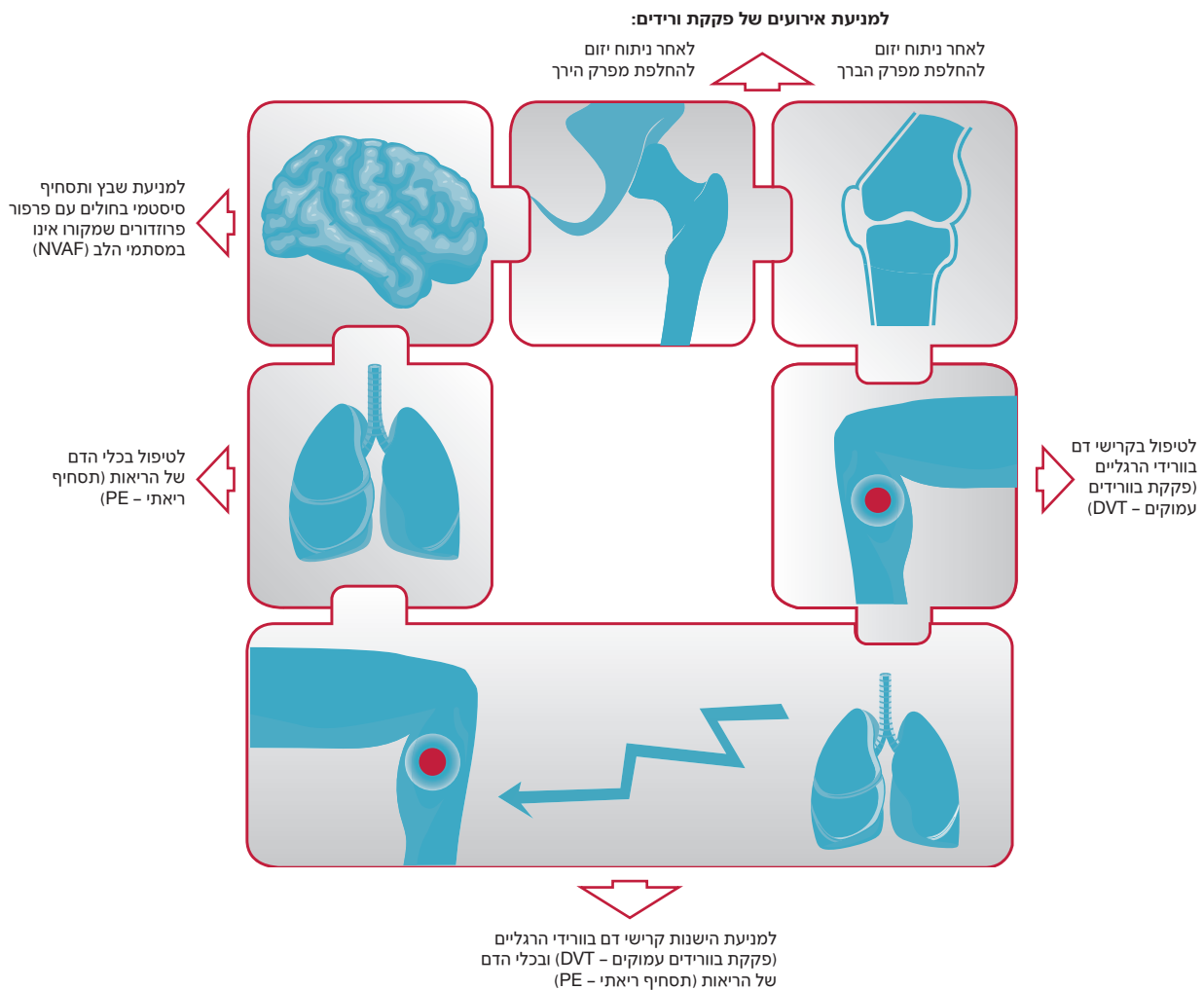


אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג

אפיקסבן תרו 5 מ"ג

apixaban 2.5 mg / apixaban 5 mg

כל מה שחשוב לדעת



a SUN PHARMA company



תוכן העניינים

2 1. מדריך לרופא

2 2. כרטיס מידע בטיחותי למטופל

3. קביעת מינון

קביעת מינון למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שמקורו איננו במסתמי הלב (NVAF), ולפחות גורם סיכון אחד, כגון שבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA) קודם; גיל 75 ומעלה; יתר לחץ דם; סוכרת; אי-ספיקת לב סימפטומטית (דרגת II NYHA ומעלה)¹

2 מינון מומלץ

2 הפחתת המינון

3 מנה שהוחמצה

מטופלים עם פגיעה כלייתית

מטופלים עם פגיעה כבדית

4 מטופלים שעוברים היפוך חשמלי

קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE),

4 ולמניעת הישנות של DVT ו-PE במבוגרים¹

4 מינונים מומלצים

6 מנה שהוחמצה

מטופלים עם פגיעה כלייתית

מטופלים עם פגיעה כבדית

מטופלים הסובלים מתסחיף ריאתי ולא יציבים המודינמית או מטופלים הזקוקים

6 להמסת קריש דם (תרומבוליזה) או לניתוח הסרת תסחיף ריאתי (אמבולקטומיה)

6 מטופלים עם סרטן פעיל

קביעת מינון למניעת אירועים של פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בקרב

7 מטופלים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק הברך או הירך

7 מינונים מומלצים

7 מנה שהוחמצה

מטופלים עם פגיעה כלייתית

מטופלים עם פגיעה כבדית

8 החלפה לטיפול עם אפיקסבן תרו או מטיפול באפיקסבן תרו לטיפול אחר¹

8 אוכלוסיות העלולות להימצא בסיכון מוגבר לדימום¹

12 ניתוחים והליכים פולשניים^{1,2}

12 הפסקה זמנית¹

12 הרדמה או ניקור ספינלי/אפידורלי¹

12 טיפול במינון יתר ובדימום¹

13 שימוש בבדיקות קרישה¹

14 שימוש בבדיקות קרישה¹

15 4. מקורות

15 5. דיווח תופעות לוואי



מדריך לרופא

1

החומר העיוני מובא כאן כדי למזער ככל הניתן את הסיכון לדימום הכרוך בשימוש באפיקסבן תרו, וכדי להנחות את אנשי מקצועות הבריאות בניהול סיכון זה. מדריך זה אינו מהווה תחליף לעלון לרופא של אפיקסבן. למידע המלא על רישום התרופה, נא לעיין בעלון לרופא העדכני המופיע באתר משרד הבריאות.

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

2

חובה ליידע כל מטופל שמקבל מרשם לאפיקסבן תרו שקיים באריזה כרטיס מידע בטיחותי למטופל. יש להסביר למטופל את החשיבות ואת ההשלכות של טיפול נוגד קרישה. על נותן המרשם לשוחח עם המטופלים או המטפלים שלהם במיוחד על החשיבות של היענות לטיפול, הסימנים והתסמינים של דימום, ובאילו מקרים יש לפנות לטיפול של גורם רפואי. כרטיס המידע הבטיחותי למטופל מספק מידע לאנשי מקצועות הבריאות על הטיפול נוגד הקרישה, ומכיל פרטי קשר חשובים למקרי חירום. יש להנחות מטופלים או את המטפלים שלהם לשאת את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל בכל עת ולהציג אותו לכל גורם רפואי המעורב בטיפולם. כמו כן, יש להזכיר להם שאם הם נזקקים לניתוח או להליך פולשני, עליהם ליידע גורמים רפואיים המעורבים בטיפולם שהם נוטלים אפיקסבן תרו.

קביעת מינון

3

קביעת מינון למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שמקורו איננו במסתמי הלב (NVAF), ולפחות גורם סיכון אחד, כגון שבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA) קודם; גיל 75 ומעלה; יתר לחץ דם; סוכרת; אי-ספיקת לב סימפטומטית (דרגת II NYHA ומעלה)¹

מינון מומלץ

המינון המומלץ של אפיקסבן תרו הוא 5 מ"ג פעמיים ביום בנטילה דרך הפה עם מים ועם או בלי מזון. יש להמשיך את הטיפול לטווח הארוך (איור 1).

איור 1



5

אפיקסבן תרו 5 מ"ג

5

אפיקסבן תרו 5 מ"ג

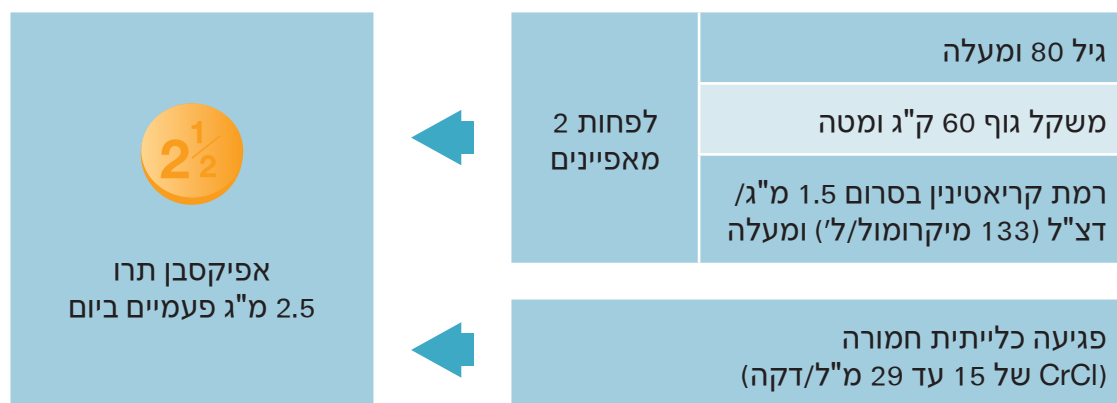
עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אפיקסבן תרו וליצור תרחיף במים, במים עם 5% גלוקוז במים (G5W) או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מייד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אפיקסבן תרו וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מידי דרך צינור הזנה אפי-קיבתי (זונדה). טבליות אפיקסבן תרו מרוסקות יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות.

הפחתת המינון

המינון המומלץ של אפיקסבן תרו הוא 2.5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום בקרב מטופלים עם NVAF ולפחות שניים מהמאפיינים הבאים: גיל 80 ומעלה, משקל גוף 60 ק"ג ומטה או רמת קריאטינין בסרום של 1.5 מ"ג/דצ"ל (133 מיקרומול/ל') ומעלה (איור 2).

למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם NVAF ופגיעה כלייתית חמורה (פינוי קריאטינין [CrCl] של 15 עד 29 מ"ל/דקה), יש לתת את המינון הנמוך של אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום (איור 2).

איור 2: קריטריונים למינון של אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום



מנה שהוחמצה

יש ליטול מנה שהוחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי-ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	הפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	5 מ"ג פעמיים ביום. אין צורך בהתאמת מינון, אלא אם המטופל עומד בקריטריונים להפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום על בסיס הגיל, משקל הגוף ו/או רמת הקריאטינין בסרום (עיין בסעיף "הפחתת המינון")

פגיעה כבדית	
התוויית נגד	מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום
לא מומלץ	פגיעה כבדית חמורה
יש לנקוט משנה זהירות. אין צורך בהתאמת מינון	פגיעה כבדית קלה או מתונה [צ'יילד-פיו (Child Pugh) דרגה A או B]

בטרם התחלת הטיפול עם אפיקסבן תרו יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עליה ברמות אנזימי הכבד אלנין אמינוטרנספראז (ALT)/אספרטט אמינוטרנספראז (AST) מעל פי 2 מהגבול העליון של הנורמה (ULN) או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באפיקסבן תרו בקרב אוכלוסייה זו.

מטופלים שעוברים צריבה בצנתור

ניתן להמשיך טיפול באפיקסבן תרו במטופלים שעוברים צריבה בצנתור עקב פרפור פרזודורים.

מטופלים שעוברים היפוך חשמלי

ניתן להתחיל טיפול עם אפיקסבן תרו או להמשיך בטיפול בקרב מטופלים עם NVAf שעשויים להזדקק להיפוך חשמלי.

עבור מטופלים שלא טופלו קודם בנוגדי קרישה, יש לשקול שימוש באמצעי דימות [למשל, אקו לב (אקוקרדיוגרפיה) דרך הוושט (TEE) או סריקת טומוגרפיה ממוחשבת (CT)] כדי לשלול קריש דם בעלייה השמאלית לפני היפוך חשמלי, בהתאם לקווי המנחה הרפואיים המקובלים. עבור מטופלים שאצלם זוהה בעבר קריש דם בלב, יש לפעול על פי קווי המנחה הרפואיים המקובלים בטרם ביצוע היפוך חשמלי.

משטר מינון	האם המטופל מתאים להפחתת מינון?	מצב המטופל
5 מ"ג פעמיים ביום למשך 2.5 ימים לפחות (5 מנות בודדות) לפני ההיפוך החשמלי	לא	התחלת הטיפול באמצעות אפיקסבן תרו
2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 2.5 ימים לפחות (5 מנות בודדות) לפני ההיפוך החשמלי	כן	
מנת העמסה של 10 מ"ג שעתיים לפחות לפני ההיפוך החשמלי, ולאחר מכן 5 מ"ג פעמיים ביום	לא	אין מספיק זמן לפני ההיפוך החשמלי* כדי לאפשר את השלמת המשטר הצפוי של 5 מנות בודדות של אפיקסבן תרו פעמיים ביום במשך 2.5 ימים
מנת העמסה של 5 מ"ג, שעתיים לפחות לפני ההיפוך החשמלי, ולאחר מכן 2.5 מ"ג פעמיים ביום	כן	

* על הרופאים לשקול בדיקה לאיתור קריש דם חדרי לפני ההיפוך החשמלי.

עבור כל מטופל שעובר היפוך חשמלי, יש לנסות לאמת לפני ההיפוך כי המטופל נטל אפיקסבן בהתאם להנחיות. בעת קבלת החלטות בנוגע להתחלת הטיפול ומשכו, יש לקחת בחשבון את ההמלצות הרשמיות של קווי המנחה המקובלים לטיפול נוגד קרישה בקרב מטופלים שעוברים היפוך חשמלי.

קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE), ולמניעת הישנות של DVT ו-PE במבוגרים¹

מינונים מומלצים

המינון המומלץ של אפיקסבן תרו לטיפול ב-DVT חריף ולטיפול ב-PE הוא 10 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום למשך 7 הימים הראשונים, ולאחר מכן 5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום, עם מים ועם או בלי מזון.

על פי קווי המנחה הרפואיים הקיימים, משך טיפול קצר (3 חודשים לפחות) צריך להתבסס על גורמי סיכון חולפים (למשל ניתוח לאחרונה, חבלה או חוסר נידות).

המינון המומלץ של אפיקסבן תרו למניעת הישנות של DVT או PE הוא 2.5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום עם מים ועם או בלי מזון.

כאשר קיימת התוויה למניעת הישנות של DVT או PE, יש להתחיל את המינון של 2.5 מ"ג פעמיים ביום לאחר השלמת 6 חודשים של טיפול באמצעות אפיקסבן תרו 5 מ"ג פעמיים ביום או באמצעות נוגד קרישה אחר, כפי שמצוין באיור 3.

איור 3

לוח זמני הנטילה	בוקר ☀️	לילה 🌙	מינון יומי
טיפול ב-DVT חריף או PE (3 חודשים לפחות):			
יום 1 עד 7: 10 מ"ג פעמיים ביום	5	5	20 מ"ג
	אפיקסבן תרו 5 מ"ג	אפיקסבן תרו 5 מ"ג	
יום 8 והלאה: 5 מ"ג פעמיים ביום	5	5	10 מ"ג
	אפיקסבן תרו 5 מ"ג	אפיקסבן תרו 5 מ"ג	

מניעת הישנות של DVT ו/או PE לאחר השלמת 6 חודשים של טיפול נוגד קרישה:			
2.5 מ"ג פעמיים ביום	2½	2½	5 מ"ג
	אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג	אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג	

יש להתאים באופן אישי את משך הטיפול הכולל לאחר בחינה קפדנית של התועלת מהטיפול לעומת הסיכון לדימום.

עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אפיקסבן תרו וליצור תרחיף במים, ב-G5W או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מייד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אפיקסבן תרו וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מייד דרך זונדה. טבליות אפיקסבן תרו מרוסקות יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות.



מנה שהחמצה

יש ליטול מנה שהחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי-ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	יש לנקוט משנה זהירות
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	אין צורך בהתאמת מינון

מטופלים עם פגיעה כבדית

פגיעה כבדית	
מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה [צ'יילד-פיו (Child Pugh) דרגה A או B]	יש לנקוט משנה זהירות. אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת הטיפול עם אפיקסבן תרו, יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עלייה ברמות אנזימי הכבד ALT/AST מעל פי 2 מה-ULN או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באפיקסבן תרו בקרב אוכלוסייה זו.

מטופלים הסובלים מתסחיף ריאתי ולא יציבים המודינמית או מטופלים הזקוקים להמסת קריש דם (תרומבוליזה) או לניתוח הסרת תסחיף ריאתי (אמבולקטומיה)

אפיקסבן תרו אינו מומלץ כתחליף עבור הפרין בקרב מטופלים עם PE שאינם יציבים המודינמית או שעשויים לעבור המסת קריש דם או ניתוח להסרת תסחיף ריאתי, משום שהבטיחות והיעילות של אפיקסבן לא הוכחו במצבים קליניים אלו.

מטופלים עם סרטן פעיל

מטופלים עם סרטן פעיל עשויים להימצא בסיכון גבוה הן לפקקת ורידים תסחיפית והן לאירועי דימום.

כאשר נשקל שימוש באפיקסבן תרו לטיפול ב-DVT או ב-PE בקרב חולי סרטן, יש לבחון בקפדנות את התועלות כנגד הסיכונים.

קביעת מינון למניעת אירועים של פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בקרב מטופלים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק הברך או הירך'

מינונים מומלצים

המינון המומלץ של אפיקסבן תרו הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום בנטילה דרך הפה עם מים ועם או בלי מזון. יש ליטול את המנה ההתחלתית 12 עד 24 שעות לאחר הניתוח.

בעת קבלת ההחלטה על מועד מתן הטיפול בתוך חלון זמנים זה, הרופאים יכולים לשקול את היתרונות האפשריים של טיפול נוגד קרישה בשלב מוקדם יותר למניעת VTE, כמו גם את הסיכון לדימום בתר-ניתוחי.

בקרב מטופלים שעוברים ניתוח להחלפת מפרק הירך, משך הטיפול המומלץ הוא 32 עד 38 ימים. בקרב מטופלים שעוברים ניתוח להחלפת מפרק הברך, משך הטיפול המומלץ הוא 10 עד 14 ימים.

עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אפיקסבן תרו וליצור תרחיף במים, 5% גלוקוז במים או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מייד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אפיקסבן תרו וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מידי דרך זונדה. טבליות אפיקסבן תרו מרוסקות יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות.

מנה שהחמצה

יש ליטול מנה שהחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי-ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	יש לנקוט משנה זהירות
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	אין צורך בהתאמת מינון

מטופלים עם פגיעה כבדית

פגיעה כבדית	
מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה [צ'יילד-פיו (Child Pugh) דרגה A או B]	יש לנקוט משנה זהירות. אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת הטיפול עם אפיקסבן תרו, יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עלייה ברמות אנזימי הכבד ALT/AST מעל פי 2 מה-ULN או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באפיקסבן תרו בקרב אוכלוסייה זו.

החלפה לטיפול עם אפיקסבן תרו או מטיפול באפיקסבן תרו לטיפול אחר¹

ניתן להחליף את הטיפול מנוגדי קרישה תוך-ורידיים לאפיקסבן תרו (ולהפך) במועד המנה המתוכננת הבאה.

אין לתת תכשירים אלו במקביל.

החלפת טיפול מאנטגוניסט של ויטמין K (VKA) לאפיקסבן תרו

בעת העברת מטופלים מ-VKA לאפיקסבן תרו, יש להפסיק את הטיפול עם וארפרין או עם VKA אחר ולהתחיל את הטיפול עם אפיקסבן תרו כאשר היחס הבינלאומי המתוקנן (INR) נמוך מ-2.0 (איור 4).

איור 4



* עיין במינונים המומלצים לפי ההתוויה

החלפת טיפול מאפיקסבן תרו ל-VKA

בעת העברת מטופלים מאפיקסבן תרו ל-VKA, יש להמשיך לתת אפיקסבן תרו במשך יומיים לפחות לאחר תחילת הטיפול עם VKA. לאחר מתן במקביל של אפיקסבן תרו יחד עם VKA במשך יומיים, יש לבדוק את ה-INR לפני המנה המתוכננת הבאה של אפיקסבן תרו יש להמשיך לתת אפיקסבן תרו ו-VKA במקביל עד שה-INR מגיע ל-2.0 לפחות.

אוכלוסיות העולות להימצא בסיכון מוגבר לדימום¹

מספר תת-קבוצות של מטופלים נמצאות בסיכון מוגבר לדימום. יש לעקוב אחר מטופלים אלה בקפידה במטרה לאתר סימנים ותסמינים של סיבוכי דימום. יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באפיקסבן תרו במצבים עם סיכון מוגבר לדימום. אם מתרחש דימום חמור, יש להפסיק ליטול אפיקסבן תרו.

נגע או מצב שנחשב כגורם סיכון לדימום משמעותי

<p>נסיבות שבהן יש התוויית נגד לטיפול באמצעות אפיקסבן תרו</p>	<p>כולל:</p> <ul style="list-style-type: none"> • דימום פעיל ומשמעותי קלינית • מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום • כיב במערכת העיכול, כעת או לאחרונה • נוכחות של גידולים ממאירים בסיכון גבוה לדימום • פגיעה לאחרונה במוח או בעמוד השדרה • ניתוח לאחרונה במוח, בעמוד השדרה או בעיניים • דימום תוך-גולגולתי לאחרונה • הימצאות או חשד להימצאות דליות בוושט, מומים עורקיים-ורידיים, מפרצת בכלי הדם או חריגות משמעותיות בכלי דם תוך-שדרתיים או תוך-מוחיים
--------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

תגובות עם תכשירים אחרים המשפיעים על עצירת דימומים

<p>עקב סיכון מוגבר לדימום, ישנה התוויית נגד לטיפול במקביל באמצעות אפיקסבן תרו יחד עם כל תרופה נוגדת קרישה אחרת, למעט בנסיבות הספציפיות הבאות:</p> <p>החלפת טיפול נוגד קרישה; או כאשר UFH ניתן במינונים הנדרשים לשמירה על צנתר מרכזי ורידי או עורקי פתוח; או כאשר UFH ניתן במהלך צריבה בצנתור לטיפול בפרפור פרזדורים</p>	<p>נוגדי קרישה</p> <ul style="list-style-type: none"> • הפריין (UFH), תכשירי הפריין במשקל מולקולרי נמוך (למשל, אנוקספרין, דלטפרין), נגזרות של הפריין (למשל, פונדפרינוקס) • נוגדי קרישה פומיים (למשל, וארפרין, ריברוקסבן, דביגטרן)
<p>שימוש במקביל באפיקסבן תרו ובנוגדי טסיות מגביר את הסיכון לדימום. יש לנקוט משנה זהירות בעת מתן במקביל של אפיקסבן תרו יחד עם מעכבי קליטה חוזרת סלקטיביים של סרוטונין (SSRIs)/מעכבי קליטה חוזרת של סרוטונין ונוראפינפרין (SNRIs) ו/או נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs). במטופלים עם פרפור פרזדורים ובמצבים שבהם נדרש טיפול נוגד טסיות יחיד או משולב (מעכבי ASA/P2Y12), יש לבצע הערכה זהירה של התועלת הפוטנציאלית לעומת הסיכונים האפשריים לפני שילוב טיפול זה עם אפיקסבן תרו.</p>	<p>מעכבי צימות טסיות</p>

קיים ניסיון מוגבל בלבד של מתן במקביל יחד עם מעכבים אחרים של התלכדות טסיות (כגון אנטגוניסטים לקולטן GPIIb/IIIa, דיפירידמול, דקסטרן [dextran] או סולפינפירזון [sulfapyrazone]) או תרופות ממיסות קרישי דם (תרומבוליטיות). מאחר שתרופות מסוג זה מגבירות את הסיכון לדימום, לא מומלץ לתת במקביל תכשירים אלה לצד אפיקסבן תרו.

גורמים שעלולים להגביר את החשיפה לאפיקסבן/להגביר את הרמות של אפיקסבן בפלזמה

<p>ראה הסעיפים על אודות מטופלים עם פגיעה כלייתית תחת המינונים המומלצים עבור כל התוויה בנפרד</p> <ul style="list-style-type: none"> לא מומלץ לשימוש במטופלים עם CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה או במטופלים שעוברים דיאליזה אין צורך בהתאמת מינון עבור מטופלים עם פגיעה כלייתית קלה או מתונה <p>מטופלים עם NVAf</p> <ul style="list-style-type: none"> על מטופלים עם פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה) לקבל את המינון הנמוך של אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום על מטופלים עם רמת קריאטינין בסרום של 1.5 מ"ג/דצ"ל (133 מיקרומול/ל') ומעלה, בגיל 80 ומעלה או במשקל גוף 60 ק"ג ומטה, לקבל את המינון הנמוך של אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום 	<p>פגיעה כלייתית</p>
<ul style="list-style-type: none"> אין צורך בהתאמת מינון <p>מטופלים עם NVAf</p> <ul style="list-style-type: none"> אין צורך בהתאמת מינון, מלבד במקרה של שילוב עם גורמים נוספים 	<p>קשישים</p>
<ul style="list-style-type: none"> אין צורך בהתאמת מינון <p>מטופלים עם NVAf</p> <ul style="list-style-type: none"> אין צורך בהתאמת מינון, מלבד במקרה של שילוב עם גורמים נוספים 	<p>מבוגרים במשקל גוף של 60 ק"ג ומטה</p>



<ul style="list-style-type: none"> • אפיקסבן אינו מומלץ בקרב מטופלים שמקבלים במקביל טיפול סיסטמי, לדוגמה עם תרופות אנטי-פטרייתיות ממשפחת האזולים (למשל קטוקונזול, איטראקונזול, ווריקונזול ופוסקונזול) ועם מעכבי פרוטאז HIV (למשל, ריטונביר) 	<p>שימוש במקביל יחד עם מעכבים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp</p>
<ul style="list-style-type: none"> • לא נדרשת התאמת מינון של אפיקסבן תרו בעת מתן במקביל, לדוגמה, של אמיודרון, קלריתרומיצין, דילטיאזם, פלוקונזול, נפרוקסן, קינידין ו-ורפמיל • למרות היותו מעכב של P-gp ומעכב חזק של CYP3A4, על פי הנתונים הפרמקוקינטיים הידועים, אין צורך בהתאמת מינון בעת מתן מקביל עם קלריתרומיצין 	<p>שימוש במקביל יחד עם תרופות שאינן נחשבות כמעכבים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp</p>

<p>גורמים שעלולים להפחית את החשיפה לאפיקסבן/להפחית את הרמות של אפיקסבן בפלזמה</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • שימוש באפיקסבן במקביל למשפיעלים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp (למשל, ריפמפיצין, פניטואין, קרבמזפין, פנוברביטל והיפריקום [St. John's wort]) עלול להוביל להפחתה של כ-50% בחשיפה לאפיקסבן ויש לנקוט משנה זהירות במקרים כאלה • טיפול ב-DVT או ב-PE • אפיקסבן תרו אינו מומלץ 	<p>שימוש במקביל יחד עם משפיעלים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp</p>



ניתוחים והליכים פולשניים^{1,2}

יש להפסיק את הטיפול באמצעות אפיקסבן תרו לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי (למעט היפוך חשמלי או צריבה בצנתור) עם סיכון לדימום (ראה הטבלה להלן).

אם לא ניתן לדחות ניתוחים או הליכים פולשניים, יש לנקוט את הזהירות הראויה ולקחת בחשבון את הסיכון המוגבר לדימום. יש לשקול את הסיכון לדימום כנגד דחיפות ההתערבות.

במקרה שמטופל שמקבל אפיקסבן תרו נזקק להליך אלקטיבי, כגון ניתוח או הליך פולשני הכרוך בסיכון מוגבר לדימום, יש להפסיק את השימוש באפיקסבן תרו למשך פרק זמן מספק לפני ההליך לשם הפחתת הסיכון לדימום הקשור לטיפול נוגד קרישה. זמן מחצית החיים של אפיקסבן הוא כ-12 שעות. אפיקסבן הוא מעכב הפיך של פקטור Xa, לכן הפעילות נוגדת הקרישה שלו אמורה לשכוך תוך 24 עד 48 שעות לאחר המנה האחרונה.

הפסקת השימוש באפיקסבן תרו לפני ניתוח/הליך פולשני אלקטיבי

24 שעות לפחות לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי	סיכון נמוך לדימום (לרבות התערבויות שהדימום הכרוך בהן, אם יתרחש, יהיה מזערי, במיקום לא קריטי ו/או ניתן לשליטה בקלות)
48 שעות לפחות לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי	סיכון בינוני או גבוה לדימום (לרבות התערבויות שלא ניתן לשלול את הסבירות לדימום משמעותי קליני הכרוך בהן, או שהסיכון לדימום הכרוך בהן בלתי מתקבל על הדעת)

הפסקה זמנית¹

הפסקת נוגדי קרישה, לרבות אפיקסבן תרו בגין דימום פעיל, ניתוחים אלקטיביים או הליכים פולשניים מעמידה את המטופלים בסיכון גבוה לפקקת. יש להימנע מהפוגות בטיפול, ואם יש צורך להפסיק באופן זמני את הטיפול נוגד הקרישה באמצעות אפיקסבן תרו מכל סיבה שהיא, יש לחדש את הטיפול בהקדם האפשרי אם המצב הקליני מאפשר זאת ואם המטופל נמצא שוב במצב יציב (הומאוסטאזיס).

הרדמה או ניקור ספינלי/אפידורלי¹

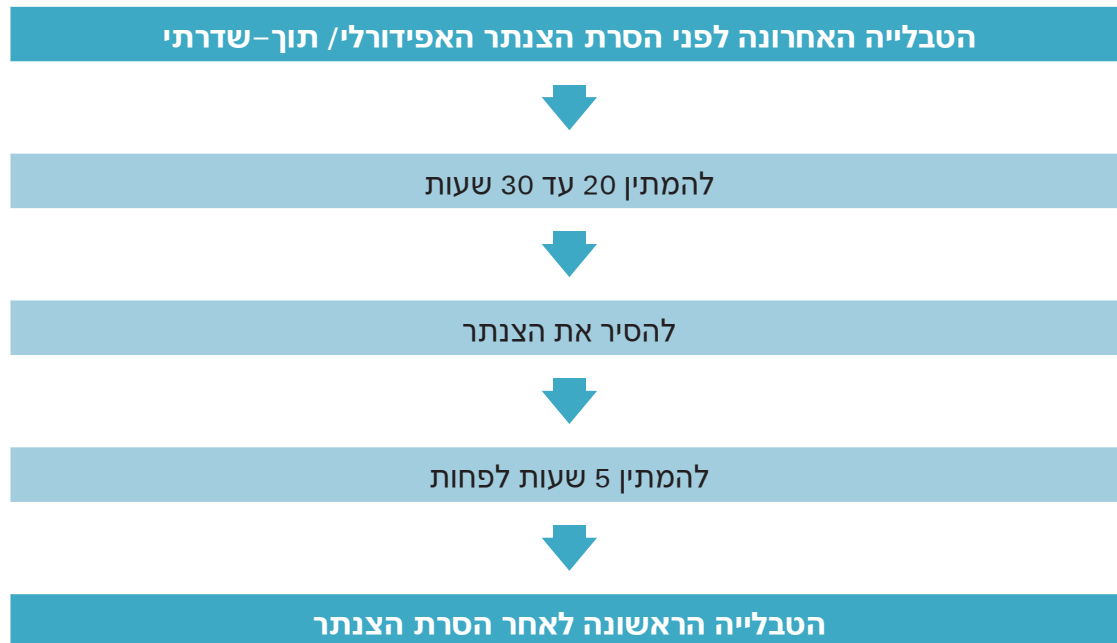
בעת ביצוע הרדמה נוירואקסיאלית (הרדמה ספינלית/אפידורלית) או ניקור ספינלי/אפידורלי, מטופלים תחת טיפול בתרופות נוגדות פקקת למניעת סיבוכים של פקקת תסחיפית מצויים בסיכון להתפתחות שטף דם אפידורלי או ספינלי שעלול לגרום לשיתוק ארוך טווח או קבוע. יש להסיר צנתרים בתר-ניתוחיים אפידורליים או תוך-שדרתיים לפחות 5 שעות לפני המנה הראשונה של אפיקסבן תרו.

הנחיות לשימוש באפיקסבן תרו בקרב מטופלים עם צנתרים תוך-שדרתיים או אפידורליים

אין ניסיון קליני עם השימוש באפיקסבן במטופלים עם צנתרים תוך-שדרתיים או אפידורליים. אם יש צורך בכך, יש להמתין פרק זמן של 20 עד 30 שעות (כלומר שתי מחציות חיים) בין המנה האחרונה של אפיקסבן לבין שליפת הצנתר, ויש להשמיט מנה אחת לפחות לפני שליפת הצנתר. זאת על סמך המאפיינים הפרמקוקינטיים הכלליים של אפיקסבן. ניתן לתת את המנה הבאה של אפיקסבן 5 שעות לפחות לאחר הסרת הצנתר. כמו עם כל תרופה נוגדת קרישה חדשה, הניסיון בשימוש עם חסם נוירואקסיאלי הוא מוגבל, ולפיכך מומלץ לנקוט זהירות יתרה בעת שימוש באפיקסבן בזמן חסימה נוירואקסיאלית (איור 5).

יש לעקוב אחר מטופלים לעיתים תכופות לאיתור סימנים ותסמינים של פגיעה עצבית (למשל חוסר תחושה או חולשה ברגליים, פגיעה בתפקוד של המעי או של שלפוחית השתן). אם נצפית פגיעה עצבית, דרושים אבחנה וטיפול דחופים.

איור 5



טיפול במינון יתר ובדימום¹

מינון יתר של אפיקסבן תרו עלול להוביל לסיכון גבוה יותר לדימום. במקרה של סיבוך מסוג דימום, יש להפסיק את הטיפול ולאחר את מקור הדימום. יש לשקול התחלת טיפול הולם, לדוגמה עצירה כירורגית של הדימום, עירוי פלזמה טרייה קפואה או מתן תרופה לסתירת הפעילות של מעכבי פקטור Xa.

במחקרים קליניים מבוקרים, לא היו תגובות חריגות רלוונטיות מבחינה קלינית לאפיקסבן שניתן פומית לנבדקים מבוגרים במינונים של עד 50 מ"ג ליום במשך 3 עד 7 ימים (25 מ"ג פעמיים ביום ל-7 ימים או 50 מ"ג פעם ביום ל-3 ימים).

בקרב נבדקים מבוגרים בריאים, מתן פחם פעיל שעתיים ו-6 שעות לאחר נטילת מינון של 20 מ"ג אפיקסבן הפחית את השטח הממוצע מתחת לעקומה (AUC) ב-50% ו-27%, בהתאמה, ולא הייתה לו השפעה על הריכוז המרבי (C_{max}). זמן מחצית החיים הממוצע ירד מ-13.4 שעות כאשר אפיקסבן ניתן לבדו, ל-5.3 שעות ו-4.9 שעות, בהתאמה, כאשר ניתן פחם פעיל שעתיים ו-6 שעות לאחר אפיקסבן. לפיכך, מתן פחם פעיל עשוי להיות טיפול יעיל במקרה של מינון יתר או נטילה בשוגג של אפיקסבן.

המודיאליזה הקטינה את ה-AUC ב-14% בקרב נבדקים עם מחלת כליות סופנית, כאשר ניתנה מנה בודדת של אפיקסבן 5 מ"ג דרך הפה. אי לכך, קרוב לוודאי שהמודיאליזה אינה שיטה יעילה לטיפול במינון יתר של אפיקסבן.

עבור מצבים שבהם יש צורך לסתור את הפעולה נוגדת הקרישה עקב דימום מסכן חיים או בלתי נשלט, קיימת תרופה זמינה למבוגרים שסותרת את הפעילות של מעכבי פקטור Xa (אנדקסנט אלפא [andexanet alfa]). ניתן לשקול גם מתן prothrombin complex concentrate (PCC) או פקטור VIIa רקומביננטי. בסוף מתן עירוי PCC המכיל 4 פקטורי קרישה למשך 30 דקות

לנבדקים בריאים, ניתן היה להתרשם מסתירת ההשפעות הפרמקודינמיות של אפיקסבן, כפי שהודגמה על ידי השינויים בתבחין יצירת תרומבין, עם הגעה לערכי הבסיס תוך 4 שעות מתחילת העירוי. אולם, אין כל ניסיון קליני בשימוש במוצרי PCC המכילים 4 פקטורי קרישה לסתירת דימום בקרב אנשים שקיבלו אפיקסבן. נכון לעת הזו, אין כל ניסיון בשימוש בפקטור VIIa רקומביננטי בקרב אנשים המקבלים אפיקסבן. ניתן לשקול מתן חוזר של פקטור VIIa רקומביננטי עם טיטרציה בהתאם לשיפור בדימום.

כתלות בזמינות באזור, יש לשקול יעוץ עם מומחה קרישה במקרה של דימום משמעותי.

שימוש בבדיקות קרישה¹

על אף שהשימוש באפיקסבן תרו אינו דורש ניטור שגרת של החשיפה, תבחין כמותי מכויל של פעילות נוגדת פקטור Xa עשוי להיות שימושי במצבים יוצאי דופן שבהם מידע על החשיפה לאפיקסבן יכול לסייע בקבלת החלטות קליניות, לדוגמה מינון יתר וניתוח חירום.

Prothrombin time (PT), INR, activated partial thromboplastin time (aPTT)

במבוגרים, השינויים שנצפו בבדיקות קרישה אלו במינון הטיפול הצפוי היו קטנים ועם שונות גבוהה. בדיקות אלו אינן מומלצות להערכת ההשפעות הפרמקודינמיות של אפיקסבן. בתבחין יצירת תרומבין, אפיקסבן הפחית את הפוטנציאל האנדוגני של תרומבין, מדד של יצירת תרומבין בפלזמה האנושית.

תבחינים לפעילות נוגדת פקטור Xa (FXa)

אפיקסבן הדגים גם פעילות נוגדת FXa (AXA), אשר באה לידי ביטוי בהפחתה בפעילות אנזים FXa במספר ערכות anti-FXa מסחריות; עם זאת, התוצאות נבדלו בין ערכות שונות. נתונים ממחקרים קליניים במבוגרים קיימים רק עבור התבחין הכרומוגני להפרין רוטכרום® (Rotachrom®). ה-AXA מציגה קשר ליניארי ישיר הדוק עם ריכוז אפיקסבן בפלזמה, ומגיעה לערכים מרביים כאשר הריכוז של אפיקסבן בפלזמה בשיאו. היחס בין הריכוז של אפיקסבן בפלזמה לבין ה-AXA הוא ישר בקירוב, על פני טווח מינונים רחב של אפיקסבן.

טבלה 3 מציגה את החשיפה הצפויה במצב יציב ואת ה-AXA עבור כל התוויה במבוגרים. במטופלים הנוטלים אפיקסבן למניעת VTE לאחר ניתוח החלפת מפרק ירך או ברך, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 1.6 בין רמות השיא והשפל. במטופלים עם NVAF הנוטלים אפיקסבן למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 1.7 בין רמות השיא והשפל. במטופלים הנוטלים אפיקסבן לטיפול ב-DVT וב-PE או למניעת הישנות של DVT ו-PE, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 2.2 בין רמות השיא והשפל.

טבלה 3

החשיפה הצפויה לאפיקסבן במצב יציב והפעילות נוגדת פקטור Xa במבוגרים				
אפיקסבן ריכוז מרבי (נ"ג/מ"ל) ;Cmax	אפיקסבן ריכוז מזערי (נ"ג/מ"ל) ;Cmin	אפיקסבן ריכוז מרבי (יחב"ל/מ"ל)	אפיקסבן ריכוז מזערי (יחב"ל/מ"ל)	
[5, 95]				אחוזון חציון
מניעת VTE: ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך				
2.5 מ"ג פעמיים ביום	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]

מניעת שבץ ותסחיף מערכתי: NVAF				
1.2 [0.51, 2.4]	1.8 [1.0, 3.3]	79 [34, 162]	123 [69, 221]	2.5 מ"ג פעמיים ביום*
1.5 [0.61, 3.4]	2.6 [1.4, 4.8]	103 [41, 230]	171 [91, 321]	5 מ"ג פעמיים ביום
טיפול ב-DVT, טיפול ב-PE ומניעת הישנות של DVT ושל PE				
0.49 [0.17, 1.4]	1.0 [0.46, 2.5]	32 [11, 90]	67 [30, 153]	2.5 מ"ג פעמיים ביום
1.0 [0.33, 2.9]	2.1 [0.91, 5.2]	63 [22, 177]	132 [59, 302]	5 מ"ג פעמיים ביום
1.9 [0.64, 5.8]	4.2 [1.8, 10.8]	120 [41, 335]	251 [111, 572]	10 מ"ג פעמיים ביום

* אוכלוסייה מותאמת מינון על סמך לפחות 2 מתוך 3 קריטריונים להפחתת מינון, כפי שמוצג באיור 2.

4 מקורות

1. ELIQUIS® Prescribing Information.
2. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669–76.

5 דיווח תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הפורטל לדיווח תופעות לוואי אשר נמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) או על ידי כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>

ניתן לדווח על תופעות לוואי גם לחברת תרו במייל: drug.safety@sunpharma.com
 לשם הפשטות ולהקלת הקריאה מדריך זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

המדריך עודכן בינואר 2026 בהתאם להוראות משרד הבריאות.

