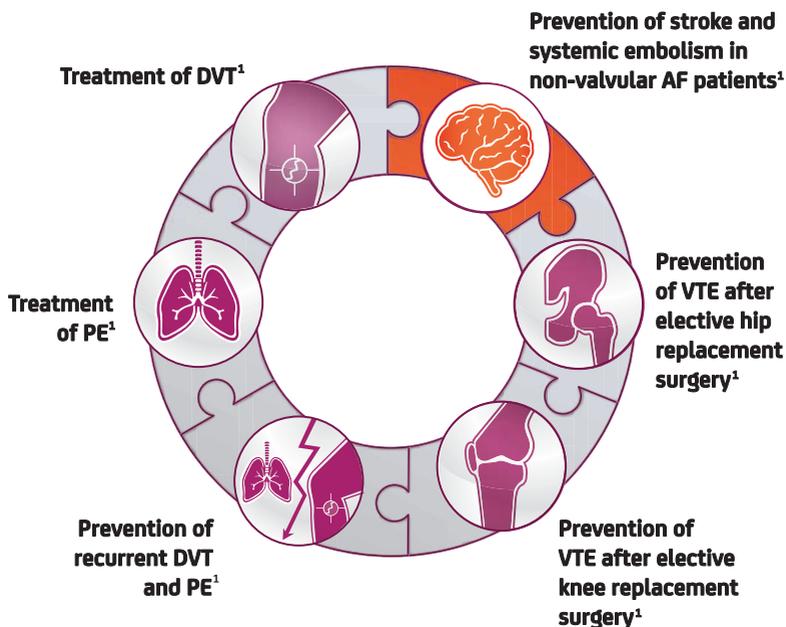


# *Eliquis*<sup>®</sup> apixaban

## כל מה שחשוב לדעת



## 1. המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה ..... 3

- 4 • 1.1 מקרים בהם יש להפחית את מינון Eliquis® במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי
- 4 • 1.2 שינויים במינון Eliquis® בחולים קשישים
- 5 • 1.3 שימוש ב Eliquis® במטופלים עם אי ספיקת כליות או פגיעה בתקוד הכבד
- 5 • 1.4 שימוש ב Eliquis® בנשים הרות / מניקות
- 6 • 1.5 הפסקת השימוש ב Eliquis® לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות
- 6 • 1.6 האם ניתן לשלב את השימוש ב Eliquis® עם שימוש באספירין ו/או קלופידוגרל?
- 6 • 1.7 אינטראקציות בין תרופתיות עם Eliquis®
- 7 • 1.8 ניטור הפעילות של Eliquis®

## 2. בטיחות הטיפול ..... 8

- 8 • 2.1 פרופיל תופעות הלוואי של Eliquis®
- 8 • 2.2 הנחיות לניהול מנת יתר או דמם

## 3. התוויות ..... 9

## 4. התוויות נגד ..... 10

## 5. מידע תרופתי ..... 11

- 11 • 5.1 פרמקוקינטיקה
- 11 • 5.2 האם יש ליטול את התרופה לפני / אחרי האוכל?
- 11 • 5.3 זמן מחצית החיים של Eliquis®
- 11 • 5.4 כמה מהר מגיע Eliquis® לריכוז השיא שלו?
- 11 • 5.5 פינוי Eliquis® מהגוף
- 11 • 5.6 התחלת שימוש עם Eliquis® במטופלים בוורפין
- 12 • 5.7 מעבר מ- Eliquis® בלשימוש בוורפין במידת הצורך
- 12 • 5.8 ההתמדה בטיפול עם Eliquis®
- 12 • 5.9 אינטראקציות בין תרופתיות עם Eliquis®
- 12 • 5.10 שימוש ב Eliquis® בזמן Cardioversion

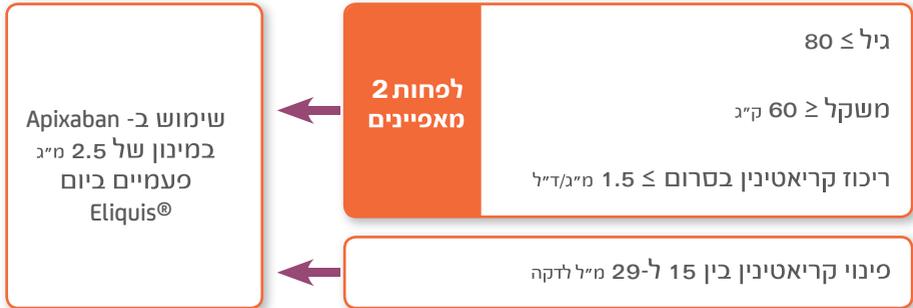
## המידע בטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

1

- הפסקה של הטיפול ב- Eliquis® בהעדר טיפול בנוגד קרישה אחר מעלה את הסיכון לאירוע תרומבואמבולי
- יש לנטר תפקוד כלייתי לפני תחילת הטיפול ב- Eliquis® ובמהלכו (עמוד 8). במקרים מסוימים של ירידה בתפקוד הכלייתי יש צורך בהפחתת מינון.
- השימוש ב- Eliquis® אינו מומלץ לחולים עם פינוי כלייתי נמוך מ- 15 מ"ל/דקה וכן לחולים העוברים טיפולי דיאליזה.
- תופעת הלוואי השכיחה ביותר של Eliquis® היא דימום, אשר במקרים מסוימים עלול להיות מסכן חיים ואף קטלני, ועל כן דורש פניה מיידית לרופא.
- במקרה של דימום יש להפסיק טיפול. במקרה של דימום משמעותי, יש להפנות את המטופל לחדר מיון (עמוד 7)
- שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה Eliquis®, יחד עם נוגדי הצממת טסיות או NSAIDs מעלה את הסיכון לאירועי דמם (אנא ראה פירוט בעמוד 5).
- למידע נוסף אנא פנה לעלון לרופא.

## 1.1 מקרים בהם יש להפחית את מינון *Eliquis*<sup>®</sup> במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי<sup>1</sup>

מקרים בהם נדרשת הפחתת מינון ל- 2.5 מ"ג פעמיים ביום



## 1.2 שינויים במינון *Eliquis*<sup>®</sup> בחולים קשישים<sup>1</sup>

אין מגבלת גיל לשימוש בתרופה.

עבור מטופלים שגילם מעל 80 נדרשת הפחתת מינון ל- 2.5 מ"ג פעמיים ביום רק אם משקלם  $\geq 60$  ק"ג ו/או ריכוז הקריאטינין בסרום  $\leq 1.5$  מ"ג/ד"ל.

### 1.3 שימוש ב־ *Eliquis*® במטופלים עם אי ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד<sup>1</sup>

המלצות רישום	שינויים בתפקודי הכליות
לא נדרשת התאמת מינון, אלא במניעת שבץ בפרפור פרוזודורים לא מסתמי במקרים בהם המטופל/ת עונה על שניים מהקריטריונים של גיל / משקל / קריאטינין בסרום המצריכים הפחתת מינון ל- 2.5 מ"ג פעמיים ביום	אי ספיקת כליות קלה - בינונית (פינוי הקריאטינין גבוה או שווה ל 30 מ"ל לדקה)
למניעת שבץ בפרפור פרוזודורים לא מסתמי (NVAf)-הפחתת מינון ל- 2.5 מ"ג פעמיים ביום	אי ספיקת כליות חמורה (Creatinine Clearance בטווח שבין 15 ל- 29 מ"ל לדקה)
לטיפול ב־ VTE- לא נדרשת התאמת מינון, יש לטפל תוך הפעלת שיקול דעת זהיר	
השימוש בתרופה אינו מומלץ	מטופלים בהמודיאליזה
השימוש בתרופה אינו מומלץ	אי ספיקת כליות סופנית (פינוי הקריאטינין נמוך מ- 15 מ"ל לדקה)

המלצות רישום	הערכת תפקודי כבד לפני שימוש ב־ <i>Eliquis</i> ®
אין צורך בהתאמת מינון. השימוש הינו תוך הפעלת שיקול דעת זהיר	פגיעה קלה או בינונית בתפקודי הכבד (Child Pugh A or B)
השימוש בתרופה אינו מומלץ	אי ספיקת כבד חמורה
קיימת התווית נגד לשימוש בתרופה	פגיעה בתפקוד הכבד הקשורה בפגיעה במנגנון קרישת דם וסיכון לדמם רלוונטי קלינית.

### 1.4 שימוש ב־ *Eliquis*® בנשים הרות / מניקות<sup>1</sup>

**נשים הרות:** אין נתונים בנוגע לשימוש ב־ *Eliquis*® בנשים הרות. מחקרים בבעלי חיים אינם מספקים והוכחות ישירות או עקיפות בנוגע לפגיעה ברבייה. השימוש ב־ *Eliquis*® אינו מומלץ במהלך ההריון.

**נשים מניקות:** לא ידוע אם התרופה מופרשת בחלב האם, ולכן השימוש בתרופה במקביל להנקה אינו מומלץ.

## 1.5 הפסקת השימוש ב- Eliquis<sup>®</sup> לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות<sup>1</sup>

לפני ניתוחים בעלי סיכון נמוך לדימום נדרשת הפסקת שימוש בתרופה 24 שעות לפחות לפני הפעולה.

לפני ניתוחים הכרוכים בסיכון בינוני-גבוה לדימום ההמלצה היא להפסיק את השימוש בתרופה 48 שעות לפחות לפני הפעולה.

במקרה של ניתוח חירום יש לנקוט באמצעי זהירות ולקחת בחשבון את הסיכון לדמם. יש לשקול את דחיפות הניתוח לעומת הסיכון לדמם.

## 1.6 האם ניתן לשלב את השימוש ב- Eliquis<sup>®</sup> עם שימוש באספירין ו/או קלופידוגרל?

שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה Eliquis<sup>®</sup>, יחד עם נוגדי הצממת טסיות כדוגמת אספירין וקלופידוגרל, מעלה את הסיכון לאירועי דמם. השימוש בשילוב עם אספירין הינו תוך הפעלת שיקול דעת זהיר. השימוש בשילוב קלופידוגרל או אספירין וקלופידוגרל אינו מומלץ.<sup>1</sup>

במחקר קליני על מטופלים עם פרפור פרוזדורים, שימוש יחד עם ASA הגדיל את הסיכון לדימומים מג'וריים על Eliquis<sup>®</sup> מ- 1.8% בשנה ל- 3.4% בשנה והגדיל את הסיכון לדימום על Warfarin מ- 2.7% בשנה ל- 4.6% בשנה. במחקר קליני זה היה שימוש מוגבל במשלב עם שני נוגדי הצממת טסיות.<sup>1</sup>

## 1.7 אינטראקציות בין תרופתיות עם Eliquis<sup>®</sup><sup>1</sup>

השימוש ב-Eliquis<sup>®</sup> מושפע במקרים בהם ניטלות במקביל תרופות שיש להן מנגנון פירוק משותף. במקרים אלה עלול להשתנות הפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה במידה משמעותית:

### ■ מקרים הדורשים זהירות בשימוש בתרופה

- תרופות המשרות עליה משמעותית בפעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp, עלולות לגרום לירידה בריכוז התרופה בפלסמה.

• St. John's Wort-I Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital

אין צורך בהתאמת מינון עבור חולים באינדיקציות הבאות, אך יש לטפל בזהירות:

- מניעת VTE לאחר ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך.
- למניעת שבץ או תסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי.
- למניעת הישנות של DVT או PE.

אין להשתמש באליקוויס בשילוב עם תרופות אלו עבור חולים באינדיקציה לטיפול ב-DVT ו-PE, היות והשילוב עלול לפגום ביעילות הטיפול.

- יש לנקוט משנה זהירות בשילוב תרופות לא סטרואידיות נוגדות דלקת (NSAIDs כולל ASA) עקב עלייה בסיכון לדימומים.

## ■ מקרים בהם השימוש בתרופה אינו מומלץ:

### תרופות המעכבות בחוזקה את פעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp מעלות את החשיפה לאפיקסבן

- אזולים אנטי פטרייתיים (כדוגמת Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole ו-Posaconazole)
- מעכבי פרוטאזה המשמשים כטיפול בנגיף ה-HIV (כדוגמת Ritonavir)

### תרופות העלולות לגרום לדימומים רציניים

- תרופות תרומבוליטיות, אנטגוניסטים לקולטן GPIIb/IIIa, תיאנופירידינים (כדוגמת Sulfinpyrazone ו-Dipyridamole), Dextran, Clopidogrel

## 1.8 ניטור הפעילות של Eliquis®

השימוש ב-Eliquis® אינו מחייב מעקב מעבדתי באופן שיגרתי.

עם זאת, מאחר והתרופה פועלת כמעכב ישיר של פקטור 10 בצורתו המשופעלת (Xa), הרי שניתן לנטר את מידת הפעולה שלה תוך מדידת Factor Xa activity בדם.

טבלה המפרטת את רמות ה-Factor Xa activity קיימת בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות הישראלי.

### 2.1 פרופיל תופעות הלוואי של Eliquis<sup>®</sup> <sup>1,2</sup>

בטיחות השימוש ב- Eliquis<sup>®</sup> הוערכה באוכלוסייה של יותר מ- 21,000 נבדקים, כאשר מתוכם יותר מ- 11,000 מטופלים השתתפו במחקרי האינדיקציה לפרפור פרוזדורים שאינו מסתמי.

במחקר ה- ARISTOTLE, שכיחות תופעות הלוואי הקשורות בדימומים במהלך הטיפול היו 25.2% בקבוצת ה- Apixaban ו- 32.7% בקבוצת ה- Warfarin. התופעות הנפוצות ביותר היו: אפיסטקסיס 6.2%, המטוריה 3.7%, סימני חבלה 3.3%, המטומה 2.5%, שטפי דם 1.5%, דימום רקטלי 1.3%, דימום 1.2%, דימום מהחניכיים 1.2% ודימום מהלחמית 1.1%.

השכיחות השנתית של דימומים תוך מוחיים מגירויים היתה 0.33% (לעומת שכיחות שנתית ממוצעת של 0.8% עבור Warfarin). השכיחות של דימומים מגירויים במערכת העיכול (כולל מערכת העיכול העליונה, מערכת העיכול התחתונה ודימום רקטלי) עם Eliquis<sup>®</sup> היתה 0.76% לשנה, (בדומה לשכיחות עבור Warfarin 0.86%). Eliquis<sup>®</sup> לא הגדיל את השכיחות של דימום במערכת העיכול. השכיחות של דימומים תוך-עיניים היתה 0.18%.

### 2.2 הנחיות לניהול מנת יתר או דם\*

- הפסקת הטיפול באופן מידי
- איתור מקור הדם
- יש לשקול שימוש בעירוי פלסמה טרייה קפואה (FFP) או surgical hemostasis
- במקרים של מנת יתר או דם מתן של פחם פעיל עשוי להיות יעיל

\*\* במקרה של דם מסכן חיים, שלא ניתן לעצרו באמצעים הנ"ל, יש לשקול מתן פקטור קרישה VIIa רקומביננטי

### 3.1 התחלת שימוש ב- *Eliquis*<sup>®</sup> על פי האידיקציות השונות<sup>1</sup>:

<p>המינון המומלץ: 5 מ"ג פעמיים ביום. הפחתת מינון ל- 2.5 מ"ג פעמיים ביום, נדרשת במקרים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• כאשר למטופל יש לפחות 2 מתוך 3 קריטריוני ABC הבאים:</li> <li>• Age ≥ 80 years</li> <li>• Body weight ≤ 60 kg</li> <li>• Creatinin Level in the serum ≥ 1.5 mg/dl</li> </ul> <p>או</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל/דקה</li> </ul>	<p>SPAF</p> <p>למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרופור פרוזודורים לא מסתמי (NVAf)</p> 
<p>המינון המומלץ: 10 מ"ג פעמיים ביום ל-7 הימים הראשונים. מהיום ה-8 הטיפול המומלץ הוא 5 מ"ג פעמיים ביום למשך 3-6 חודשים**</p>	<p>לטיפול בקרישי דם בורידי הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)</p>  
<p>המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום בטיפול המשכי לאחר השלמת 6 חודשי טיפול באליקויס 5 מ"ג פעמיים ביום או בנוגד קרישה אחר. §</p>	<p>למניעת הישנות קרישי דם בורידי הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)</p> 
<p>המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 32-38 ימים</p> <p>המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 10-14 ימים</p>	<p>למניעת ארועים של פקקת ורידית:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הירך</li> <li>- לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הברך</li> </ul>  

\*בהתאם למאשר ע"י משרד הבריאות הישראלי, בחולים מבוגרים (מעל גיל 18 שנים). \*\*בחולים עם גורם סיכון ארעי, משך הטיפול הינו לפחות 3 חודשים. § ההחלטה על משך הטיפול הינה אינדיבידואלית, לאחר הערכה של תועלת הטיפול לעומת הסיכון לדמם.

#### 4.1 התוויות נגד לשימוש ב-<sup>1</sup>Eliquis®

- אלרגיה ידועה לחומר הפעיל או לאחד ממרכיבי הטבליה
- דימום פעיל משמעותי קלינית
- מחלת כבד הקשורה לליקוי בקרישת הדם ושגורמת לסיכון מוגבר לדימום משמעותי קלינית.
- פגיעה (lesion) או מצב רפואי אם מהווים גורם סיכון משמעותי לדימום מגירי (כדוגמת ניתוח, דימום תוך עיני, דימום תוך מוחי, מחלת כיב פפטי פעיל, ממאירות סולידית הנוטה לדמם, ניתוח או טראומה במוח או בחוט השדרה בעבר הקרוב, קיום דליות בוושט, מלפורמציות ורידיות-עורקיות או חריגות וסקולריות אינטרא-ספינליות או אינטרא-צרבוליות משמעותיות.
- שימוש במקביל לתרופות נוגדות קרישה אחרות: הפארין ונגזרותיו, וורפרין, דביגטרן, ריברוקסבן. פרט למקרים ספציפיים של החלפה בין נוגדי הקרישה (מאליקוויס לוורפרין) או מתן UFH לצורך שמירה על פתח צנתר וריד/עורק מרכזי פתוח.

**5.1 פרמקוקינטיקה**

לתרופה Eliquis® מינונים קבועים ומשטר טיפול פשוט המיועד לשפר את היענות המטופלים לשימוש בתרופה לאורך זמן. פרק זה מתאר מאפיינים פרמקוקינטיים מרכזיים הקשורים לשימוש הקליני בתרופה.

**5.2 האם יש ליטול את התרופה לפני / אחרי האוכל?**

ספיגת התרופה מהמעני אינה מושפעת מאוכל.

ניתן ליטול את התרופה לפני, במהלך או לאחר הארוחה. עובדה זו מקלה משמעותית על שגרת החיים של המטופלים.

**5.3 זמן מחצית החיים של Eliquis®**

זמן מחצית החיים של התרופה הוא כ-12 שעות.

**5.4 כמה מהר מגיע Eliquis® לריכוז השיא שלו?**

Eliquis® מגיע לריכוז מקסימאלי ( $C_{max}$ ) 3 עד 4 שעות לאחר נטילת הטבליה.

**5.5 כינוי Eliquis® מהגוף**

רק כ-27% מהתרופה מופנים בכליות. שאר התרופה מתפנה בצואה בצורתה המקורית או לאחר פירוק למטבוליטים בלתי פעילים בכבד.

במקרים מסוימים של ירידה בתפקוד הכלייתי יש צורך בהפחתת מינון. (ראה 1.3)  
במרבית המקרים של ירידה בתפקודי הכבד עדיין ניתן להשתמש בתרופה. (ראה 1.3)

**5.6 התחלת שימוש עם Eliquis® במטופלים בוורפרין**

יש להפסיק שימוש בוורפרין ולעקוב אחרי ערך ה-INR את השימוש ב-Eliquis® יש להתחיל רק לאחר ירידת ערך ה-INR מתחת ל-2

## 5.7 מעבר מ-*Eliquis*® לשימוש בוורפרין במידת הצורך<sup>1</sup>

יש לחדש את השימוש בוורפרין במקביל לשימוש ב-*Eliquis*® ולהמשיך ליטול את שתי התרופות במקביל עד שערך ה- INR עולה אל מעל ל- 2

## 5.8 ההתמדה בטיפול עם *Eliquis*®<sup>1</sup>

יש להתמיד בלקיחת התרופה לפי הוראות הטיפול. במקרה של שכחה, יש ליטול מיידית את הכדור שנשכח ולהמשיך במשטר הטיפול הקבוע ללא שינוי.

## 5.9 אינטראקציות בין תרופתיות עם *Eliquis*®<sup>1</sup>

השימוש ב-*Eliquis*® מושפע במקרים בהם ניטלות במקביל תרופות שיש להן מנגנון פירוק משותף. במקרים אלה עלול להשתנות הפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה במידה משמעותית. (ראה 1.7)

## 5.10 שימוש ב-*Eliquis*® בזמן *Cardioversion*<sup>1</sup>

מטופלים יכולים להמשיך את הטיפול ב-*Eliquis*® בזמן היפוך חשמלי.

### References:

1. *Eliquis* Prescribing information as approved by the Israeli MoH, Nov 2014. 2. ARISTOTLE final 030 SCR

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא המאושר על-ידי משרד הבריאות.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות הטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי שנמצא

בדף הבית של אתר משרד הבריאות: [www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)

או ע"י כניסה לקישור:

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.il>