



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


APIXABANA

«INRa ondo kontrolatuta badago, jarraitu azenokumarolarekin»

Merkataritza-izena eta aurkezpenak:

▼ **ELIQUIS®** (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG)

5 mg, 60 konprimitu (90,86 €)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientiak:

Laktosa

Sendagaiak emateko baldintzak:

Medikuaren errezeta. Ikuskaritzaren oniritzia

Baimentze-prozedura:

Prozedura zentralizatu

Merkaturatze-data:

2013ko ekaina

Ebaluazio-data:

2013ko azaroa

Apixabana ahotik hartzeko antikoagulatzaile bat da, eta berriki baimenduta dago fibrilazio aurikular ez-balbularra duten paziente helduetan iktusa eta enbolia sistemikoa prebenitzeko, arrisku-faktore bat edo gehiago izanez gero.

ARISTOTLE saiakuntza klinikoan, apixabanak eraginkortasun handiagoa erakutsi zuen warfarinak baino iktusaren edo enbolia sistemikoaren aldagai nagusi konposatuan: %1,27/urtean apixabanarekin vs %1,60/urtean warfarinarekin (HR=0,79; KT %95: 0,66 eta 0,95 bitartean).

Apixabanak eraginkortasun handiagoa erakutsi zuen warfarinak baino segurtasuneko aldagai nagusian: hemorragia larria (%2,13/urtean apixabana vs %3,09/urtean warfarina (HR=0,69; KT %95: 0,60 eta 0,80 bitartean). Bigarren mailako aldagaien artean, edozer kausagatiko heriotza-indizea txikiagoa izan zen apixabanekin warfarinarekin baino: %3,52/urtean vs %3,94/urtean (HR=0,89; KT %95: 0,80 eta 0,998 bitartean). Hala eta guztiz ere, nagusitasun hori ez zen ikusi warfarinarekin ongi kontrolatuta zeuden pazienteen artean. Ez zen desberdintasun azpimarragarririk izan miokardio-infartuaren indizean apixaban eta warfarinaren artean. Apixabanak askoz burezur barneko hemorragia eta beste lokalizazio batzuetako hemorragia gutxiago eragin zituen warfarinak baino. Ez zen desberdintasun nabarmenik egon hemorragia gastrointestinaletan.

Ez dago konparazio-azterlanik azenokumarol, dabigatran edo ribaroxabanekin.

Dabigatranek eta ribaroxabanek bezalaxe, apixabanek interakzio-aukera gutxiago ere baditu beste sendagai batzuekin eta elikagaiekin, eta ez du aldizkako monitorizazio eta doikuntza posologikoren beharrik; hauek dira haren desabantailak, ordea: ez du antidoto espezifiko bat haren eragina itzultzeko; haren segurtasun-profila ez da behar bezain ezaguna; monitorizaziorik ezak tratamenduaren jarraipenaren gainean izan dezakeen eragina eta kostua.

Apixaban –ribaroxaban eta dabigatran bezalaxe–, egoera zehatz batzuetan, K bitaminaren antagonistentzako (KBA) alternatiba izan daiteke ahotik hartzeko antikoagulatzaile berrien kasu beretan, kasu bakoitza modu individualizatuan hartuta. Egoera zehatz horiek honakoren bat duten pazienteei dagozkie: KBaren hipersentsibilitatea; INRa egoki zaintzerik ez dagoenean; akutua ez den burezur barneko hemorragiaren aurrekariak; burezur barneko hemorragiaren arrisku handia; KBaren bidezko pazienteak, INRaren kontrol egokia izan arren, gertaera tronboenboliko larriak izaten dituztenak, eta, KBaren bidezko pazienteak, tratamendua ondo bete arren INRren kontrol egokirik ez dutenak. KBA baten bidezko tratamendua izan eta INRa ondo kontrolatuta duten pazienteek ez liokete probetxurik aterako terapia aldatu eta apixabana hartzeari.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoleta Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

ONA DA EGOERA KONKRETUETARAKO

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik

Ezin da balioetsi: informazio urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa atara da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko, Nafarroako eta Gaztela eta Leongo MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetaz gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ONARTUTAKO INDIKAZIOA¹

Iktusaren eta enbolismo sistemikoaren prebentzioa fibrilazio aurikular (FA) ez-baskularra duten paziente helduetan, baldin eta arrisku-faktore bat edo gehiago badituzte; hala nola aurreko iktus bat edo atake iskemiko iragankor bat, 75 urte edo gehiago, hipertentsioa, diabetes mellitusa, II klaseko edo maila handiagoko bihotz-gutxiegitasuna (NYHA).

Kontraindikaturak kasu hauetan¹: hemorragia aktibo klinikoki esanguratsua; kuagulopatia eta hemorragia izateko arrisku klinikoki esanguratsua; lotutako hepatopatia; hemorragia izateko arrisku nabarmen handiagoa duen lesioa edo patologia (adibidez, ultzera gastrointestinala lehendikakoa edo oraintsukoak); neoplasma gaiztoak egotea, hemorragia izateko arrisku handiarekin; oraintsuko garuneko edo bizkarrezurreko erasana; oraintsuko garuneko, bizkarrezurreko edo begietako kirurgia; burezur barneko orain-tsuko hemorragia; hestegorriko barizeak, malformazio arteriobenoso, aneurisma baskular edota bizkarrezur edo burezur barneko anomalia baskular handiak izateko susmoa edo ezagutza; tratamendu konkomitantea zatitu gabeko heparinekin, pisu molekular txikiko heparinekin, heparinen eratorriekin, ahotik hartzeko antikoagulatzaileekin, horien tratamenduaren ordez apixabana hartzeko kasuetan eta alderantziz izan ezik, edo heparina zatitu gabeak kateter zentral benoso edo arterial baten iragazkortasunari eusteko ematen direnean izan ezik.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Gomendatutako dosia: 5 mg, 2 aldiz egunean, ahotik. 2,5 mg-ra murriztea, 2 aldiz egunean, ezaugarri hauetako bi gutxienez edukiz gero: adina ≥ 80 urte, gorputzaren pisua ≤ 60 kg edo Kreatinina serikoa $\geq 1,5$ mg/dl.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻¹⁵

ARISTOTLE azterlanak³ apixabana (n=9.120; 2,5-5 mg/eguneko 2 aldiz egunean) eta warfarina (n=9.081; dosia honi doitu: INR 2-3) konparatu zituen FA ez-balbularra duten pazienteetan. Jarratze-mediana 1,8 urtekoa da³. Apixabane nagusitasuna erakutsi zuen warfarinaren aurrean iktus edo enbolismo sistemikoaren agerpenari dagokionez, **aldagai nagusia:** 212 paziente apixabanekin (%1,27/urteko) eta 265 paziente warfarinarekin (%1,60/urteko) (HR=0,79; KT %95: 0,66 eta 0,95 bitartean; p<0,001 ez-gutxiagotasunerako eta p=0,01 nagusitasunarentzat). Iktus hemorragikoko eta iktus iskemikoko edo zalantzaroko tipokoak %49 eta %8 txikiagoak izan ziren apixabanekin. Iktus iskemikoa 149 pazienteetan gertatu zen apixabanekin eta 155etan warfarinarekin, eta iktus hilgarria 42 pazienteetan gertatu zen apixabanekin eta 67tan warfarinarekin³.

Bigarren mailako aldagai dagokienez, edozer kausagatiko heriotzaren indizea txikiagoa izan zen apixabanekin warfarinarekin baino (%3,52/urteko vs %3,94/urteko (HR=0,89; KT %95: 0,80etik 0,99ra; p=0,047). Ez zen desberdintasun azpimarragarririk izan miokardio-infartuaren indizean³.

Emaitzak tarte terapeutikoko denboraren arabera aztertuz gero, apixaban ez zen gehiago izan edozer kausagatiko heriotzetan warfarinarekin INR ongi kontrolatuta zuten pazienteetan².

SEGURTASUNA

Apixabane nagusitasuna erakutsi zuen warfarinaren aurrean **segurtasunaren aldagai nagusian** (hemorragia larria): %2,13/urteko apixabanekin eta %3,09/urteko warfarinarekin (HR=0,69; KT %95: 0,60tik 0,80ra)³.

Apixabanearekin lotutako gertaera hemorragiko larriak askoz gutxiago izan ziren warfarinarekin lotutakoak baino³. Edozer motako hemorragia-indizea urtean %18,1ekoa izan zen apixabanearen taldean, eta urteko %25,8koa warfarinaren taldean².

Apixabane hemorragia larri, burezur barneko hemorragia eta beste lokalizazioetako hemorragia gutxiago eragin zituen warfarinak baino, eta ez dago ezberdintasunik hemorragia gastrointestinalerako dagokienez. Profil hemorragikoko nagusitasun hori ez zen ikusi INRren kontrol ona duten pazienteen azpitaldearen aldean².

Segurtasunaren alderdi horren gaineko epe luzeko datuak beharrezkoak dira, eta EMAk apixabanekin zerikusia duen arrisku-plana zehaztu du².

Egoera berezietan erabiltzea¹

- Giltzurruneko gutxiegitasun larria (ClCr: 15-29 ml/min): dosia murriztea, 2,5 mg-ra, egunean 2 aldiz. Ez da gomendagarria, baldin eta ClCr<15 ml/min edo dialisia badu.
- Gibelesko gutxiegitasun larria: ez da erabiltzea gomendatzen. Arretaz erabili gibelesko gutxiegitasun arina edo ertaina duten kasuetan (Child Pugh A edo B).
- Gibelesko entzimien balio handiak (GOT/GPT >2xLSN) edo bilirrubina osoa $\geq 1,5$ xLSN egonez gero: arretaz erabili. Gibelesko funtzioa monitorizatuta tratamendua hasi aurretik.
- Haurdunaldia: ez da erabiltzea gomendatzen.
- Edoskitzaroa: animaliekin egindako saiakuntzetan apixabana esnean iraitzen dutela egiaztatuta da.

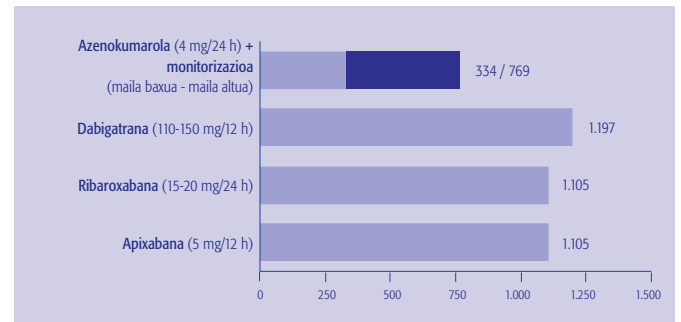
Interakzioak¹

- Ez da gomendatzen CYP3A4-aren eta P-gp-aren inhibitzaile indartsuen bidezko tratamendu sistemikoarekin batera erabiltzea (adibidez, antimikotiko azolikoak edo GIBaren proteasaren inhibitzaileak).
- Kontuz eman CYP3A4-aren eta P-gp-aren induktore indartsuekin

batera (esate baterako, rifampizina, fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala edo hiperikoa).

- Kontuz eman **antiinflamatorio ez esteroideoekin** batera erabiltzean (azido azetilsalizilikoa barne).
- Ez da gomendatzen aldi berean erabiltzea **hemorragia larriekin lotutako sendagaiekin:** agente tronbolitikoak, GPIIb/IIIa hartzaileen antagonistak, tienopiridinak (esate baterako, klopidogrela), dipiridamola, dextranoa eta sulfpirazona.

TRATAMENDUAREN URTEKO KOSTUA (€)



OHARRA:INRren monitorizazioaren kostua EAEn 285-720 € izaten da pazienteko eta urteko.

Bot Plus 2.0, 2013ko abuztua.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

FA duten pazienteek iktusa eta enbolio sistemikoa izateko arriskua dute; ez dutenek baino bost aldiz altuagoa. Ahotik hartzeko antikoagulatzaileak dira iktusari eta enbolioa aurrea hartzeko gehien erabiltzen diren medikamentuak. Tratamendu antikoagulatzailea eman edo ez erabakitzea paziente bakoitzaren arrisku tronboenboliko eta hemorragikoaren balioespena hartzen da kontuan eta arrisku horiek balioesteko tresnarik egokiena CHADS₂ eskala da. Gaur egun CHADS₂ ≥ 2 duten pazienteek antikoagulatzea gomendatzen da. Nolanahi ere, arrisku tronboenboliko txikiagoa duten pazienteetan (CHADS₂ <2), ez dago hainbesteko ziurtasunik aukera terapeutiko egokienari dagokionez¹⁷. KBA bidezko tratamendua, INRari 2,0 eta 3,0 artean utsiz, eraginkorra da paziente horien kasuan, baina estrategia hori hautatuz gero, ezinbestekoa da pazienteak arretaz monitorizatzea.

Apixabane, dabigatran eta ribaroxabane moduan, ez du monitorizazio hori behar. Hala ere, horrekin arazoa da ez dakigula tratamendu terapeutikoa behar bezala betetzen den eta ez dago haren kontrol antitrombotikorik. Halaber, interakzio-aukera txikiagoa bada ere, horrelakorik ere egon liteke¹⁷.

Arrisku ertaina duten pazienteen kasuan, iktus eta enbolio sistemikoen eta edozer kausagatiko heriotzen intzidentzia murriztu du apixabanek; hala, hemorragia larri, burezur barneko hemorragia eta beste lokalizazio batzuetako hemorragia gutxiago sortzen ditu warfarinak baino; halaber, ez dago ezberdintasunik hemorragia gastrointestinalerako dagokienez. Baina profil hemorragikoko nagusitasun hori ez da ikusi INRren kontrol ona duten pazienteen azpitaldean².

Epe luzeko haren segurtasunaren berririk ez dugu. Ez du antidotarik eta ez dago metodo bat horren jarduera antikoagulatzailea monitorizatzen; hori beharrezkoa izan daiteke larrialdiko egoeretan.

Medikamentu eta Produktu Sanitarioen Espainiako Agentziak irizpide eta gomendio orokorrak argitaratu ditu fibrilazio aurikular ez-balbularra¹⁶ duten pazienteetan iktusak eta enbolio sistemikoak prebenitzeko ahotik hartzeko antikoagulatzaile berriak erabiltzeko. Bertan azaltzen da antikoagulatzaile berriekin (ribaroxabana, dabigatrana, apixabana) tratamendua hasi ahal izateko, pazienteak, besteak beste, irizpide hauek bete behar dituela:

1. Fibrilazio aurikular ez-balbularra izatea eta antikoagulatzaileak hartu behar izatea.
2. Antikoagulaziorako kontraindikazio orokorrik ez izatea.
3. Gutxienez, egoera kliniko hauetako batean egotea:
 - a. Azenokumarolarekiko edo warfarinarekiko hipersentsibilitatea edo horiek erabiltzeko kontraindikazio zehatza.
 - b. Burezur barneko hemorragia aurrekariak.
 - c. Iktus iskemikoa, burezur barneko hemorragia izateko arrisku handiarekin.
 - d. KBA bidezko tratamendua duten pazienteak; INRren kontrol egokia izan arren, gertaera tronboenboliko arterial larriak izaten dituztenak.
 - e. KBA bidezko tratamendua duten gaixoak; tratamendua behar bezala betetzen duten arren, INR mailari tarte egokian (2-3) eutsi ezin diotenak. INRren kontrola desegokitzat jotzen da tarte terapeutikoaren baitan dauden balioen %60 baino baxuagoa denean.
 - f. Ohiko INR kontrolak egiteko ezintasuna.

Erreferentzia bibliografiko guztiak APIXABANA FIBRILAZIO AURIKULAR EZ BALBULARRAREN EBALUAZIO TXOSTENean daude, hemen: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



APIXABÁN

«Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol»

Nombre comercial y presentaciones:

▼ **ELIQUIS®** (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG)
 5 mg, 60 comprimidos (90,86 €)

Excipientes declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica y visado de inspección

Procedimiento de autorización: Procedimiento centralizado

Fecha de comercialización: Junio 2013

Fecha de evaluación: Noviembre 2013

Apixabán es un anticoagulante oral autorizado recientemente para la prevención del ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo.

En el ensayo clínico ARISTOTLE, apixabán mostró una eficacia superior a warfarina en la variable principal compuesta de ictus o embolia sistémica: 1,27%/año con apixabán vs 1,60%/año con warfarina (HR=0,79; IC95%: 0,66 a 0,95).

Apixabán se mostró superior a warfarina en la variable principal de seguridad: hemorragia grave (2,13%/año apixabán vs 3,09%/año warfarina (HR=0,69; IC95%: 0,60 a 0,80). Entre las variables secundarias, el índice de muerte por cualquier causa fue inferior con apixabán que con warfarina: 3,52%/año vs 3,94%/año (HR=0,89; IC95%: 0,80 a 0,998). Sin embargo, no se observó esta superioridad en aquellos pacientes que estaban bien controlados con warfarina. No hubo diferencias significativas en el índice de infarto de miocardio entre apixabán y warfarina. Apixabán produjo significativamente menos hemorragias intracraneales y hemorragias en otras localizaciones que warfarina. No hubo diferencias significativas en las hemorragias gastrointestinales.

No se dispone de estudios comparativos frente a acenocumarol, dabigatrán ni rivaroxabán.

Al igual que dabigatrán y rivaroxabán, apixabán tiene menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos y no precisa monitorización y ajuste posológico periódico; sin embargo, sus desventajas son: no disponer de un antídoto específico que revierta su acción, su perfil de seguridad no es suficientemente conocido, la posible influencia de la no monitorización sobre la adherencia al tratamiento y su coste.

Apixabán, al igual que rivaroxabán y dabigatrán, aporta en situaciones concretas, como alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en los mismos casos que los nuevos anticoagulantes orales, considerando cada caso, de forma individualizada. Estas situaciones concretas se refieren a pacientes que presentan: hipersensibilidad a AVK; cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR; antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) no aguda; alto riesgo establecido de HIC; tratados con AVK que sufren episodios tromboembólicos graves a pesar del buen control del INR; y, tratados con AVK en los que no es posible un control adecuado del INR a pesar del buen cumplimiento del tratamiento. Los pacientes en tratamiento con un AVK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio a apixabán.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

**APORTA EN
SITUACIONES
CONCRETAS**

No supone
un avance
terapéutico

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odrizola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón, Navarra y Castilla y León. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como ictus previo o ataque isquémico transitorio, edad superior o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca sintomática de Clase II (NYHA) o mayor.

Contraindicado en¹: sangrado activo clínicamente significativo; hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante; lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor como una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales; tratamiento concomitante con heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, derivados de heparinas, anticoagulantes orales excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de estos a apixabán y viceversa o cuando las heparinas no fraccionadas se administran para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada: 5 mg, 2 veces al día, vía oral. Reducir a 2,5 mg, 2 veces al día, si se dan al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o Cr sérica $\geq 1,5$ mg/dl.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁵

El estudio *ARISTOTLE*³ comparó apixabán (n=9.120; 2,5-5 mg/día 2 veces al día) frente a warfarina (n=9.081; dosis ajustada a INR 2-3) en pacientes con FA no valvular. La mediana de seguimiento fue de 1,8 años³. Apixabán mostró superioridad frente a warfarina en la aparición de ictus o embolismo sistémico, **variable principal:** 212 pacientes con apixabán (1,27%/año) frente a 265 con warfarina (1,60%/año) (HR=0,79; IC95%: 0,66 a 0,95; p<0,001 para no inferioridad y p=0,01 para superioridad). Los índices de ictus hemorrágico y de ictus isquémico o de tipo incierto fueron un 49% y un 8% menor con apixabán. El ictus isquémico ocurrió en 149 pacientes con apixabán y en 155 con warfarina y el ictus mortal ocurrió en 42 pacientes con apixabán y 67 con warfarina³.

Respecto a las **variables secundarias**, el índice de muerte por cualquier causa fue inferior con apixabán que con warfarina: 3,52%/año vs 3,94%/año (HR=0,89; IC95%: 0,80 a 0,99; p=0,047). No hubo diferencias significativas en el índice de infarto de miocardio³.

Al analizar los resultados en función del tiempo en rango terapéutico (TRT), no se encontró la superioridad de apixabán en las muertes por cualquier causa en los pacientes que tenían un buen control del INR con warfarina².

SEGURIDAD

Apixabán se mostró superior a warfarina en la **variable principal de seguridad** (hemorragia grave): 2,13%/año con apixabán frente a 3,09%/año con warfarina (HR=0,69; IC95%: 0,60 a 0,80)³.

Apixabán se asoció con un número de episodios hemorrágicos graves significativamente inferior que warfarina³. El índice de hemorragia de cualquier tipo fue 18,1%/año en el grupo apixabán y 25,8%/año en el de warfarina².

Apixabán produjo menos hemorragias graves, intracraneales y en otras localizaciones que warfarina y sin diferencias en las hemorragias gastrointestinales. Esta superioridad en el perfil hemorrágico no se observó frente al subgrupo de pacientes con buen control de INR².

Son necesarios datos a largo plazo sobre este aspecto de seguridad y la EMA ha establecido un plan de riesgos asociados a apixabán².

Uso en situaciones especiales¹

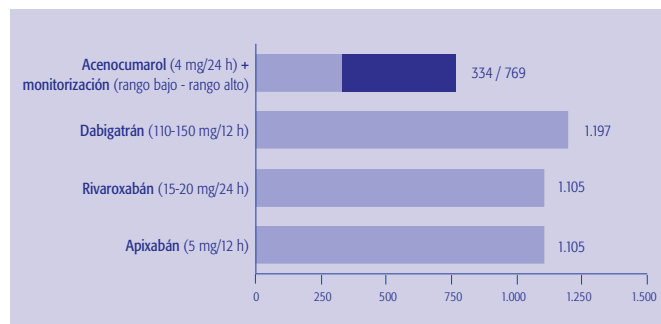
- **Insuficiencia renal grave** (ClCr: 15-29 ml/min): reducir dosis a 2,5 mg, 2 veces al día. No se recomienda si ClCr<15 ml/min o diálisis.
- **Insuficiencia hepática grave:** no se recomienda su uso. Precaución en insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).
- **Valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT >2xLSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ xLSN:** usar con precaución. Monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- **Embarazo:** no se recomienda su uso.
- **Lactancia:** en los ensayos con animales se ha determinado que apixabán se excreta en la leche.

Interacciones¹

- No se recomienda la administración concomitante con tratamiento sistémico con **inhibidores potentes del CYP3A4 y de P-gp** (p.ej., antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa de VIH).
- Precaución en la administración concomitante con **inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp** (p.ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico).

- Precaución con la administración conjunta con AINE (incluyendo AAS).
- No se recomienda el uso concomitante con **medicamentos asociados con sangrados graves:** agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p.ej., clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfpirazona.

COSTE TRATAMIENTO (€/AÑO)



NOTA: la monitorización del INR oscila entre 285-720 €/paciente/año en la CAPV.

Bot Plus 2.0, agosto 2013.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en cinco veces al de la población general. Para la prevención del ictus y la embolia, los anticoagulantes orales son los medicamentos más utilizados. La indicación del tratamiento anticoagulante se basa en la valoración del riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, siendo el instrumento más recomendado la escala CHADS₂. Actualmente se recomienda anticoagular a aquellos pacientes con CHADS₂ ≥ 2 . Sin embargo, en pacientes con riesgo tromboembólico inferior (CHADS₂ <2), existe menor certidumbre en cuanto a la opción terapéutica más adecuada¹⁷. El tratamiento con AVK manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0 ha demostrado ser efectivo en estos pacientes, pero esta estrategia requiere una monitorización cuidadosa.

Apixabán, al igual que dabigatrán y rivaroxabán, no necesita esta monitorización. Sin embargo, esta ventaja tiene como contrapartida el desconocimiento del cumplimiento terapéutico y del control antitrombótico del tratamiento. Por otra parte, aunque la probabilidad de interacciones es menor, no está libre de ellas¹⁷.

Apixabán, en pacientes con riesgo moderado, ha reducido la incidencia de ictus y embolias sistémicas y muertes por cualquier causa, produciendo menos hemorragias graves, hemorragias intracraneales, y hemorragias en otras localizaciones que warfarina y sin diferencias en las hemorragias gastrointestinales. Aunque esta superioridad en el perfil hemorrágico no se ha observado en el subgrupo de pacientes con buen control de INR².

Se desconoce su seguridad a largo plazo. No dispone de antídoto y no existe método para monitorizar su actividad anticoagulante, lo que podría ser necesario en situaciones de emergencia.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado los criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular en los que recomienda que para iniciar tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) el paciente debe cumplir todos los criterios siguientes¹⁶:

1. Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.
2. Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.
3. Presencia de al menos una de las siguientes situaciones clínicas:
 - a. Hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.
 - b. Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC).
 - c. Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de HIC.
 - d. Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
 - e. Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%.
 - f. Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE APIXABÁN EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>