

FICHA PRODUCTO

Descripción Producto

Registro	: F-19571/22
Nombre	: CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg
Referencia de Tramite	: RF322639
Equivalencia Terapéutica o Biosimilar	:
Titular	: MEGALABS CHILE S.A.
Estado del Registro	: Vigente
Resolución Inscribase	: 15908
Fecha Inscribase	: 07/08/2012
Ultima Renovación	: 07/08/2022
Fecha Próxima renovación	: 07/08/2027
Régimen	: Importado a Granel
Vía Administración	: ORAL
Condición de Venta	: Receta Simple
Expende tipo establecimiento	: Establecimientos Tipo A
Indicación	: Profilaxis y/o tratamiento de: trombosis venosa y de su extensión, embolismo pulmonar, fibrilación auricular con embolización y como un coadyuvante en la profilaxis del embolismo sistémico posterior a infarto del miocardio.

Envases

Tipo Envase	Descripción Envase	Periodo Eficacia	Condición Almacenamiento	Contenido	Unidad Medida
Envase Clínico	Blister pack PVDC ámbar/aluminio impreso y/o etiquetado	24 meses	Almacenado a no más de 30°C	100 a 1000	COMPRIMIDOS
Muestra Médica	Blister pack PVDC ámbar/aluminio impreso y/o etiquetado	24 meses	Almacenado a no más de 30°C	1 a 120	COMPRIMIDOS
Venta Público	Blister pack PVDC ámbar/aluminio impreso y/o etiquetado	24 meses	Almacenado a no más de 30°C	1 a 120	COMPRIMIDOS

Función Empresa

Función Empresa	Razón Social	País
IMPORTADOR	ALPES CHEMIE S.A.	CHILE
DISTRIBUIDOR	DROGUERÍA DE LABORATORIO EUROMED CHILE S.A.	CHILE
CONTROL DE CALIDAD	EUROFARMA CHILE S.A.	CHILE
ENVASADOR	EUROFARMA CHILE S.A.	CHILE
ENVASADOR	INSTITUTO BIOQUÍMICO BETA S.A.	CHILE
CONTROL DE CALIDAD	INSTITUTO BIOQUÍMICO BETA S.A.	CHILE
ENVASADOR	ITF - LABOMED FARMACÉUTICA LTDA.	CHILE
CONTROL DE CALIDAD	LABORATORIO ITF - LABOMED FARMACÉUTICA LTDA.	CHILE
CONTROL DE CALIDAD	LABORATORIO PHARMA ISA LTDA.	CHILE
PROCEDENTE	LABORATORIOS DE PRODUCTOS ÉTICOS C.E.I.S.A.	PARAGUAY
FABRICACIÓN EXTRANJERO A GRANEL	LABORATORIOS DE PRODUCTOS ÉTICOS C.E.I.S.A.	PARAGUAY
ALMACENADOR NACIONAL	LABORATORIOS GARDEN HOUSE	CHILE

	FARMACÉUTICA S.A.		
ENVASADOR	LABORATORIOS GARDEN HOUSE FARMACÉUTICA S.A.	CHILE	
CONTROL DE CALIDAD	LABORATORIOS GARDEN HOUSE FARMACÉUTICA S.A.	CHILE	
DISTRIBUIDOR	LABORATORIOS GARDEN HOUSE FARMACÉUTICA S.A.	CHILE	
DISTRIBUIDOR	LETERAGO CHILE S.P.A.		
DISTRIBUIDOR	MEGALABS CHILE S.A.	CHILE	

Fórmula (sólo Principios Activos)

Nombre PA	Concentración	Unidad Medida	Parte
WARFARINA SODICA	5,00	mg	

**Instituto de Salud Pública de Chile**

Av. Marathon 1000
Ñuñoa, Santiago
Casilla 48 Correo 21
Código Postal 7780050

Mesa Central
(56-2) 5755 101
Informaciones
(56-2) 5755 201

Contacto con OIRS
[Oficina de Informaciones, Reclamos y Sugerencias](#)

CAVAMED

ANTICOAGULANTE ORAL

COMPOSICIÓN

Cavamed comprimidos de 5 mg: Cada comprimido contiene: warfarina 5 mg. Excipientes: c.s.p.

DESCRIPCIÓN

Cavamed es warfarina sódica, un anticoagulante oral que actúa por inhibición de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K. Químicamente, es la 3-(4-acetonilbencil)-4-hidroxicumarina y es una mezcla racémica de los enantiómeros R- y S-.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Cavamed inhibe la síntesis hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (FII, FVII, FIX y FX), así como las proteínas anticoagulantes C y S.

FARMACOCINÉTICA

La warfarina se compone de una mezcla racémica de dos isómeros ópticos activos R y S. La S-warfarina tiene cinco veces la potencia del isómero-R con respecto al antagonismo de la vitamina K.

La warfarina administrada oralmente es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal. La administración con alimentos podría retrasar el porcentaje, pero no la extensión de la absorción. Aunque la concentración plasmática de warfarina se detecta dentro de 1 hora, luego de la administración oral, los efectos anticoagulantes son dependientes del catabolismo gradual de los coágulos activados circulantes, requiriendo sobre 4 días para completar el efecto clínico. Por lo tanto, una dosis de carga de 7,5 a 10 mg no proporcionan una anticoagulación completa más rápida y podría ser asociada con el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad. Al paciente le toma cerca de 4 días recuperar los parámetros de coagulación sanguínea normal, luego de la discontinuación de la droga. Warfarina se une en alta proporción (cerca del 97%) a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. El alto grado de unión a proteínas es uno de los varios mecanismos por cuales otras drogas interactúan con warfarina.

Warfarina es distribuida en el hígado, pulmones, bazo y riñones, pero no parece ser distribuido en la leche materna en cantidades significativas. Warfarina atraviesa la placenta y es un conocido teratógeno.

La warfarina es metabolizada por las isoenzimas del citocromo P-450 hepático (ruta principal) a metabolitos inactivos hidroxilados y por reductasas a metabolitos reducidos (alcoholes de warfarina). Los alcoholes de warfarina tienen mínima actividad anticoagulante. Las isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de la warfarina incluyen 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4, siendo la CYP2C9 la principal enzima que metaboliza el isómero S-warfarina y que modula su actividad in vivo. La CYP 1A2, la CYP3A4, y en menor extensión la CYP2C19 metabolizan el isómero R-warfarina.

El polimorfismo genético de la CYP2C9 podría jugar un rol en la variabilidad interpacientes, respecto de la respuesta a warfarina y la predisposición a interacciones farmacológicas. Los metabolizadores pobres de la vía CYP2C9 son más dependientes del metabolismo del isómero S-warfarina por la vía CYP3A4. Las drogas que afectan cualquiera de las enzimas involucradas en el metabolismo de la warfarina podría afectar la respuesta anticoagulativa.

En consecuencia, las drogas que preferencialmente inducen el metabolismo de S-warfarina afectan la coagulación en mayor proporción que las que inducen el metabolismo de R-warfarina.

Farmacogenómica de la warfarina

La actividad de la warfarina está determinada parcialmente por factores genéticos. Los polimorfismos en dos genes (VKORC1 y CYP2C9) son particularmente importantes.

Gen de la vitamina K oxido-reductasa C1 (VKORC1)

Los polimorfismos en el gen VKORC1 explican el 30% de la variación de dosis entre los pacientes: ciertas mutaciones hacen al VKORC1 menos susceptible a la supresión por warfarina. Hay dos haplotipos que explican el 25% de variación: un grupo haplotipo de dosis baja (A) y un grupo haplotipo de dosis alta (B). Los polimorfismos de VKORC1 explican por qué los afroamericanos, en promedio, son relativamente resistentes a la warfarina (mayor proporción de haplotipos del grupo B), mientras que los estadounidenses asiáticos son generalmente más sensibles (mayor proporción de haplotipos del grupo A). Los polimorfismos del VKORC1 Grupo A conduce a una más rápida consecución del INR terapéutico, pero también a un tiempo más corto para alcanzar un tiempo de protrombina (TP) superior a 4, lo que se asocia con hemorragias.

Gen de la vía enzimática CYP2C9 del citocromo P450

Los polimorfismos en CYP2C9 explican el 10% de la variación de dosis entre pacientes, principalmente en los de raza caucásica, ya que estas variantes son raras en afroamericanos y en la mayoría de las poblaciones asiáticas. Estos polimorfismos en CYP2C9 no influyen en la eficacia para alcanzar el INR terapéutico, pero sí reducir el tiempo para alcanzar un TP mayor de 4.

La vida media de eliminación de warfarina, después de una dosis única es de 7 días, sin embargo, los rangos de vida media clínicamente efectivos van entre 20 a 60 hrs (promedio, 40 hrs) dependiendo del porcentaje de catabolismo de los factores de la coagulación activados. El clearance de R-warfarina es generalmente la mitad del de S-warfarina y así la vida media de R-warfarina es más larga que la de S-warfarina. La vida media de R-warfarina va entre 37 a 89 hrs, mientras que la de S-warfarina va entre 21 a 43 hrs. Los metabolitos inactivos de warfarina son excretados por la orina y en menor extensión por la bilis. Sobre el 92% de la warfarina administrada oralmente es recuperada en la orina, principalmente como metabolitos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

El metabolismo de la warfarina podría ser alterado en la presencia de insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática podrían tener un aumento de la vida media de warfarina, por lo tanto un ajuste de dosis podría ser necesario.

Insuficiencia renal

El metabolismo de warfarina no es afectado por la insuficiencia renal. Ya que el clearance renal es considerado un componente menor del clearance de warfarina, no es necesario ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Ancianos

El metabolismo de warfarina podría ser alterado con la edad avanzada. Información limitada sugiere que no hay diferencia en el clearance de S-warfarina en pacientes ancianos versus jóvenes, sin embargo podría existir una leve disminución en el clearance de R-warfarina en ancianos, respecto de los jóvenes. Por lo tanto, en pacientes de edad avanzada una menor dosis de warfarina es usualmente requerida para producir el efecto terapéutico.

INDICACIONES

Las indicaciones clínicas comunes para el uso de Cavamed son: Profilaxis de trombosis en pacientes con Fibrilación Auricular, profilaxis de trombosis en pacientes con válvulas cardíacas artificiales, tratamiento y prevención de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, luego que la fase aguda inicial ha sido tratada con heparina, heparina de bajo peso molecular o terapia trombolítica, profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes bajo cirugía de reemplazo de cadera, de rodilla o fractura de cadera, profilaxis de tromboembolismo arterial o venoso en pacientes con síndrome antifosfolípido. En ocasiones, después de un infarto al miocardio para prevenir un nuevo infarto o una trombosis arterial coronaria en pacientes de alto riesgo (pacientes con FA, disfunción ventricular izquierda, embolismo previo, etc).

EFECTOS ADVERSOS

Se han descrito las siguientes reacciones adversas con Cavamed: Necrosis de piel y otros tejidos. Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol. Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (que incluyen urticaria y reacciones anafilácticas). Trastornos vasculares: vasculitis; a nivel internacional, se han notificado casos de calcifilaxia en pacientes en tratamiento con warfarina, de los cuales, la mayoría tenían antecedentes de enfermedad renal, aunque algunos de ellos se presentaron en pacientes con función renal normal. Trastornos hepatobiliares: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas. La administración concomitante de Cavamed 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.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo: Cavamed está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Cavamed puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Cavamed 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 Cavamed durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto. Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas. Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas. 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), anestesia regional o de bloqueo lumbar e hipertensión maligna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragia: Cavamed 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 (INR >4.0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina. Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR 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 INR alcanzado con el tratamiento con Cavamed. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos. 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.

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 Cavamed. 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 Cavamed si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol: La terapia anticoagulante con Cavamed 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 Cavamed si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Trombocitopenia inducida por heparina: No usar Cavamed 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 Cavamed se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas: Cavamed puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Cavamed está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Cavamed 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 Cavamed 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 Cavamed 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. Mujeres en edad fértil: La exposición a Cavamed durante el embarazo puede causar pérdida del embarazo, defectos de nacimiento o muerte fetal. Analizar la posibilidad de un embarazo con las mujeres en edad fértil que estén bajo tratamiento con Cavamed. Otros cuadros clínicos con mayores riesgos: En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Cavamed: Insuficiencia hepática moderada a severa. Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, terapia con antibióticos). Uso de un catéter permanente. Hipertensión severa a moderada. Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Cavamed 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 Cavamed puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes. Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de Cavamed 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 Cavamed puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Cavamed 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. Factores endógenos que afectan el INR: Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K. Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina. Calcifilaxia: en el caso que se diagnostique calcifilaxia en pacientes tratados con Cavamed, se debe instaurar un tratamiento de soporte que incluya manejo de las heridas y el dolor, interrumpir el tratamiento con Cavamed y considerar una terapia anticoagulante alternativa. Advierta a sus pacientes de este riesgo, aconsejándoles que consulten en caso de desarrollar una erupción cutánea dolorosa. Realice, en caso de detectar un caso de calcifilaxia con el uso de Cavamed, la notificación de sospecha de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP.

POSOLOGÍA

Oral: La dosis inicial debe ser individualizada. Considere el paciente (función hepática, función cardíaca, edad, estado nutricional, terapia concurrente, riesgo de sangrado) además de la respuesta a dosis previa (si está disponible) y la situación clínica. Inicie 2 a 5 mg una vez al día o para individuos sanos, 10 mg una vez al día durante 2 días; Se recomiendan dosis más bajas (por ejemplo, 5 mg una vez al día) en pacientes con HIT confirmado una vez que se ha producido la recuperación plaquetaria (Guyatt 2012). En pacientes con tromboembolismo venoso agudo, la iniciación puede comenzar en el primer

o segundo día de heparina de bajo peso molecular o terapia con heparina no fraccionada (Guyatt 2012). Ajustar la dosis según los resultados del INR; La dosis de mantenimiento habitual oscila entre 2 y 10 mg diarios (los pacientes individuales pueden requerir dosis de carga y mantenimiento fuera de estas pautas generales).

Rangos y duraciones recomendadas del INR para indicaciones individuales: Un INR de más de 4 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 INR de 2.5 (rango del INR: 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 2 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 INR 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 INR 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 INR de 2.5 (rango: 2.0-.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 INR 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 INR 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 INR 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 INR 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 (IRN 2.0-3.0) con warfarina más una dosis baja de aspirina 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 (INR 2.0-3.0) para estos pacientes. Dosificación inicial y de mantenimiento: La dosis inicial adecuada de Cavamed 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 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. 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. 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. Recomendaciones de dosis sin considerar el genotipo: Si no se conoce el genotipo de CYP2C9 y VKORC1 del paciente, la dosis inicial de Cavamed generalmente es de 2 a 5 mg 1 vez por día. Determinar las necesidades posológicas de cada paciente a través de un estrecho monitoreo de la respuesta del INR y considerando la indicación que se está tratando. La dosis de mantenimiento habitual es de 2 a 10 mg 1 vez por día. Recomendaciones de dosis considerando el genotipo: La Tabla 1 muestra los rangos de dosis de mantenimiento de Cavamed previstas, observados en subgrupos de pacientes con diferentes combinaciones de variantes génicas de CYP2C9 y VKORC1.

Tabla 1. Rango¹ de la dosis de mantenimiento terapéutico esperada basada en los genotipos CYP2C9² y VKORC1³

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

¹Rangos derivados de múltiples estudios clínicos publicados.

² Los pacientes con los alelos CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3, y *3/*3 pueden tardar hasta 4 semanas en lograr un INR máximo con un régimen de dosis dado.

³Las variantes VKORC1 -1639G>A (rs 9923231) se utilizan en esta tabla; otras variantes VKORC1 también pueden ser determinantes importantes de la dosis.

Si se conoce el genotipo de CYP2C9 y/o VKORC1 del paciente, considerar estos rangos al elegir la dosis inicial. Cavamed es un medicamento de rango terapéutico estrecho, 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 Cavamed. Determinar el INR diariamente luego de administrar la dosis inicial hasta que los resultados del INR se estabilicen en el rango terapéutico. Luego de la estabilización, mantener la dosis dentro del rango terapéutico realizando controles periódicos del INR. La frecuencia de las determinaciones del INR se debe basar en el estado clínico, pero los intervalos generalmente aceptables para las determinaciones del INR son de 1 a 4 semanas. Realizar pruebas del INR adicionales cuando se reemplazan otros productos de warfarina por Cavamed, y siempre que se inicien, se discontinúen o se tomen irregularmente otros medicamentos. La heparina, un fármaco concomitante común, aumenta el INR. Las determinaciones de la coagulación de la sangre entera y los tiempos de sangría no son medidas efectivas para monitorear el tratamiento con Cavamed. Pérdida de una dosis: El efecto anticoagulante de Cavamed persiste durante más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar una dosis de Cavamed 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. Tratamiento durante procedimientos odontológicos y quirúrgicos: Algunos procedimientos odontológicos o quirúrgicos pueden requerir la interrupción o el cambio de la dosis de Cavamed. Se deben considerar los beneficios y riesgos de suspender el tratamiento con Cavamed incluso durante un período corto de tiempo. Determinar el INR 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 Cavamed para mantener el INR en el extremo inferior del rango terapéutico puede permitir la continuación segura de la anticoagulación. Conversión a partir del tratamiento con otros anticoagulantes: Heparina: Como el efecto anticoagulante total de Cavamed no se alcanza sino luego de transcurridos varios días, se prefiere la heparina para una anticoagulación inicial rápida. Durante el tratamiento inicial con Cavamed, la interferencia con la anticoagulación con heparina es de mínima significación clínica. El cambio a Cavamed 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 Cavamed durante 4 a 5 días, hasta que Cavamed haya producido la respuesta terapéutica deseada de acuerdo con el INR, tras lo cual puede suspenderse la heparina. Como la heparina puede afectar el INR, a los pacientes que reciben tanto heparina como Cavamed se les deben efectuar determinaciones del INR 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. Cavamed 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 INR 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 Cavamed.

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 INR, la presencia o ausencia de hemorragia, y las circunstancias clínicas. Se puede lograr la reversión de la anticoagulación con Cavamed discontinuando el tratamiento con dicho fármaco y, si es necesario, administrando vitamina K1 por vía oral o parenteral. El uso de vitamina K1 reduce la respuesta a la posterior terapia con Cavamed, y los pacientes pueden volver al estado trombótico previo al tratamiento luego de la rápida reversión de un INR prolongado. La nueva administración de Cavamed revierte el efecto de la vitamina K, y se puede lograr nuevamente un INR terapéutico mediante un cuidadoso ajuste de la dosis. Si se indica una rápida reanticoagulación, 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 Cavamed 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 Cavamed.

PRESENTACIÓN

Cavamed se presenta en un envase que contiene 30 comprimidos de 5 mg.