warfarina.
- Los inductores de CYP2C9, 1A2 y/o 3A4 tienen el potencial de disminuir el efecto (descenso de RIN) de la warfarina al reducir la exposición a la warfarina.

Los ejemplos de inhibidores e inductores de CYP2C9, 1A2 y 3A4 se enumeran a continuación en la Tabla 2; sin embargo, esta lista no se debe considerar exhaustiva. Consultar el prospecto de todos los fármacos usados de manera concurrente a fin de obtener más información sobre el potencial de interacción con CYP450. El potencial de inhibición e inducción de CYP450 se debe considerar cuando se inicia, se interrumpe o se modifica la dosis de las medicaciones concomitantes. Monitorear estrechamente el RIN si el fármaco concomitante es un inhibidor y/o inductor de CYP2C9, 1A2 y/o 3A4.

**Tabla 2: Ejemplos de interacciones de CYP450 con warfarina**

Enzima	Inhibidores	Inductores
CYP2C9	amiodarona, capecitabina, cotrimoxazol, etravirina, fluconazol, fluvastatina, fluvoxamina, metronidazol, miconazol, oxandrolona, sulfpirazona, tigeciclina, voriconazol, zafirlukast	aprepitant, bosentán, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina
CYP1A2	aciclovir, allopurinol, cafeína, cimetidina, ciprofloxacina, disulfiram, enoxacina, famotidina, fluvoxamina, metoxsalen, mexiletina, norfloxacina, anticonceptivos orales, fenilpropanolamina, propafenona, propranolol, terbinafina, tiabendazol, ticlopidina, verapamil, zileuton	montelukast, moricizina, omeprazol, fenobarbital, fenitoína, tabaquismo
CYP3A4	alprazolam, amiodarona, amlodipina, amprenavir, aprepitant, atorvastatina, atazanavir, bicalutamida, cilostazol, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, conivaptan, ciclosporina, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazid, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, nilotinib, anticonceptivos orales, posaconazol, ranitidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, tipranavir, voriconazol, zileuton	armodafinilo, amprenavir, aprepitant, bosentán, carbamazepina, efavirenz, etravirina, modafinilo, naftilina, fenitoína, pioglitazona, prednisona, rifampicina, rufinamida

## 7.2 Fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia

Los ejemplos de fármacos conocidos por aumentar el riesgo de hemorragia se presentan en la Tabla 3. Dado que el riesgo de hemorragia aumenta cuando estos fármacos se usan de manera concomitante con warfarina, los pacientes que reciben cualquiera de estos fármacos junto con warfarina deben ser estrechamente monitoreados.

**Tabla 3: Fármacos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia**

Clase farmacológica	Fármacos específicos
Anticoagulantes	argatroban, dabigatran, bivalirudina, desirudina, heparina, lepirudina
Agentes antiplaquetarios	aspirina, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, prasugrel, ticlopidina
Agentes antiinflamatorios no esteroides	celecoxib, diclofenac, diflunisal, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido mefenámico, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac
Inhibidores de la recaptación de serotonina	citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, paroxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodona

### **7.3        Antibióticos y antifúngicos**

Ha habido informes de cambios en el RIN en pacientes que toman warfarina y antibióticos o antifúngicos, pero los estudios de farmacocinética clínica no han demostrado efectos consistentes de estos agentes sobre las concentraciones plasmáticas de la warfarina.

Monitorear estrechamente el RIN al iniciar o suspender cualquier antibiótico o antifúngico en pacientes que toman warfarina.

### **7.4        Productos a base de hierbas y alimentos**

Se debe realizar un monitoreo más frecuente de RIN cuando se inicia o se interrumpe la administración de productos a base de hierbas.

Se han realizado pocos estudios adecuados y bien controlados para evaluar el potencial de interacciones metabólicas y/o medicamentosas entre los productos a base de hierbas y COUMADIN. Debido a la falta de una estandarización en la elaboración con los preparados medicinales a base de hierbas, la cantidad de ingredientes activos puede variar. Esto podría impedir aún más la evaluación de las potenciales interacciones y efectos sobre la anticoagulación.

Algunos productos a base de hierbas pueden causar eventos de hemorragia cuando se toman solos (por ejemplo, el ajo y el Ginkgo biloba) y pueden tener propiedades anticoagulantes, antiplaquetarias y/o fibrinolíticas. Cabe esperar que estos efectos sean aditivos a los efectos anticoagulantes de COUMADIN. Por el contrario, algunos productos a base de hierbas pueden disminuir los efectos de COUMADIN (por ejemplo, la coenzima Q<sub>10</sub>, la hierba de San Juan, el ginseng). Algunos productos a base de hierbas y algunos alimentos pueden interactuar con COUMADIN a través de interacciones con CYP450 (por ejemplo, echinacea, jugo de pomelo, ginkgo, sello dorado (*goldenseal*), hierba de San Juan).

La cantidad de vitamina K en el alimento puede afectar la terapia con COUMADIN. Advertir a los pacientes que toman COUMADIN que deben seguir una dieta normal y balanceada, que mantenga un nivel consistente de vitamina K. Los pacientes que toman COUMADIN deben evitar los cambios drásticos en los hábitos alimenticios, tales como ingerir grandes cantidades de verduras de hoja verde.

**8.1 Embarazo****Síntesis del riesgo**

COUMADIN está contraindicado en mujeres embarazadas, excepto en aquellas con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia, y para quienes los beneficios de COUMADIN pueden superar los riesgos [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*]. COUMADIN puede causar daño fetal. La exposición a warfarina durante el primer trimestre del embarazo causó un patrón de malformaciones congénitas en alrededor del 5% de los bebés expuestos. Dado que estos datos no fueron recolectados en estudios adecuados y bien controlados, esta incidencia de defectos graves del nacimiento no es una base adecuada para comparar con las incidencias estimadas en el grupo de control o en la población general de Estados Unidos, y puede no reflejar las incidencias observadas en la práctica. Considerar los beneficios y riesgos de COUMADIN, y los posibles riesgos para el feto, cuando se prescribe COUMADIN a una mujer embarazada.

En la población general de EE.UU., el riesgo de referencia estimado de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2%-4% y del 15%-20%, respectivamente.

**Consideraciones clínicas*****Reacciones adversas fetales/neonatales***

En seres humanos, la warfarina atraviesa la placenta, y las concentraciones en el plasma fetal se aproximan a los valores maternos. La exposición a la warfarina durante el primer trimestre del embarazo causó un patrón de malformaciones congénitas en aproximadamente el 5% de los fetos expuestos. La embriopatía por warfarina se caracteriza por hipoplasia nasal con o sin epífisis punteadas (condrodisplasia punctata) y retardo del crecimiento (incluido un bajo peso al nacer). También se han reportado anomalías en el sistema nervioso central y en el ojo, que incluyeron displasia dorsal media caracterizada por agenesia del cuerpo calloso, malformación de Dandy-Walker, atrofia cerebelar media, y displasia ventral media caracterizada por atrofia óptica. Se han informado casos de retardo mental, ceguera, esquizoencefalía, microcefalia, hidrocéfalo y otros resultados adversos del embarazo [véase *Contraindicaciones (4)*].

## **8.2 Lactancia**

### Síntesis del riesgo

En un estudio limitado publicado, la warfarina no estuvo presente en la leche materna humana de madres tratadas con warfarina. Debido al potencial de reacciones adversas serias, incluidas hemorragias en el lactante, antes de recetar COUMADIN a una mujer en período de lactancia se debe tener en cuenta los beneficios de desarrollo y salud que brinda la lactancia junto con la necesidad clínica de COUMADIN que tiene la madre, y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante a raíz de COUMADIN o a raíz de la afección materna subyacente.

### Consideraciones clínicas

Monitorear a los lactantes para detectar la formación de hematomas o hemorragias.

### Datos

#### *Datos en humanos*

Sobre la base de los datos publicados, recogidos en 15 madres en período de lactancia, la warfarina no se detectó en la leche materna. Entre los 15 bebés nacidos a término, 6 lactantes tenían tiempos de protrombina documentados dentro del rango esperado. No se obtuvieron los tiempos de protrombina para los otros 9 lactantes. Los efectos en lactantes prematuros no han sido evaluados.

## **8.3 Hombres y mujeres con potencial reproductivo**

### Prueba de embarazo

COUMADIN puede causar daño fetal [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Verificar que las mujeres con potencial reproductivo no estén embarazadas antes de iniciar tratamiento con COUMADIN.

### Anticoncepción

Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, y durante al menos 1 mes después de la última dosis de COUMADIN.

## **8.4        Uso pediátrico**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con COUMADIN en ninguna población pediátrica, y se desconoce la dosis óptima, la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. El uso pediátrico de COUMADIN se basa en los datos y recomendaciones para adultos, y en los limitados datos pediátricos disponibles de estudios de observación y registros de pacientes. Los pacientes pediátricos que reciben COUMADIN deben evitar la práctica de cualquier actividad o deporte que pueda causar una lesión traumática.

El sistema hemostático en desarrollo de lactantes y niños da como resultado una fisiología cambiante de la trombosis y la respuesta a los anticoagulantes. La dosis de warfarina en la población pediátrica varía con la edad del paciente: los lactantes generalmente tienen mayores requerimientos y los adolescentes menores requerimientos de dosis por kilogramo para mantener el RIN en rango terapéutico. Debido a los requerimientos variables de warfarina según la edad, las medicaciones concomitantes, la dieta y la condición médica existente, puede ser difícil alcanzar los rangos terapéuticos de RIN y mantenerlos en los pacientes pediátricos, por lo cual se recomienda una determinación más frecuente del RIN. Los índices de hemorragias mostraron variaciones entre las distintas poblaciones de pacientes y centros clínicos en los estudios de observación pediátricos y los registros de pacientes.

Los lactantes y niños que reciben nutrición suplementada con vitamina K, incluidas las fórmulas para lactantes, pueden mostrar resistencia al tratamiento con warfarina, mientras que aquellos alimentados con leche materna pueden ser más sensibles al tratamiento con warfarina.

## **8.5        Uso geriátrico**

De la cantidad total de pacientes que recibieron warfarina sódica cristalina en los ensayos clínicos controlados para los cuales se dispone de datos para analizar, 1885 pacientes (24,4%) tenían 65 años de edad o más, mientras que 185 pacientes (2,4%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad o la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad más avanzada.

Los pacientes de 60 años de edad o más parecen exhibir una respuesta del RIN a los efectos anticoagulantes de la warfarina mayor a la esperada [*véase Farmacología Clínica (12.3)*]. COUMADIN está contraindicado en cualquier paciente senil no supervisado. Se debe tener precaución con la administración de COUMADIN a pacientes geriátricos en cualquier situación o con cualquier estado físico en donde exista un riesgo adicional de hemorragia. Se debe considerar una dosis de inicio y de mantenimiento menor de COUMADIN en pacientes de edad avanzada [*véase Posología/Dosis y Administración (2.2, 2.3)*].

## **8.6        Insuficiencia renal**

La depuración renal se considera un determinante menor de la respuesta anticoagulante a la warfarina. No es necesario realizar un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

## **8.7        Insuficiencia hepática**

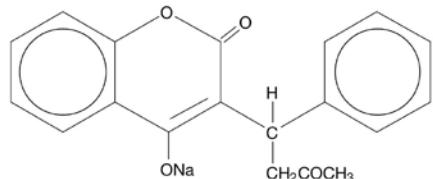
La insuficiencia hepática puede potenciar la respuesta a la warfarina a través de un deterioro de la síntesis de los factores de la coagulación y un menor metabolismo de la warfarina. Se debe tener precaución al administrar COUMADIN a estos pacientes.

## **10           SOBREDOSIFICACIÓN**

*Por favor, dirigirse al final de este prospecto para encontrar la información en caso de Sobredosis.*

## **11           DESCRIPCIÓN**

COUMADIN (WARFARINA SÓDICA CRISTALINA) es un anticoagulante que actúa inhibiendo los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. La denominación química de la warfarina sódica es 3-( $\alpha$ -acetonilbencil)-4-hidroxicoumarina, sal de sodio, que es una mezcla racémica de los enantiómeros *R* y *S*. La warfarina sódica cristalina es un clatrato de isopropanol. Su fórmula empírica es C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>4</sub>, y su fórmula estructural está representada de la siguiente manera:



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

**12.1 Mecanismo de acción**

La warfarina actúa mediante la inhibición de la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, los cuales incluyen los Factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S. La vitamina K es un cofactor esencial para la síntesis post-ribosomal de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. La vitamina K promueve la biosíntesis de los residuos del ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico en las proteínas, los cuales son esenciales para la actividad biológica. 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), con lo cual reduce la regeneración de epóxido de vitamina K<sub>1</sub> [véase *Farmacología Clínica (12.5)*].

**12.2 Farmacodinamia**

Generalmente se produce un efecto de anticoagulación dentro de las 24 horas posteriores a la administración de warfarina. Sin embargo, el efecto anticoagulante máximo 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 de mantenimiento diarias se superponen. Esto es consistente con las vidas medias de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y las proteínas anticoagulantes afectadas: Factor II - 60 horas, VII - 4 a 6 horas, IX - 24 horas, X - 48 a 72 horas, y proteínas C y S aproximadamente 8 horas y 30 horas, respectivamente.

**12.3 Farmacocinética**

COUMADIN es una mezcla racémica de los enantiómeros *R* y *S* de la warfarina. El enantiómero *S* exhibe de 2 a 5 veces más actividad anticoagulante que el enantiómero *R* en seres humanos, pero generalmente tiene una depuración más rápida.

**Absorción**

La warfarina se absorbe esencialmente en forma completa tras la administración oral, y la concentración máxima por lo general se alcanza dentro de las primeras 4 horas.

**Distribución**

La warfarina se distribuye en un volumen de distribución aparente relativamente pequeño de aproximadamente 0,14 l/kg. Se puede distinguir una fase de distribución que dura de 6 a 12 horas luego

de la administración rápida por vía intravenosa u oral de una solución acuosa. Aproximadamente el 99% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas.

### Metabolismo

La warfarina se elimina casi totalmente por vía metabólica. La warfarina es estereoselectivamente metabolizada por las enzimas microsómicas hepáticas del citocromo P-450 (CYP450) a metabolitos hidroxilados inactivos (vía predominante) y por las reductasas a metabolitos reducidos (alcoholes de warfarina), con una mínima actividad anticoagulante. Los metabolitos de warfarina que han sido identificados incluyen la deshidrowarfarina, dos alcoholes diasteroisómeros, y 4'-, 6-, 7-, 8- y 10-hidroxi-warfarina. Las isoenzimas CYP450 involucradas en el metabolismo de la warfarina incluyen CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4. La CYP2C9, una enzima polimórfica, probablemente sea la principal forma del CYP450 en el hígado humano que modula la actividad anticoagulante *in vivo* de la warfarina. Los pacientes con uno o varios alelos de CYP2C9 variantes tienen menor depuración de S-warfarina [véase *Farmacología Clínica (12.5)*].

### Excreción

La vida media terminal de la warfarina después de una dosis única es de aproximadamente 1 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 R-warfarina es generalmente la mitad de la depuración de 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 la S-warfarina está en un rango de 21 a 43 horas. Los estudios con fármacos marcados radioactivamente han demostrado que hasta el 92% de la dosis administrada por vía oral se recupera en la orina. Muy poca warfarina se excreta intacta en la orina. La excreción urinaria es en forma de metabolitos.

### Pacientes geriátricos

Los pacientes de 60 años o más parecen mostrar una respuesta de RIN mayor que la esperada a los efectos anticoagulantes de la warfarina. La causa de esta mayor sensibilidad a los efectos anticoagulantes de la warfarina en este grupo etario es desconocida, pero puede deberse a una combinación de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. La información limitada sugiere que no hay diferencia en la depuración de la S-warfarina; sin embargo, puede haber un leve descenso en la depuración de R-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 [véase *Posología/Dosis y Administración (2.3, 2.4)*].

## Pacientes de origen asiático

Los pacientes asiáticos pueden requerir dosis iniciales y de mantenimiento más bajas de warfarina. Un estudio no controlado realizado en 151 pacientes chinos de consulta externa estabilizados con warfarina para distintas indicaciones reportó un requerimiento diario promedio de warfarina de  $3,3 \pm 1,4$  mg para alcanzar un RIN de 2 a 2,5. La edad de los pacientes fue el determinante más importante del requerimiento de warfarina en estos pacientes, con un requerimiento de warfarina progresivamente menor con el aumento de la edad.

## 12.5 Farmacogenómica

### Polimorfismos de CYP2C9 y VKORC1

El enantiómero *S* de la warfarina es principalmente metabolizado a 7-hidroxiwarfarina por CYP2C9, una enzima polimórfica. Los alelos variantes, CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3, producen una menor 7-hidroxilación enzimática por CYP2C9 *in vitro* de la *S*-warfarina. Las frecuencias de estos alelos en pacientes caucásicos son de aproximadamente 11% y 7% para CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3, respectivamente.

Otros alelos de CYP2C9 asociados con una menor actividad enzimática se producen con menor frecuencia, incluidos los alelos \*5, \*6 y \*11 en poblaciones de antepasados africanos y los alelos \*5, \*9 y \*11 en pacientes caucásicos.

La warfarina reduce la regeneración de vitamina K a partir de epóxido de vitamina K en el ciclo de la vitamina K a través de la inhibición de VKOR, un complejo enzimático multiproteína. Ciertos polimorfismos de nucleótido simple en el gen VKORC1 (por ejemplo, -1639G>A) se han asociado con requerimientos variables de la dosis de warfarina. Las variantes génicas VKORC1 y CYP2C9 generalmente explican la mayor proporción de variabilidad conocida en los requerimientos de dosis de warfarina.

Cuando está disponible, la información de genotipo CYP2C9 y VKORC1 puede ayudar en la selección de la dosis inicial de warfarina [véase Posología/Dosis y Administración (2.3)].

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis, mutagénesis ni fertilidad con warfarina.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 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 (véase la **Tabla 4**). 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% (véase la **Tabla 4**).

**Tabla 4: Estudios Clínicos de Warfarina en Pacientes con FA no Reumática\***

Estudio	N		Proporción PT	RIN	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.

Los ensayos realizados en pacientes con FA y estenosis mitral sugieren un beneficio con la anticoagulación con COUMADIN [véase Posología/Dosis y Administración (2.2)].

### 14.2 Válvulas cardíacas mecánicas y bioprotésicas

En un estudio prospectivo, randomizado, abierto, con control positivo, realizado en 254 pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas, el intervalo libre de eventos tromboembólicos demostró ser significativamente mayor en los pacientes tratados con warfarina únicamente, en comparación con aquellos tratados con dipiridamol/aspirina ( $p<0,005$ ) y aquellos tratados con pentoxifilina/aspirina ( $p<0,05$ ). Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5:** **Estudio clínico prospectivo, randomizado, abierto, con control positivo de warfarina en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas**

Evento	Pacientes tratados con		
	Warfarina	Dipiridamol/Aspirina	Pentoxifilina/Aspirina
Tromboembolia	2,2/100 ap	8,6/100 ap	7,9/100 ap
Hemorragia grave	2,5/100 ap	0,0/100 ap	0,9/100 ap

ap=años paciente

En un estudio clínico prospectivo, abierto, que comparó terapias con warfarina de moderada intensidad (RIN 2,65) y de alta intensidad (RIN 9,0) en 258 pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas, se produjo tromboembolia con una frecuencia similar en ambos grupos (4,0 y 3,7 eventos por cada 100 años paciente, respectivamente). La hemorragia grave fue más común en el grupo que recibió la terapia de alta intensidad. Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 6:** **Estudio clínico prospectivo, abierto, de warfarina en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas**

Evento	Terapia con warfarina de moderada intensidad RIN 2,65	Terapia con warfarina de alta intensidad RIN 9,0
Tromboembolia	4,0/100 ap	3,7/100 ap
Hemorragia grave	0,95/100 ap	2,1/100 ap

ap=años paciente

En un ensayo randomizado de 210 pacientes, que comparó dos intensidades de tratamiento con warfarina (RIN 2,0-2,25 versus RIN 2,5-4,0) durante un período de tres meses luego del reemplazo de válvula cardíaca tisular, se produjo tromboembolia con una frecuencia similar en ambos grupos (eventos embólicos graves en el 2,0% versus el 1,9%, respectivamente, y eventos embólicos menores en el 10,8% versus el 10,2%, respectivamente). Se produjeron hemorragias graves en el 4,6% de los pacientes del grupo de RIN de mayor intensidad, en comparación con ningún caso en el grupo de RIN de menor intensidad.

### 14.3 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 post-infarto tratados con warfarina a un RIN de 2,8 a 4,8. El punto final primario fue un valor compuesto entre 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 Tabla 7.

**Tabla 7: WARIS – Análisis de los criterios de valoración sobre eventos independientes**

Evento	Warfarina (N=607)	Placebo (N=607)	RR (IC 95%)	% Reducción de Riesgo (valor de <i>p</i> )
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 ( <i>p</i> =0,030)
Muerte vascular	82 (4,1/100 pa)	105 (5,4/100 pa)	0,78 (0,60/1,02 pa)	22 ( <i>p</i> =0,068)
IM recurrente	82 (4,1/100 pa)	124 (6,4/100 pa)	0,66 (0,51/0,85 pa)	34 ( <i>p</i> =0,001)
Evento cerebrovascular	20 (1,0/100 pa)	44 (2,3/100 pa)	0,46 (0,28/0,75 pa)	54 ( <i>p</i> =0,002)

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

El WARIS II (estudio de warfarina y aspirina en el re-infarto) fue un estudio abierto, randomizado, de 3.630 pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio tratados con warfarina hasta un RIN de 2,8 a 4,2, aspirina 160 mg por día, o warfarina hasta un RIN de 2,0 a 2,5 más aspirina 75 mg por día antes del alta hospitalaria. El criterio principal de valoración fue un valor compuesto entre muerte, re-infarto no fatal o ataque tromboembólico. La duración media de la observación fue de aproximadamente 4 años. Los resultados del estudio WARIS II se proporcionan en la Tabla 8.

**Tabla 8:** **Estudio WARIS II – Distribución de eventos según el grupo de tratamiento**

Evento	Aspirina (N=1206)	Warfarina (N=1216)	Aspirina más warfarina (N=1208)	Relación de índices (IC del 95%)	Valor <i>p</i>
Nº de eventos					
Hemorragia grave <sup>a</sup>	8	33	28	3,35 <sup>b</sup> (ND) 4,00 <sup>c</sup> (ND)	ND ND
Hemorragia menor <sup>d</sup>	39	103	133	3,21 <sup>b</sup> (ND) 2,55 <sup>c</sup> (ND)	ND ND
Criterios de valoración combinados <sup>e</sup>	241	203	181	0,81 (0,69-0,95) <sup>b</sup> 0,71 (0,60-0,83) <sup>c</sup>	0,03 0,001
Re-infarto	117	90	69	0,56 (0,41-0,78) <sup>b</sup> 0,74 (0,55-0,98) <sup>c</sup>	<0,001 0,03
Ataque tromboembólico	32	17	17	0,52 (0,28-0,98) <sup>b</sup> 0,52 (0,28-0,97) <sup>c</sup>	0,03 0,03
Muerte	92	96	95		0,82

<sup>a</sup> Los episodios de hemorragia grave se definieron como hemorragia cerebral no fatal o sangrado que requirió intervención quirúrgica o transfusión de sangre.

<sup>b</sup> La relación de índices es para aspirina más warfarina en comparación con aspirina.

<sup>c</sup> La relación de índices es para warfarina en comparación con aspirina.

<sup>d</sup> Los episodios de hemorragia menor se definieron como hemorragia no cerebral que no requirió intervención quirúrgica ni transfusión de sangre.

<sup>e</sup> Incluye muerte, re-infarto no fatal y ataque cerebral tromboembólico.

IC=intervalo de confianza

ND=no determinado

Hubo aproximadamente cuatro veces más episodios de hemorragia grave en los dos grupos que recibieron warfarina que en el grupo que recibió aspirina sola. Los episodios de hemorragia grave no fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron aspirina más warfarina que entre aquellos que recibieron warfarina sola, pero la incidencia de episodios de hemorragia menor fue mayor en el grupo de tratamiento combinado.

## 15 REFERENCIAS

OSHA Hazardous Drugs. OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>.

## 16 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 mg y 5 mg.

Manténgase a temperatura inferior a 30° C. Protéjase de la luz y de la humedad.

Manipulación especial

Se deben considerar los procedimientos para la adecuada manipulación y desecho de fármacos potencialmente peligrosos. Se han publicado lineamientos sobre este tema [*véase Referencias (15)*].

Las mujeres integrantes del personal de farmacia y clínico que estén embarazadas deben evitar la exposición a comprimidos triturados o partidos [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indicar a los pacientes que lean el Prospecto de Información a Pacientes.

Instrucciones para Pacientes.

Asesore a sus pacientes respecto a: Adherir estrictamente al cronograma posológico prescrito [*véase Posología/Dosis y Administración (2.1)*].

Si se saltea la dosis recetada de COUMADIN, tomar la dosis lo antes posible el mismo día, pero no duplicar la dosis de COUMADIN al día siguiente para compensar las dosis faltantes [véase *Posología/Dosis y Administración (2.5)*].

Realizar pruebas del tiempo de protrombina y hacer visitas regulares al médico o a la clínica para supervisar el tratamiento [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)*].

Saber que si se interrumpe el tratamiento con COUMADIN, los efectos anticoagulantes del fármaco pueden persistir durante aproximadamente 2 a 5 días [véase *Farmacología Clínica (12.2)*].

Evitar cualquier actividad o deporte que pueda causar una lesión traumática [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*]. Informar a su médico si se caen a menudo, ya que esto puede aumentar su riesgo de sufrir complicaciones.

Llevar una dieta normal y balanceada para mantener una ingesta consistente de vitamina K. Evitar los cambios drásticos en los hábitos alimenticios, tales como ingerir grandes cantidades de verduras de hojas verdes [véase *Interacciones Medicamentosas (7.4)*].

Comunicarse con el médico para reportar cualquier enfermedad grave, tal como diarrea severa, infección o fiebre [véase *Advertencias y Precauciones (5) y Reacciones Adversas (6)*].

Llevar consigo una identificación que indique que están tomando COUMADIN.

### Riesgo de Sangrado

Asesore a sus pacientes respecto a: Notificar a su médico de inmediato si se produce cualquier sangrado o síntoma inusual. Los signos y síntomas de sangrado incluyen: dolor, inflamación o malestar, sangrado prolongado por cortes, aumento del flujo menstrual o sangrado vaginal, sangrado de nariz, sangrado de encías por el cepillado, sangrado o formación de hematomas inusual, coloración roja o marrón oscura de la orina, coloración roja o negra de las heces, dolor de cabeza, mareos o debilidad [véase el *Recuadro de Advertencia, y Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Medicación concomitante y Medicamentos en base a hierbas

Asesore a sus pacientes respecto a: No tomar ni discontinuar ningún otro fármaco, incluidos salicilatos (por ejemplo, aspirina y analgésicos tópicos), otros medicamentos de venta libre y productos a base de hierbas, excepto recetados por el médico [véase *Interacciones Medicamentosas (7)*].

### Embarazo y Lactancia

Asesore a sus pacientes respecto a: Contactar a su médico:

- de inmediato si cree estar embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]
- para discutir la posibilidad de quedar embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*]
- si está considerando amamantar [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*]

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Signos y síntomas**

La hemorragia (por ejemplo, la aparición de sangre en las heces o en la orina (hematuria), sangrado menstrual excesivo, melena, petequias, excesiva formación de hematomas o exudado persistente de lesiones superficiales, caída inexplicable de la hemoglobina) es una manifestación de una excesiva anticoagulación.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la anticoagulación excesiva se basa en el nivel del RIN, la presencia o ausencia de hemorragia, y las circunstancias clínicas. Se puede lograr la reversión de la anticoagulación con COUMADIN discontinuando el tratamiento con dicho fármaco y, si es necesario, administrando vitamina K<sub>1</sub> por vía oral o parenteral.

El uso de vitamina K<sub>1</sub> reduce la respuesta a la posterior terapia con COUMADIN, y los pacientes pueden volver al estado trombótico previo al tratamiento luego de la rápida reversión de un RIN prolongado. La nueva administración de COUMADIN revierte el efecto de la vitamina K, y se puede lograr nuevamente un RIN terapéutico mediante un cuidadoso ajuste de la dosis. Si se indica una rápida re-anticoagulación, la heparina puede ser preferible para la terapia inicial.

Se puede considerar el tratamiento con concentrado de complejo de protrombina (PCC), plasma congelado fresco o Factor VII activado si el requerimiento de revertir los efectos de COUMADIN es urgente. El uso de productos sanguíneos se asocia con un riesgo de hepatitis y otras enfermedades virales; el PCC y el Factor VII activado también se asocian con un mayor riesgo de trombosis. Por lo tanto, estos preparados sólo se deben usar en episodios de hemorragia excepcionales o con riesgo de vida como consecuencia de la sobredosis de COUMADIN.

*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.*

## VENTA BAJO RECETA

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

Manufacturado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, Manati, Puerto Rico, EEUU.

Envasado y acondicionado por: Bristol-Myers Squibb Company, Mt. Vernon, Indiana, EEUU.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de 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 DEBERÍA UTILIZARSE NINGÚN 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.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° 2691-17

Fecha de la última revisión: 17-Marzo-2017

Revisión: Septiembre de 2016