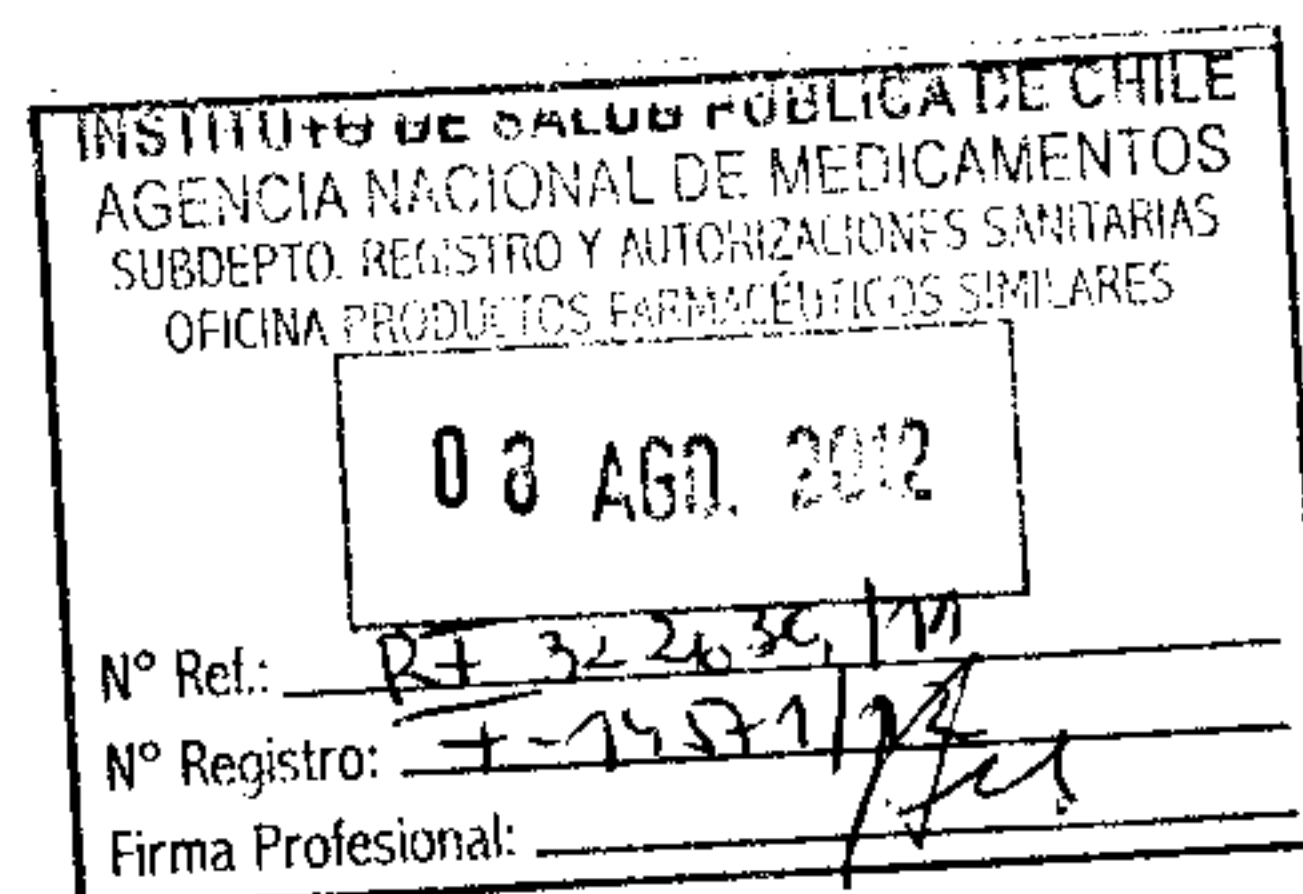
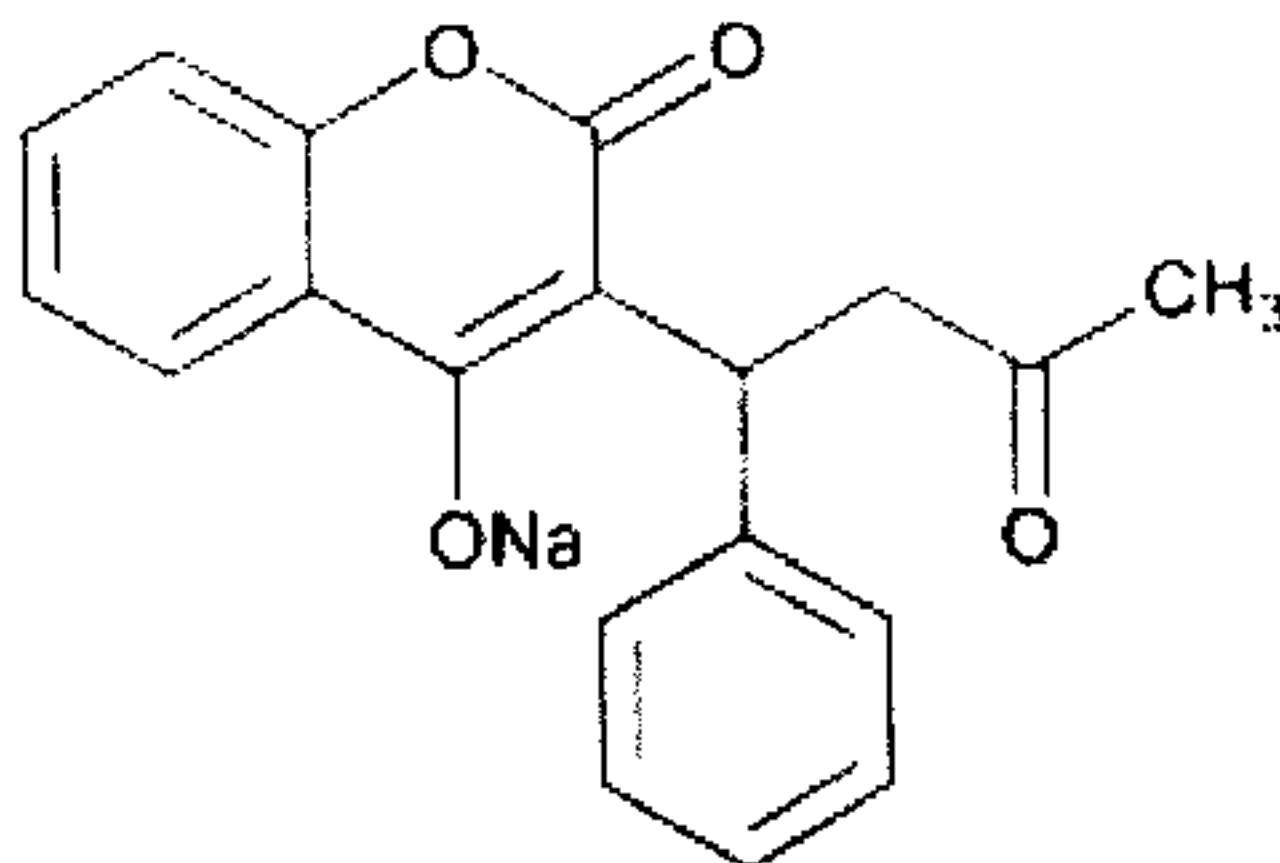


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg****GLUCAMON^{MR}****CAVAMED****COMPRIMIDOS 5 mg****WARFARINA SODICA****Comprimidos 2,5 mg y 5 mg****COMPOSICION:**

Cada comprimido contiene:

Warfarina sodica 5,0 mg

Excipientes c.s.:

ESTRUCTURA QUÍMICA:**FORMULA MOLECULAR DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

Nombre químico: 2H-1-Benzopyran-2-one, 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-, sodium salt. 3-(α -Acetonylbenzyl)-4-hydroxycoumarin sodium salt

PESO MOLECULAR: 330.31 g/mol**FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos**CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:** Anticoagulante oral

INDICACIONES: 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Farmacodinamia

Es un anticoagulante de la familia de las cumarinas. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis hepática de factores activos de la coagulación II, VII, IX y X, y la proteína anticoagulante C y su cofactor proteína S, mediante la inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K. Debido a que la vida media de estos factores es distinta, tras la administración de warfarina se observa una disminución secuencial de la concentración plasmática de estos en el siguiente orden: Factor VII, Factor IX, Factor X y Factor II, siendo el VII el afectado más rápidamente y el II el menos sensible. El grado de disminución de la actividad de los factores plasmáticos es proporcional a la dosis de warfarina administrada. La acción terapéutica completa no se manifiesta hasta que los factores de coagulación circulantes son eliminados por catabolismo normal, Aunque el tiempo de protrombina (TP) puede prolongarse cuando se depleciona el factor VII (que tiene la vida media más corta), se cree que los efectos antitrombóticos máximos no se logran hasta que los cuatro factores desaparecen. La warfarina no tiene efecto trombolítico directo, aunque puede limitar la extensión de los trombos existentes.

Farmacocinética

Absorción: warfarina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 9 horas.

Distribución: El volumen de distribución de la warfarina se aproxima al espacio albuminar y más del 97% del fármaco total se une a las proteínas, siendo activo solo el fármaco libre.

El efecto terapéutico se manifiesta dentro de las 24 horas, aunque el efecto máximo puede lograrse a los 2 o 3 días después de una dosis, pudiendo mantenerse por 5 días.

Metabolismo: Warfarina es una mezcla racémica, siendo el isómero-S el más potente. Los isómeros -R y -S son metabolizados en el hígado. El isómero-S es metabolizado más rápido que el isómero-R, principalmente por la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450, la cual ha demostrado polimorfismo genético; El metabolismo es principalmente por ceto-reducción a alcoholes de warfarina (R-Warfarina) e hidroxilación (S-warfarina).

Excreción: Los metabolitos con una ligera o nula actividad son excretados en la orina.

CONTRAINDICACIONES

En el embarazo, hemorragias fatales para el feto, hemorragias uterinas. Pacientes con tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas. Úlceras o sangrado gastrointestinal, respiratorio, genitourinario, hemorragia cerebrovascular, aneurisma cerebral, disección de aorta, pericarditis y efusiones pericardicas. Biopsias. Cirugía reciente o programada del SNC, ocular, o cualquier cirugía traumática que requiere grandes superficies abiertas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los riesgos más graves asociados con la terapia anticoagulante con warfarina sódica son hemorragias en cualquier tipo de tejido y órgano y, menos frecuente, necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos. Es necesario

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg

un diagnóstico adecuado para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. La terapia con warfarina debe suspenderse si se sospecha que la warfarina es la causa del desarrollo de la necrosis y debe instaurarse una terapia alternativa. En situaciones de riesgo elevado de hemorragia y predisposición a necrosis, warfarina debe administrarse con precaución. La terapia anticoagulante con warfarina puede aumentar la liberación de émbolos, de placas ateromatosas, incrementando por tanto, el riesgo de complicaciones procedentes de microembolización del colesterol sistémico. Cuando se observe este fenómeno, hay que interrumpir la terapia con warfarina.

Warfarina no debe ser administrada a pacientes con hemorragias. En general no debe ser administrada en pacientes con riesgo de hemorragia, aunque puede ser utilizada bajo un riguroso control; los pacientes en riesgo son aquellos con trastornos hemorrágicos, úlcera péptica, heridas severas (incluido heridas quirúrgicas), trastornos cerebrovasculares, endocarditis bacteriana.

Debe considerarse detener la administración de warfarina unos pocos días antes de procedimientos invasivos y utilizar una terapia antitrombótica alternativa. Insuficiencia hepática grave y renal, así como la hipertensión severa, enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal, traumas que puedan resultar en hemorragias internas, catéteres, deficiencia conocida o sospechada en la respuesta anticoagulante mediada por proteína C (deficiencias hereditarias o adquiridas de la proteína C o su factor, proteína S, se han asociado con necrosis tisular después de la administración de warfarina) son consideradas por algunos como contraindicaciones. El embarazo generalmente es considerado como una contraindicación, especialmente en el primer trimestre y durante los estados avanzados del embarazo. Muchos factores pueden afectar el control anticoagulante con warfarina. Esto incluye el estado de vitamina K, tiroides, función renal, diferencias en la biodisponibilidad entre los productos, factores que afectan la absorción de warfarina, variación genética en el metabolismo de warfarina, interacciones medicamentosas. Variados factores pueden ser responsables de la aparente resistencia a la warfarina como también en un grupo reducido de pacientes existe resistencia de carácter genético. Alteraciones en la dosificación pueden ser guiadas por una monitorización regular de la terapia anticoagulante y el estado clínico.

La determinación periódica del tiempo de protrombina (INR) es esencial. Generalmente es una buena práctica monitorizar la respuesta del paciente con determinaciones adicionales del INR en el periodo inmediatamente después de la salida del hospital, y cuando se empiecen, interrumpan o tomen irregularmente otras medicaciones.

Lactancia: fueron medidas las concentraciones de warfarina en plasma y leche materna en 13 mujeres las cuales recibían de 2 a 12 mg diarios de warfarina. Las concentraciones plasmáticas variaron entre 1,6 a 8,5 μ moles/L pero no fueron detectadas en la leche materna ni en plasma de 7 lactantes los que recibieron leche materna (Límite de detección 0,08 μ moles/L). No se registro efecto anticoagulante en 3 de los lactantes. En otro reporte de 2 mujeres (dosis de warfarina no especificada), no existió evidencia de la droga en la leche materna en una de las madre, y no fue registrado efecto anticoagulante en ninguno de los lactantes. La academia americana de pediatría considera que warfarina es compatible con la lactancia materna.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg

Variación genética: La respuesta de warfarina y las dosis requeridas pueden variar ampliamente entre individuos y entre grupos raciales. Los factores involucrados incluye la edad, indicación para la anticoagulación, dieta, y uso de medicamentos., pero la mayoría de la variabilidad se encuentra relacionada con el polimorfismo genético. Dos genes parecen ser particularmente importantes: el gen para el citocromo P450 isoenzima CYP2C9, la principal enzima participante en el metabolismo de warfarina; y el gen para la vitamina K epóxido reductasa (VKOR), la cual participa en la síntesis de los factores de coagulación y es el principal lugar de acción de warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos. Si bien el polimorfismo en algunos genes puede afectar el requerimiento de dosis, pacientes con variantes alélicas de los dos genes parecen ser particularmente sensibles a la warfarina. La variabilidad en la respuesta inicial puede ser más fuertemente asociado con VKOR. La identificación de los pacientes afectados puede realizarse mediante un test genético el cual es utilizado para guiar las dosis iniciales; también ha sido sugerido un algoritmo de dosificación, aunque requiere de validación. Efectos similares han sido observados en otros cumarínicos , incluido acenocumarol y fenprocumarol.

Degeneración macular:

Perdida de la visión por hemorragia intra-ocular ha sido reportada en pacientes con degeneración macular neovascular senil los cuales recibieron warfarina, se recomienda precaución en este tipo de pacientes.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo: anticoagulantes cumarínicos atraviesan la placenta y no se recomienda su uso durante el embarazo. Se han descrito malformaciones congénitas y otros efectos adversos en el desarrollo fetal, incluyendo hipoplasia nasal grave, condrodisplasia punctata, atrofia óptica, microcefalia y retraso mental y del crecimiento en niños nacidos de madres sometidas a warfarina durante el primer trimestre. Los anticoagulantes orales atraviesan la placenta con riesgo de hemorragia fetal o placentaria cuando se administran semanas antes del parto. Debe informarse a las pacientes para que se pongan en contacto con el médico tan pronto como sospechen que pueden estar embarazadas. A aquellas que se queden embarazadas mientras estén recibiendo esta medicación se les debe informar de los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: Prácticamente no se detecta warfarina en la leche materna, por tanto no son de temer efectos indeseados en el lactante. Los niños alimentados con leche materna tratadas con warfarina no sufren cambios en los tiempos de protrombina.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos:

Interacciones medicamentosas: Los anticoagulantes orales son medicamentos que pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones, de entre las que se describirán las de relevancia clínica. Los mecanismos relacionados con estas interacciones son los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y una disponibilidad reducida de la vitamina K. Es preciso un riguroso control de la coagulación, cuando se administra un medicamento en combinación con un anticoagulante cumarínico o se interrumpe su administración concomitante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg

Inductores enzimáticos: pueden producir inhibición del efecto anticoagulante, por inducción de su metabolismo hepático, cuando se administra conjuntamente con: aminoglutetimida, carbamazepina, fenazona, griseofulvina, barbitúricos (fenobarbital, secobarbital), rifampicina, hypericum perforatum (hierba de San Juan).

Inhibidores enzimáticos: pueden potenciar el efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de su metabolismo hepático, cuando se administra conjuntamente con: alopurinol, analgésicos (dextropropoxifeno, tramadol), antiarrítmicos (amiodarona), antibacterianos (ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, norfloxacino, ofloxacino, perfloxacina, cloranfenicol), antiulcerosos (cimetidina, omeprazol, ranitidina), cisaprida, disulfiram, estatinas (fluvastatina, lovastatina, simvastatina), fluconazol, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, interferon alfa y beta, isoniazida, itraconazol, lornoxicam, metronidazol, saquinavir, tamoxifeno, viloxazina, virus gripales inactivos.

Fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante: ácido etacrínico, ácido nalidíxico, antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, fenilbutanzona, feprazona, ibuprofeno, ketoprofeno, mefenámico, sulindac), benziodarona, bicalutamida, carnitina, gemfibrozilo, hidrato cloral, miconazol, valproico. Hay algún estudio con clorpropamida en el que se ha registrado un aumento de su vida media, con posible potenciación del efecto antidiabético, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.

Disminución de la disponibilidad de vitamina K, con la consiguiente potenciación de la actividad anticoagulante: hormonas tiroideas (levotiroxina), neomicina.

Fármacos que disminuyen la síntesis de factores de coagulación, con la consiguiente potenciación del efecto anticoagulante: danazol, paracetamol, quinidina, quinina, vitamina E (tocoferol).

Otros mecanismos:

- Alcohol etílico: hay algún estudio en el que se ha registrado alteración de la respuesta al anticoagulante, especialmente a grandes dosis de alcohol o en pacientes con alguna alteración hepática, por disminución de los factores de coagulación y/o inducción del metabolismo hepático.
- Anticonceptivos orales: pueden producir disminución del efecto anticoagulante aunque en otros se ha potenciado este efecto. Esto parece ser debido al balance entre diversos efectos del componente estrogénico de los anticonceptivos, pudiendo predominar su efecto procoagulante mediante un aumento de la síntesis de factores de coagulación, o su efecto anticoagulante por inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante.
- Ascórbico, ácido: altas dosis de ácido ascórbico (2 g/día o más) pueden disminuir la absorción del anticoagulante, con posible inhibición de su efecto, por probable producción de diarrea.
- Benzbromarona: puede potenciar la acción y/o toxicidad del anticoagulante. No se conoce el mecanismo.
- Cefalosporinas (cefamandol): puede potenciar el efecto anticoagulante con riesgo de hemorragia, con acción antivitaminica K
- Clofibrato: puede potenciar el efecto anticoagulante. Hay varios mecanismos como disminución de la disponibilidad de vitamina K, desplazamiento del anticoagulante de su unión a proteínas plasmáticas o inhibición de su metabolismo hepático.
- Disopiramida: puede haber una posible inhibición o potenciación de la acción anticoagulante, por acción de la disopiramida.
- Diuréticos (clortalidona, espironolactona): puede producir reducción del tiempo de protrombina, por posible hemoconcentración de los factores de coagulación, debido al efecto diurético.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg

- Estanozolol: puede potenciar el efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia, por posible aumento de factores de coagulación y disminución de la disponibilidad de vitamina K o aumento de la sensibilidad de los receptores a la acción de los anticoagulantes.
- Fenitoina: puede producir variaciones en los niveles plasmáticos del anticoagulante. Puede existir inducción de su metabolismo hepático, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas e incluso la fenitoina puede alargar tiempo de protrombina en algunos de los pacientes.
- Flutamida: puede aumentar el tiempo de protrombina. Se desconoce el mecanismo.
- Ginseng: puede producir una posible inhibición del efecto anticoagulante. Se desconoce el mecanismo.
- Piracetam: puede producir potenciación del efecto anticoagulante, con presencia de hemorragia. Se desconoce el mecanismo.
- Propranolol: puede producir aumento de los niveles plasmáticos de warfarina, con posible potenciación de su efecto. No se conoce el mecanismo.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina): puede producir disminución de los niveles del anticoagulante y riesgo de hemorragias. Existen dos mecanismos opuestos: inhibición de la absorción de warfarina y disminución de la disponibilidad de vitamina K.
- Salicilatos (ácido acetilsalicílico, diflunisal): pueden producir una posible potenciación del efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia.
- Sucralfato: puede producir una posible inhibición del efecto por reducción de la absorción del anticoagulante, al alcalinizarse el tracto intestinal.
- Sulfametoxazol, puede producir un aumento del tiempo de protrombina, con riesgo de hemorragia, por posible alteración del receptor de warfarina, aumentado su sensibilidad.
- Tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina): puede potenciar el efecto anticoagulante, con riesgo de hemorragia, por adición de sus efectos hipotrombinémicos.
- Vitamina K (fitomenadiona, menadiona): puede inhibir el efecto anticoagulante, por antagonismo de sus acciones sobre la síntesis de los factores de coagulación.

Interacciones nutricionales:

Alimentos ricos en vitamina K (cereales, brócoli, col, zanahorias, vísceras de ave, etc.).

REACCIONES ADVERSAS:

Hemorragias en cualquier tejido u órgano: según el lugar donde ocurran los síntomas observados, por ejemplo parálisis, dolor de cabeza, precordialgias, articulaciones.

Sangrado: puede desenmascarar lesiones no evidenciadas previamente, como las úlceras gastrointestinales.

Necrosis de piel y otros tejidos. Raramente alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náuseas, síndrome de los dedos del pie, purpura, daño hepático colestásico, reacciones de hipersensibilidad. Muy raramente, priapismo.

POSOLOGÍA:

Debe ser individualizada. Los efectos pueden seguirse midiendo el tiempo de protrombina en una etapa. La dosis inicial recomendada es de 2 a 5 mg/día. La dosis de mantenimiento suele variar entre 2 y 10 mg/día. El tratamiento debe continuarse mientras exista riesgo de trombosis o embolismo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAVAMED COMPRIMIDOS 5 mg

SOBREDOSIFICACIÓN:

El seguimiento biológico de una sobredosificación sin repercusión clínica necesita una reducción posológica adecuada y un control constante.

Los pasos a seguir son los siguientes, según haya o no complicaciones hemorrágicas: En caso de sobredosificación con INR y en ausencia de hemorragia: interrumpir temporalmente el anticoagulante y reiniciar la terapia con una dosis menor, en función del INR.

En caso de sobredosificación con INR y en ausencia de hemorragia grave: administrar 0.5 mg de vitamina K1 inyectable en perfusión continua de 20 a 30 minutos. Aumentar la posología a 1 mg si el INR é 10.

En caso de sobredosificación con hemorragia grave: administrar 10 a 20 mg de vitamina K1 inyectable en perfusión lenta continua de 1 hora, junto con una transfusión de plasma reciente congelado o sangre completa o un complejo comercial de Factor IX.

PRESENTACION:

Envase con XX comprimidos recubiertos que contiene 5,0 mg de Warfarina sódica.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar ~~Almacenar~~ a no más de 30°C.

Protégase de la luz.

Mantenga fuera del alcance de los niños.

Reg. ISP N°-

Logo Royal Pharma.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

