

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

REMFI-Nº14 (Apixabán. Fibrilación auricular no valvular con cardioversión eléctrica)

Los resúmenes REMFI son documentos de consulta cuando no existan alternativas farmacoterapéuticas comercializadas o autorizadas que sean apropiadas para tratar a un paciente individual para una cierta indicación.

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones, y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

Se han revisado críticamente las fortalezas y debilidades de la evidencia más relevante publicada hasta la fecha de elaboración del documento, pero este documento **NO ES UNA GUIA, ni se debe de considerar como unas recomendaciones válidas para su uso en la práctica clínica habitual.**

Son recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

INTRODUCCIÓN /PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

Proporcionar información sobre la utilización de Apixabán en la fibrilación auricular no valvular con cardioversión eléctrica con la finalidad de tomar decisiones y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE APIXABÁN

APIXABÁN: Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores directos del factor XA (código ATC: B01AF)	
Presentaciones	APIXABÁN 2,5 mg comprimidos APIXABAN 5 mg comprimidos
Acción	Inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Apixaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.
Indicaciones autorizadas en España	Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programada en ambos casos. Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: – ictus, ataque isquémico transitorio previo. – insuficiencia cardíaca sintomática de clase II (NYHA) o mayor. – edad mayor o igual a 75 años. – diabetes mellitus o hipertensión. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

	pacientes adultos (indicación no incluida en la prestación del Sistema Nacional de Salud).
Farmacocinética	Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. La excreción renal supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total.
Ajuste de dosis	La dosis recomendada en la nueva indicación es de 5 mg cada 12 horas, pudiendo considerarse individualmente la dosis de 2,5 mg/12 horas en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 15- 29 ml/min. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15- 29 ml/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. No se recomienda la utilización del fármaco cuando el aclaramiento es inferior a 15 ml/min.
Contraindicaciones	Sangrado activo, clínicamente significativo. Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante
Precauciones	Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la función hepática. De igual forma, antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la función renal calculando el ClCr (se debe utilizar con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia.
Efectos secundarios	Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.
Interacciones	Antimicóticos azólicos (ej: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (ej: ritonavir), diltiazem, naproxeno, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, enoxaparina.
Teratogenicidad	Datos disponibles limitados.

3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Respecto a la prescripción del tratamiento con apixabán, desde el 1 de agosto de 2013 todas sus presentaciones están sometidas al visado por parte de la Inspección médica con objeto de garantizar el uso racional de este medicamento y según lo dispuesto en el real decreto 618/2007. En cuanto a la indicación autorizada "Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: - Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos - Insuficiencia cardíaca sintomática mayor o igual a Clase 2 escala (NYHA)- Edad mayor o igual a 75 años - Diabetes mellitus - Hipertensión" en la actualidad viene regulada por las Instrucciones 2/2015 sobre prescripción y visado de inspección sanitaria previo a la

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

dispensación en oficina de farmacia de los anticoagulantes orales dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

4.- PROBLEMA DE SALUD

La fibrilación auricular es una de las arritmias más frecuentes en las consultas médicas y para su manejo, las guías de práctica clínica, recomiendan revertir al paciente a ritmo sinusal, especialmente en sujetos que están sintomáticos por la arritmia o en pacientes jóvenes.

La cardioversión a ritmo sinusal puede ser farmacológica (empleando fármacos antiarrítmicos) o eléctrica y la complicación más frecuente de ambos procedimientos es la embolia (periférica o ictus).

Para evitar esta complicación se recomienda administrar al paciente tratamiento anticoagulante, sobre todo en dos casos:

- 1.- En el caso en que el paciente lleve más de 48 horas con síntomas de arritmia.
- 2.- Cuando el paciente desconoce desde cuando sufre episodios arrítmicos.

Se diferencian las siguientes opciones de cardioversión eléctrica:

- a) Cardioversión precoz (inminente): Anticoagulación entre el día 1 y 5 antes de la cardioversión. Ésta conlleva la realización de ecocardiografía transesofágica (ETE) en los casos en que el paciente lleve más de 48h o desconoce la duración de la arritmia o cuando el protocolo del centro así lo aconseje.
- b) Cardioversión diferida o programada: Anticoagulación 3 semanas antes de la cardioversión. No conlleva obligatoriamente la realización de ETE previa a la cardioversión eléctrica.

La escala recientemente propuesta para evaluación de riesgo tromboembólico es la CHA₂DS₂-VASc que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS₂ < 2.

Está aceptado que los pacientes con CHA₂DS₂-VASc de 0-1, según las guías actuales, no requieren anticoagulación de forma indefinida una vez realizada la cardioversión. Los pacientes con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 requieren anticoagulación indefinida.

5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

En el estudio ARISTOTLE se incluyeron 18.201 pacientes con fibrilación auricular no valvular y se comparó la eficacia a la hora de prevenir ictus del tratamiento anticoagulante convencional con warfarina frente al tratamiento con Apixabán, 5 mg /12 horas (2,5mg/12 horas en pacientes con >80 años de edad, peso <60 kg o creatinina >1.5 mg/dl). El diseño del protocolo permitía la realización de cardioversión eléctrica.

Los resultados del estudio han sido ampliamente divulgados, el tratamiento con Apixabán fue tan seguro como la warfarina a la hora de prevenir las posibles embolias asociadas a la cardioversión.

Estos datos no nacen de un estudio bien diseñado con el fin específico de valorar la eficacia del Apixabán en la cardioversión eléctrica, sino de un subestudio de otro gran ensayo realizado con otra finalidad.

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

En un subestudio del ensayo ARISTOTLE se ha demostrado que Warfarina y Apixabán son igual de eficaces y seguros en la prevención del episodio embólico pericardioversión en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Este subestudio analizó los datos de 743 cardioversiones que se llevaron a cabo en 540 pacientes que estaban incluidos en el ensayo ARISTOTLE. Los pacientes podían recibir tratamiento con Apixabán 5 mg cada 12 horas (2,5 mg cada 12 horas si CICr entre 15-29 mL/min) o warfarina con INR entre 2 y 3 desde al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión y, como ya adelantaba, la anticoagulación con cualquiera de las dosis con Apixabán era igual de eficaz que la warfarina en evitar el desarrollo de ictus provocado por la cardioversión.

En la actualización de la guía de la European Heart Rhythm Association en el uso de nuevos antiacoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular, se muestra una propuesta del diagrama de cambio de unos anticoagulantes a otros (ANEXO II).

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La prescripción de este medicamento se ajustará a un subgrupo de pacientes que cumplan todas las condiciones siguientes:

- 1.- Paciente con fibrilación auricular con una duración de la arritmia de más de 48 horas y/o de duración no precisada que van a ser sometidos a cardioversión eléctrica.
- 2.- Pacientes con FANV (se descarta la presencia de valvulopatía)
- 3.- Pacientes con escala de riesgo tromboembólico CHA₂DS₂-VASc: 0-1
- 4.- Pacientes con aclaramiento de creatinina establecido según ficha técnica y sin contraindicación a este fármaco

Esta opción farmacológica puede que acorte el tiempo entre el inicio de la arritmia y la cardioversión eléctrica por obtener anticoagulación en rango de forma más rápida que con los AVK.

La prescripción de Apixabán para la indicación de fibrilación auricular no valvular con cardioversión eléctrica en los centros sanitarios de la Conselleria de Sanidad deberá realizarse por un facultativo especialista que indica la cardioversión según circuito establecido en el Departamento de Salud asociando al diagnóstico CIE9 correspondiente (CIE9 asociado en Abucasis: 99.61-Cardioversión).

Los Departamentos de Salud deberán remitir el circuito establecido para el procedimiento de cardioversión eléctrica, incluyendo quien realiza la indicación o continuación de la prescripción, al Comité de Posicionamiento Terapéutico – anticoagulantes, adscrito a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, para su conocimiento. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirán además, estos protocolos a las secciones de inspección correspondientes para su utilización en la gestión del visado de inspección.

Será necesario indicar la fecha de la realización de la cardioversión en el momento de la solicitud del visado de inspección (campo "observaciones").

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

2.- POSOLOGÍA

La dosis recomendada en la nueva indicación es de 5 mg cada 12 horas, pudiendo considerarse individualmente la dosis de 2,5 mg/12 horas en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 15- 29 ml/min.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15- 29 ml/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

No se recomienda la utilización del fármaco cuando el aclaramiento es inferior a 15 ml/min.

3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

Duración:

El tratamiento se iniciará 21 días antes de la fecha de la cardioversión y se continuará 1 mes después de realizada la misma. No obstante, en el sistema de información se permitirá hasta un periodo máximo de 90 días en total, con el fin de evitar suspensiones no deseadas de tratamiento anticoagulante

Continuación y retirada:

Tras este tiempo, los pacientes presumiblemente por su escala CHA₂DS₂-VASc no precisarán anticoagulación de forma indefinida, no obstante, el paciente deberá de ser reevaluado por el facultativo.

Si precisara continuar anticoagulado, transcurrido el mes posterior a la cardioversión debe de ser evaluado de nuevo y anticoagular según las instrucciones previas de la Conselleria de Sanitat con antagonistas de la vitamina K de elección o nuevos anticoagulantes si cumple las indicaciones de visado, sin que la aprobación de Apixabán como anticoagulante para la cardioversión implique su posterior mantenimiento.

4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

La prescripción deberá realizarse por un facultativo especialista que establece la indicación de la cardioversión eléctrica según circuito establecido en el Departamento de Salud con el código CIE9 asociado en Abucasis: 99.61-Cardioversión.

La prescripción de este medicamento se ajustará al subgrupo de pacientes que cumpla las condiciones anteriormente definidas.

Será necesario indicar la fecha de la realización de la cardioversión en el momento de la solicitud del visado de inspección (campo "observaciones").

La duración del tratamiento no deberá exceder los 90 días. En caso de precisar continuar con la anticoagulación posteriormente al procedimiento de cardioversión eléctrica se deberá realizar una nueva solicitud de visado en base a las instrucciones vigentes de la Conselleria de Sanitat, teniendo en cuenta que la aprobación de Apixabán como anticoagulante para la cardioversión no implica su posterior mantenimiento.

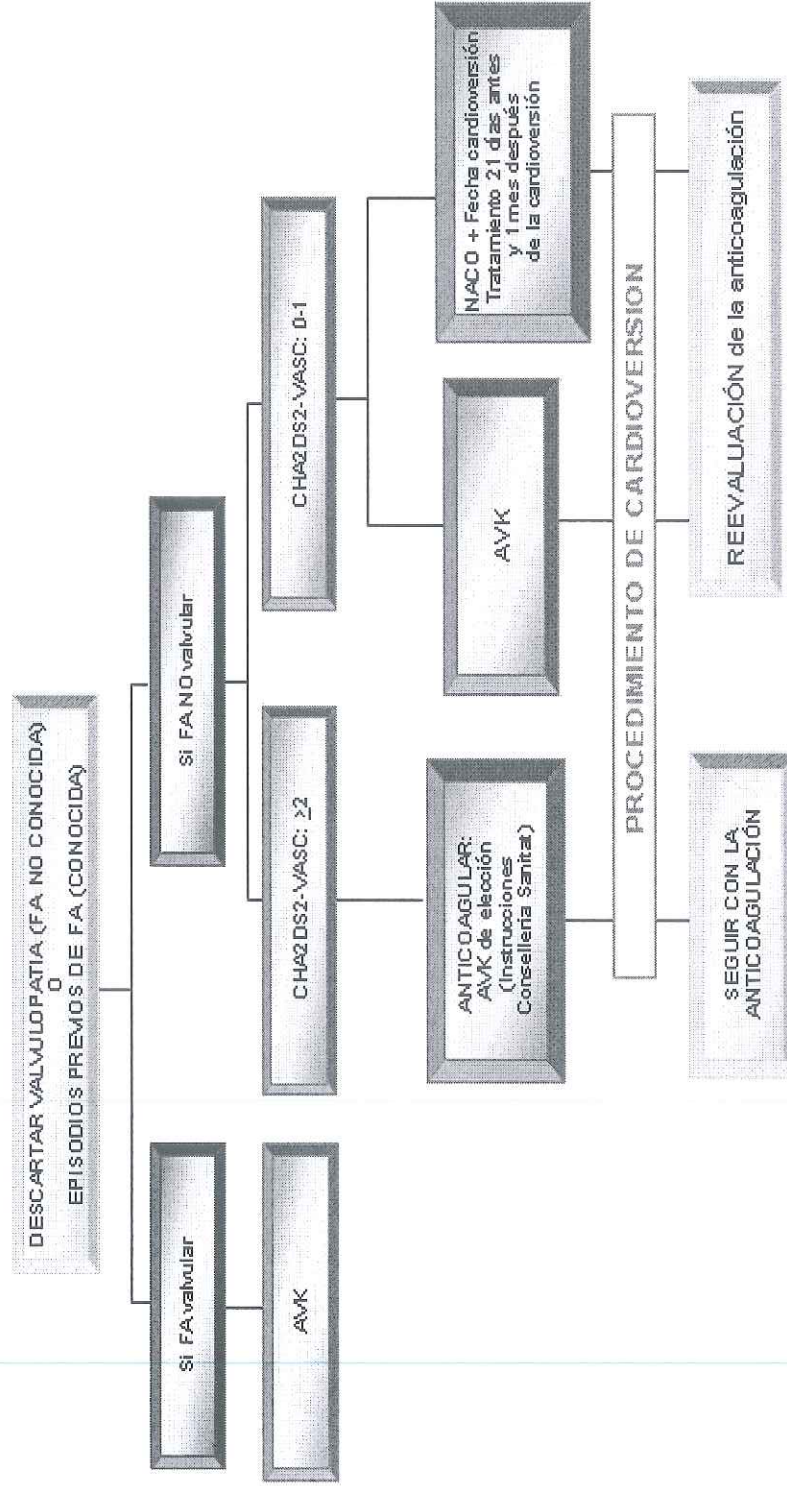
Aprobación CAUME 25/01/2016

Direcció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The TaskForce for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. EurHeart J 2010.
2. Flaker G, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients following cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 8. [Epub ahead of print] <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1765172>
3. Granger CB et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21870978>
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. EP Europace 2013;15:625-651.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625942>
5. Antonio Culebras, Steven R. Messé, Seemant Chaturvedi, et al. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82:716-724.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014;129
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45
8. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks y Paulus Kirchhof. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Rev Esp Cardiol. 2013;66(1):54.e1-e24
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular Heart disease: a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129:521-c643.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm A, Kirchhof P. 2015 EHRA Practical Guide. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

ANEXO I: ESQUEMA DECISIÓN TERAPÉUTICA – CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA



ANEXO II

DIAGRAMA DE CAMBIO DE ANTICOAGULANTES DE LA GUÍA DE LA EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION EN EL USO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR (FANV)

