

מדריך לרופא

ריבר טבע 2.5 מ"ג

ריבר טבע 10 מ"ג

ריבר טבע 15 מ"ג

ריבר טבע 20 מ"ג

לתשומת ליבך: מדריך זה כולל מידע לגבי ההתוויות המאושרות לטיפול במבוגרים בלבד למידע לגבי הטיפול בילדים, אנא עיין בעלון לרופא

תוכן עניינים

5	מדריך לרופא.....
5	כרטיס מידע בטיחותי למטופל.....
5	המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה
7	התוויות.....
8	התוויות-נגד לטיפול.....

מידע תרופתי - המלצות לקביעת מינון:

« קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור

פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non Valvular Atrial Fibrillation, NVAf)

9
9	• חולים עם הפרעה כלייתית
9	• משך הטיפול.....
10	• החמצת מנה
	• מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (PCI) עם החדרת תומכן (stent)
10	• מטופלים העוברים היפוך קצב לב (cardioversion)

« קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (Deep vein thrombosis, DVT)

ותסחיף ריאתי (Pulmonary embolism, PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE

10
11	• חולים עם הפרעה כלייתית
11	• משך הטיפול.....
12	• החמצת מנה

« קביעת מינון למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים עם מחלת

עורקים כלילית (Coronary artery disease, CAD) או מחלת עורקים

פריפרית (Peripheral artery disease, PAD) סימפטומטית אשר נמצאים

12	בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים
13	• חולים עם הפרעה כלייתית
13	• משך הטיפול.....
13	• אזהרות נוספות לגבי מטופלים בהתוויה של CAD/PAD
14	• החמצת מנה

מדריך זה כולל המלצות לשימוש בריבר טבע במטרה למזער את הסיכון לדימום במהלך הטיפול בתכשיר. המדריך לרופא אינו מחליף את העלון לרופא. למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות לפני מתן מרשם לתכשיר.

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

יש לתת לכל מטופל בריבר טבע את "כרטיס מידע בטיחותי למטופל בנוגד קרישה ריבר טבע". אנא תן כרטיס לכל מטופל שנרשמה עבורו התרופה ריבר טבע. כמו כן, יש להסביר למטופל את ההשלכות של הטיפול בנוגד קרישה. בפרט, יש לדון עם המטופל, או עם האדם שמסייע לו ליטול את התכשיר, בחשיבות של לקיחת התרופה על-פי הוראות הטיפול, בסימנים שיכולים להעיד על דימום ומתי עליו לפנות לייעוץ רפואי. הכרטיס ישמש את המטופל בכדי ליידע רופאים ורופאי שיניים על היותו מטופל בנוגד קרישה ויכול פרטי התקשרות לשעת חירום. יש להנחות את המטופל לשאת את הכרטיס עימו בכל עת ולהראותו לכל איש צוות רפואי המטפל בו.

המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

בתחילת מדריך זה ברצוננו להסב את תשומת ליבך למספר הנחיות לשימוש מושכל בריבר טבע, במטרה להבטיח יעילות ובטיחות מירביות בעת השימוש בתכשיר:

« **יש להתאים את המינון לתפקוד הכלייתי של המטופל.**

הנחיות להתאמת מינון בהתאם לתפקוד הכלייתי בהתוויות השונות מופיעות בהמשך מדריך זה. השימוש בריבר טבע אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ- 15 מ"ל לדקה.

« **עבור מטופלים מבוגרים לא קיימת הנחייה להתאמת מינון בהתאם לגיל המטופל או משקלו.**

אנא ראה בהמשך המדריך אזהרות מיוחדות עבור הטיפול בריבר טבע 2.5 מ"ג במטופלים בגיל 75 שנים ומעלה או במשקל גוף נמוך (פחות מ- 60 ק"ג).

« **יש להתחשב בתרופות הניתנות במקביל לריבר טבע, לרבות תרופות המשפיעות על המוסטזיס כגון: תכשירי NSAIDs, חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין) או מעכבי הצמתת טסיות.**

« **קביעת מינון למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת**

- כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים** 14
- חולים עם הפרעה כלייתית 14
 - משך הטיפול 15
 - מתן יחד עם מעכבי הצמתת טסיות 15
 - אזהרות נוספות לגבי מטופלים עם תסמונת כלילית חריפה 15
 - החמצת מנה 15

« **קביעת מינון מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים בוגרים העוברים**

- ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך** 16
- משך הטיפול 16
 - החמצת מנה 16

- הוראות לנטילה פומית 16
- הנחיות טרם ניתוח או טיפול פולשני 17
- הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים 17
- מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA) לריבר טבע 19
- מעבר מריבר טבע לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA) 20
- מעבר מנוגדי קרישה פראנטרליים לריבר טבע 21
- מעבר מריבר טבע לנוגדי קרישה פראנטרליים 21
- תגובות בין תרופתיות 21
- אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם 22
- מטופלים עם סרטן 23
- מינון יתר 24
- טיפול במקרה של דימום 24
- בדיקות קרישה 25
- דיווח על תופעות לוואי 25
- מידע נוסף 25
- סיכום משטרי המינון 26

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, מדריך זה נוסח בלשון זכר, אולם מיועד לשני המינים.

התוויות:

תכשיר	התוויה
ריבר טבע 20 מ"ג ריבר טבע 15 מ"ג	מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרודדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית, בעלי גורם סיכון אחד או יותר כגון אי-ספיקת לב, יתר לחץ דם, גיל 75 שנים ומעלה, סוכרת, שבץ מוחי או התקף איסכמי חולף בעבר. טיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי, (PE) ומניעת הישנות של DVT ו-PE - במבוגרים.
ריבר טבע 10 מ"ג	מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) במבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך. מניעת הישנות פקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) במבוגרים (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול לפחות ב-DVT/PE)
ריבר טבע 2.5 מ"ג	ריבר טבע, בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית, מתווה למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים עם מחלת עורקים כלילית (CAD) או מחלת עורקים פריפריית (PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים. ריבר טבע, בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל, מתווה למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים.

מידע נוסף על תגובות בין-תרופתיות מופיע בסעיפים "תגובות בין-תרופתיות" ו"אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם".

« אוכלוסיות בסיכון מוגבר לדמם:

בדומה לכל נוגדי הקרישה, ריבר טבע עלול להגביר את הסיכון לדמם. קיימות מספר תת-אוכלוסיות של מטופלים הנמצאות בסיכון מוגבר לדמם ולפיכך צריכות להיות מנוטרות בקפידה לגילוי תסמינים העשויים להעיד על דימום:

- מטופלים עם הפרעה כלייתית (כמפורט במדריך זה)
- מטופלים הנוטלים תרופות מסויימות במקביל לריבר טבע (כמפורט במדריך זה)
- מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם (כמפורט במדריך זה)

ההחלטה לגבי הטיפול במטופלים אלה צריכה להתקבל לאחר הערכת התועלת שבטיפול אל מול הסיכון לדמם. הסיכון לדמם עולה עם הגיל.

« מצבים בהם יש להפסיק את הטיפול

במקרה של דימום חמור יש להפסיק את הטיפול בריבר טבע. הנחיות לטיפול במקרי דמם מופיעות בהמשך המדריך.

« הפסקת הטיפול בטרם עת מעלה את הסיכון להוצרות קרישי דם

הפסקה בטרם עת של טיפול בכל נוגד קרישה, לרבות ריבר טבע, מעלה את הסיכון להוצרות קרישי דם במתן פומי. אם הטיפול בריבר טבע הופסק מסיבה כלשהי שאינה דימום פתולוגי או השלמת הטיפול, יש לשקול טיפול בנוגד קרישה חלופי.

« הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים

בעת הרדמה נירואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור אפידורלי או ספינלי, חולים המטופלים בנוגדי קרישה, למניעת סיבוכים טרומבואמבוליים, נמצאים בסיכון מוגבר לשטף דם אפידורלי או ספינלי, העלול לגרום לשיתוק ארוך טווח או קבוע. אנא ראה מידע נוסף בנושא בהמשך המדריך.

בכל המינונים:

1. רגישות יתר לחומר הפעיל או לאחד מהמרכיבים האחרים של התרופה
2. דימום פעיל בעל משמעות קלינית
3. נגעים או מצבים שמגבירים את הסיכון לדימום משמעותי כגון: כיבים במערכת העיכול כעת או בתקופה האחרונה, גידולים סרטניים בעלי סיכון גבוה לדמם, חבלה במוח או בעמוד השדרה בתקופה האחרונה, ניתוח במוח, בעמוד השדרה או בעיניים בתקופה האחרונה, דימום תוך-גולגולתי בתקופה האחרונה, אבחנה או חשד לדליות בושט, מלפורמציות בכלי הדם, מפרצת בכלי הדם, ליקויים משמעותיים בכלי הדם של המוח או של עמוד השדרה.
4. טיפול בנוגדי קרישה אחרים במקביל לריבר טבע כגון: הפרין, הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (אנוקספרין, דלטפרין וכו'), נגזרות הפרין (פונדאפרינוקס וכו'), נוגדי קרישה פומיים (וארפארין, דביגטראן אטקסילאט, אפיקסבן וכו'), מלבד במקרים ספציפיים של מעבר מנוגד קרישה אחד למשנהו או בעת מתן הפרינים דרך צנתר ורידי או עורקי כדי להשאירו פתוח.
5. מחלות כבד הגורמת להפרעות בתהליך הקרישה ולעליה בסיכון לדימום שהינה משמעותית קלינית לרבות חולים עם שחמת כבד עם Child Pugh B and C.
6. הריון או הנקה - נשים בעלות פוטנציאל להרות צריכות להמנע מלהרות במהלך הטיפול בריבר טבע.

התוויות-נגד נוספות עבור ריבר טבע 2.5 מ"ג בלבד:

1. טיפול בנוגדי טסיות במקביל לריבר טבע בהתוויה של תסמונת כלילית חריפה במטופלים אשר חוו בעבר שבץ מוחי או (TIA) Transient Ischemic Attack
2. טיפול בחומצה אצטילסליצילית במקביל לריבר טבע בהתוויה של מחלת עורקים כלילית (CAD) או מחלת עורקים פריפרית (PAD) במטופלים אשר חוו בעבר שבץ המורגי או לאקונארי או מטופלים אשר חוו שבץ מוחי מכל סוג בחודש האחרון.

מידע תרופתי

המלצות לקביעת מינון

קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non valvular atrial fibrillation, NVAF)

המינון המומלץ למניעת שבץ מוחי והיווצרות תסחיפים סיסטמיים בחולים בוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית הוא 20 מ"ג פעם אחת ביום.

תכנית טיפול

טיפול רציף

חובה ליטול עם מזון



ריבר טבע 20 מ"ג פעם ביום*

* אנא ראה בהמשך המדריך הוראות להתאמת מינון בחולים עם פרפור פרוזדורים והפרעה בינונית או חמורה בתפקוד הכליות

חולים עם הפרעה כלייתית

עבור חולים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה) או חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה), המינון המומלץ הוא 15 מ"ג פעם ביום. יש לנקוט בזהירות בעת טיפול בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה). הטיפול בריבר טבע אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה. יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריבר טבע בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

משך הטיפול

יש לתת טיפול רציף וארוך טווח בריבר טבע בתנאי כי התועלת של מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים עולה על הסיכון הפוטנציאלי לדמם.

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריבר טבע באופן מיידי ולמחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין להכפיל את המינון באותו היום על מנת לפצות על המנה שהוחמצה.

מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (Percutaneous coronary intervention, PCI) עם החדרת תומכן (Stent)

קיים ניסיון מוגבל בשימוש במינון מופחת של ריבר טבע 15 מ"ג פעם ביום בשילוב עם מעכבי P2Y₁₂ למשך תקופה של 12 חודשים לכל היותר, במטופלים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית שדורשים טיפול בנוגד קרישה פומי ועוברים PCI עם החדרת תומכן.

מטופלים העוברים היפוך קצב לב (Cardioversion)

ניתן להתחיל או להמשיך טיפול בריבר טבע במטופלים שעשויים לעבור היפוך קצב לב.

במטופלים העוברים היפוך קצב לב המונחה על-ידי אקו לב דרך הוושט (Transesophageal echocardiography, TEE), שלא קיבלו טיפול קודם בנוגדי קרישה, יש להתחיל את הטיפול בריבר טבע לפחות 4 שעות לפני מועד היפוך הקצב בכדי להבטיח אנטיקוגולציה נאותה.

בכל המטופלים, יש לוודא לפני היפוך הקצב שהמטופל אכן נטל ריבר טבע כפי שנרשם עבורו. ההחלטה לגבי התחלת הטיפול ומשכו צריכה להתקבל תוך התחשבות בהמלצות קווי ההנחייה המקובלים לטיפול בנוגדי קרישה במטופלים העוברים היפוך קצב.

קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (Deep vein thrombosis, DVT) ותסחיף ריאתי (Pulmonary embolism, PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE

המינון המומלץ לטיפול ראשוני ב-DVT או PE אקוטיים הוא 15 מ"ג פעמיים ביום, במהלך שלושת השבועות הראשונים לטיפול. לאחר מכן, המינון המומלץ הוא 20 מ"ג פעם אחת ביום למשך תקופת הטיפול המתמשכת ולמניעת הישנות של DVT ו-PE.

כאשר יש צורך במניעה ארוכת טווח של הישנות של DVT/PE (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול ב-DVT/PE **לפחות**) המינון המומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום. ריבר טבע 10 מ"ג **אינו** מומלץ ב-6 החודשים הראשונים לטיפול ב-DVT או PE.

במטופלים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה) או חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה), בהתוויה של טיפול ב-DVT או PE אקוטיים או למניעת הישנות של DVT או PE, יש להתחיל את הטיפול במינון של 15 מ"ג פעמיים ביום, למשך 3 השבועות הראשונים.

- לאחר מכן, המינון המומלץ הוא 20 מ"ג פעם ביום. יש לשקול הורדת המינון מ-20 מ"ג פעם ביום ל-15 מ"ג פעם ביום במקרים בהם הסיכון לדימום עולה על הסיכון להישנות של DVT או PE. ההמלצה להפחתת מינון ל-15 מ"ג מבוססת על מודלים של פרמקוקינטיקה ולא נבחנה במערך קליני.

יש לנקוט בזהירות בשימוש בריבר טבע בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה).

השימוש בריבר טבע אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריבר טבע בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות* אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

* הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין של 30-49 מ"ל לדקה) עבור ריבר טבע 10 מ"ג.

משך הטיפול

במטופלים עם DVT/PE שנגרם כתוצאה מגורמי סיכון מאג'וריים חולפים (כגון ניתוח משמעותי בעת האחרונה או טראומה) יש לשקול טיפול קצר טווח (למשך 3 חודשים לפחות). ההחלטה על טיפול ממושך יותר צריכה להתבסס על גורמי סיכון קבועים או DVT/PE אידופטי.

כאשר יש צורך בטיפול ארוך-טווח למניעת הישנות של DVT/PE (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול ב-DVT/PE **לפחות**) המינון המומלץ הוא 10 מ"ג **אחת ליום**. לא נקבעה בטיחות ויעילות הטיפול למשך תקופה של למעלה מ-12 חודשים. יש לשקול האם להאריך את הטיפול מעבר לתקופה של 12 חודשים. יש להתאים את משך הטיפול באופן אישי לאחר הערכת התועלת שבטיפול לעומת הסיכון לדמם.

« **שלב הטיפול פעמיים ביום** (15 מ"ג פעמיים ביום במהלך 3 השבועות הראשונים): במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריבר טבע באופן מיידי על מנת להבטיח נטילת 30 מ"ג ליום. במקרה זה, ניתן ליטול 2 טבליות של ריבר טבע 15 מ"ג בו זמנית. למחרת יש להמשיך בנטילת 15 מ"ג פעמיים ביום כרגיל.

« **שלב הטיפול פעם אחת ביום** (לאחר 3 שבועות): במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריבר טבע באופן מיידי ולמחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין להכפיל את המינון באותו היום על מנת לפצות על המנה שהוחמצה.

קביעת מינון למניעת אירועים אטרומבוטיים במבוגרים עם מחלת עורקים כלילית (Coronary artery disease, CAD) או מחלת עורקים פריפריית (Peripheral artery disease, PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים.

המינון המומלץ הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום. **מטופלים הנוטלים ריבר טבע 2.5 מ"ג פעמיים ביום צריכים ליטול בנוסף מנה יומית של 75-100 מ"ג חומצה אצטילסליצילית (Acetylsalicylic acid, ASA).**

תכנית טיפול



משך טיפול מותאם אישית

ריבר טבע 2.5 מ"ג פעמיים ביום  **ניתן ליטול עם או בלי מזון**

היעילות והבטיחות של ריברוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום בשילוב עם ASA יחד עם clopidogrel/ticlopidine נבחנה רק במטופלים עם ACS בתקופה האחרונה (ראו פירוט מטה). לא נחקר טיפול בשני מעכבי טסיות בשילוב עם ריברוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום במטופלים עם CAD ו/או PAD כרוניות.

חולים עם הפרעה כלייתית

אין צורך בהתאמת מינון במטופלים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה). יש לנקוט בזהירות בטיפול בריבר טבע בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה).

הטיפול בריבר טבע אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

יש לנקוט בזהירות בשימוש בריבר טבע במטופלים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה) אשר נוטלים במקביל תרופות המעלות את ריכוז ריברוקסבאן בפלסמה.

משך הטיפול

משך הטיפול צריך להקבע באופן אישי עבור כל מטופל על בסיס הערכות קבועות, תוך התחשבות בסיכון לאירועים טרומבוטיים אל מול הסיכונים לדימום.

אזהרות נוספות במטופלים בהתוויה של CAD/PAD

במטופלים עם CAD/PAD אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים, היעילות והבטיחות של ריברוקסבאן 2.5 מ"ג פעמיים ביום נבחנה בשילוב עם ASA.

במטופלים עם אירוע טרומבוטי אקוטי או שאמורים לעבור הליך וסקולרי ושהם יש צורך לטיפול בשני מעכבי טסיות, יש לשקול את המשך הטיפול בריבר טבע 2.5 מ"ג פעמיים ביום כתלות בסוג האירוע או ההליך ומשטר הטיפול בנוגדי הטסיות.

קיימת התוויה נגד לטיפול בריבר טבע בשילוב עם ASA בהתוויה של CAD/PAD במטופלים אשר חוו שבץ המורגי או לאקונארי או במטופלים אשר חוו שבץ מוחי מכל סוג בחודש האחרון.

יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בריבר טבע בשילוב עם ASA במטופלים עם CAD/PAD והמאפיינים הבאים:

- גיל 75 שנים ומעלה. יש להעריך באופן פרטני וקבוע את התועלת שבטיפול אל מול הסיכון הכרוך בו.
- משקל גוף נמוך (פחות מ- 60 ק"ג)
- מטופלים עם מחלת עורקים כלילית (CAD) עם כשל לבבי סימפטומטי חמור. הנתונים המחקריים מצביעים על כך שבמטופלים אלה התועלת של הטיפול בריברוקסבאן עשויה להיות פחותה (ראה סעיף 5.1 בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות להבהרות נוספות)

במקרה של החמצת מנה על המטופל ליטול את המנה הבאה של ריבר טבע 2.5 מ"ג במועד הבא בזמן הרגיל. אין להכפיל את המינון על מנת לפצות על המנה שהוחמצה.

קביעת מינון למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (Acute coronary syndrome, ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים

המינון המומלץ של ריבר טבע הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום.

יש להתחיל את הטיפול בריבר טבע 2.5 מ"ג בהקדם האפשרי, לאחר השגת התייצבות התסמונת הכלילית החריפה אך לכל המוקדם 24 שעות לאחר האישפוז בבית החולים ובזמן שבדרך כלל מפסיקים את טיפול נוגד הקרישה במתן פראנטרלי.

במקביל לריבר טבע 2.5 מ"ג על המטופל ליטול מנה יומית של 75-100 מ"ג חומצה אצטילסליצילית או מנה יומית של 75-100 מ"ג חומצה אצטילסליצילית יחד עם מנה יומית של 75 מ"ג קלופידוגרל

תכנית טיפול



משך טיפול מותאם אישית

ניתן ליטול עם או בלי מזון



ריבר טבע 2.5 מ"ג פעמיים ביום

חולים עם הפרעה כלייתית

אין צורך בהתאמת מינון במטופלים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה). יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בריבר טבע במטופלים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה). הטיפול בריבר טבע אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בחולים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה) אשר נוטלים במקביל לריבר טבע תרופות נוספות אשר מעלות את ריכוז ריברוקסבאן בפלסמה.

משך הטיפול

יש להעריך באופן שגרתי את הטיפול בכל חולה, באופן פרטני, תוך שקילת הסיכון לאירוע איסכמי אל מול הסיכון לדמם. החלטה על המשך הטיפול מעבר ל-12 חודשים צריכה להתקבל תוך הערכת הנתונים עבור כל מטופל, באופן פרטני, כיוון שקיים מידע מוגבל בלבד לגבי הארכת הטיפול עד 24 חודשים.

מתן יחד עם טיפול במעכבי הצמתת טסיות:

במטופלים עם אירוע טרומבוטי חריף או שעברו הליך בכלי דם ושבהם נדרש טיפול במשלב של שני נוגדי הצמתת טסיות, יש להעריך את המשך הטיפול בריבר טבע 2.5 מ"ג פעמיים ביום תוך התייחסות לסוג האירוע או ההליך ולמשטר הטיפול בנוגדי הצמתת הטסיות

אזהרות נוספות במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה

במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה בעת האחרונה, היעילות והבטיחות של ריבר טבע 2.5 מ"ג פעמיים ביום נבחנה בשילוב עם מעכבי הצמתת הטסיות ASA בלבד או ASA יחד עם קלופידוגרל/טיקלופידין (ticlopidine).

בישראל, ריבר טבע 2.5 מ"ג מתווה למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה עם עלייה בביומרקרים לבביים בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל.

טיפול בריבר טבע 2.5 מ"ג יחד עם מעכבי הצמתת טסיות אחרים (כגון prasugrel או ticagrelor) לא נבדק במחקרים קליניים ואינו מומלץ.

« יש לנקוט זהירות בעת הטיפול בריבר טבע בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית או חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה במצבים הבאים:

- גיל 75 שנים ומעלה. יש לשקול באופן פרטני וקבוע את התועלת שבטיפול אל מול הסיכון הכרוך בו.
- משקל גוף נמוך (פחות מ-60 ק"ג)

« קיימת התווית-נגד לטיפול משולב בריבר טבע ובמעכבי הצמתת טסיות במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה (ACS) אשר עברו בעבר שבץ מוחי או transient ischemic attack (TIA).

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל לקחת את המנה הבאה של ריבר טבע 2.5 מ"ג בזמן הרגיל בהתאם להמלצה. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על מנה שהוחמצה.

קביעת מינון מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים בוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך

המינון המומלץ של ריבר טבע הינו 10 מ"ג פעם ביום במתן פומי. יש לתת את המנה הראשונה 6-10 שעות לאחר הניתוח, בתנאי שהושג המוסטזיס.

משך הטיפול

משך הטיפול תלוי בסיכון הפרטני של המטופל לאירוע של פקקת ורידים תסחיפית כתלות בסוג הניתוח האורתופדי:

« במטופלים העוברים ניתוח גדול להחלפת מפרק הירך, משך הטיפול המומלץ הינו 5 שבועות

« במטופלים העוברים ניתוח גדול להחלפת מפרק הברך, משך הטיפול המומלץ הינו שבועיים

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריבר טבע באופן מיידי ולמחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין ליטול מנה כפולה באותו יום על מנת לפצות על מנה שהוחמצה.

הוראות לנטילה פומית

« **ריבר טבע 2.5 מ"ג ו-10 מ"ג – ניתן ליטול עם או בלי מזון.**

« **ריבר טבע 15 מ"ג ו-20 מ"ג חובה ליטול עם מזון.** נטילת מינונים אלה יחד עם מזון באותו הזמן תומכת בספיגת התרופה ומבטיחה זמינות ביולוגית גבוהה.

מטופלים המתקשים לבלוע את הטבליה בשלמותה, יכולים לרסק את הטבליה ולערבב עם מים או מחית תפוחים, מיד לפני בליעתה.

במינונים 15 מ"ג או 20 מ"ג - על המטופל לאכול מיד לאחר נטילת התרופה המרוסקת. לא קיים מידע לגבי לעיסה או חציה של הטבליה.

בנוסף, ניתן לתת את טבליית ריבר טבע המרוסקת דרך צינור הזנה לקיבה, לאחר ווידוא מיקום תקין של הצינור. יש לתת את הטבליה המרוסקת בכמות קטנה של מים דרך צינור הזנה לקיבה ולאחר מכן לשטוף בכמות נוספת של מים. לאחר מתן טבלייה מרוסקת של ריבר טבע 15 מ"ג או 20 מ"ג יש לתת מייד הזנה אנטרלית.

הנחיות טרם ניתוח או הליך פולשני

אם יש צורך בהתערבות כירורגית או בהליך פולשני, במידת האפשר ובהסתמך על שיקול דעתו של הרופא:

ריבר טבע 2.5 מ"ג – יש להפסיק את הטיפול לפחות 12 שעות לפני ההתערבות.

ריבר טבע 10/15/20 מ"ג – יש להפסיק את מתן ריבר טבע לפחות 24 שעות לפני ההתערבות.

אם אין אפשרות לדחות את ההליך, יש להעריך את הסיכון המוגבר לדמם לעומת דחיפות ההתערבות.

יש לחדש את מתן ריבר טבע לאחר ההליך או ההתערבות הכירורגית בהקדם האפשרי, בתנאי שהמצב הקליני מאפשר זאת והושג המוסטזיס הולם.

כאשר ריבר טבע 2.5 מ"ג ניתן בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או עם חומצה אצטילסליצילית יחד עם קלופידוגרל – אם המטופל צפוי לעבור ניתוח אלקטיבי והאפקט של מעכבי הטסיות אינו רצוי, הפסקת הטיפול במעכבי הטסיות צריכה להעשות על-פי ההנחיות בעלוני התכשיר של היצרן.

הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים

בעת הרדמה נירואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור אפידורלי או ספינלי, חולים המטופלים בנוגדי קרישה, למניעת סיבוכים טרומבואמבוליים, נמצאים בסיכון מוגבר לשטף דם אפידורלי או ספינלי, העלול לגרום לשיתוק ארוך טווח או קבוע.

הסיכון להופעת אירועים אלה עלול לעלות לאור השימוש בצנתר אפידורלי או בעת שימוש מקביל בתרופות נוספות המשפיעות על המוסטזיס. הסיכון עלול לעלות גם עקב ניקור אפידורלי/ספינלי טראומתי או חוזר. לפיכך, יש לנטר את המטופלים לעיתים קרובות לצורך זיהוי סימנים ותסמינים של הפרעה נירולוגית (כגון חוסר תחושה או חולשה ברגליים, פגיעה בתפקוד המעי או שלפוחית השתן). במקרים בהם זוהתה פגיעה נירולוגית, יש צורך דחוף באיבחון ובטיפול. לפני התערבות נירואקסיאלית במטופלים המקבלים טיפול בנוגד קרישה או במטופלים בהם מתוכנן טיפול מניעתי בנוגד קרישה, על הרופא להעריך את התועלת לעומת הסיכון.

להלן המלצות מיוחדות בעת הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינאלים בהתאם להתוויות:

- **מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית.**

טיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE במבוגרים

לא קיים ניסיון קליני בשימוש בריברוקסבאן 15 מ"ג או 20 מ"ג במצבים אלה. להפחתת הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריברוקסבאן בעת הרדמה נירורואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור ספינלי יש להתחשב בפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבאן.

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן מוערכת כנמוכה. עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן מוערכת כנמוכה מספיק עבור כל מטופל ויש לשקול זאת מול הדחיפות של ההליך הדיאגנוסטי.

לצורך הסרה של הצנתר האפידורלי, ובהתבסס על מאפיינים פרמקוקינטיים כלליים, לפחות כפליים זמן מחצית חיים (2x half life) צריך לחלוף, כלומר לפחות 18 שעות במטופלים שהינם מבוגרים צעירים ו-26 שעות במטופלים קשישים, מאז מתן המנה האחרונה של ריברוקסבאן (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות).

לאחר הסרת הצנתר, יש להמתין לפחות 6 שעות לפני מתן המנה הבאה של ריבר טבע.

במקרה של ניקור טראומטי, יש לדחות את המתן של ריבר טבע ב-24 שעות.

- **מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך**

יש להתחשב בפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבאן בכדי להפחית את הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריבר טבע בעת הרדמה נירורואקסיאלית (אפידורלית/ספינלית) או ניקור ספינלי.

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן מוערכת כנמוכה

(ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות). טרם הסרה של צנתר אפידורלי צריכות לחלוף לפחות 18 שעות מאז המנה האחרונה של ריבר טבע. לאחר הסרת הצנתר, צריכות לחלוף לפחות 6 שעות לפני מתן המנה הבאה של ריבר טבע. במקרה של ניקור טראומטי, יש לדחות את המתן של ריבר טבע ב-24 שעות.

- **מניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים עם מחלת עורקים כלילית (CAD) או מחלת עורקים פריפרית (PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים**

- **מניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים**

לא קיים ניסיון קליני בשימוש בריברוקסבאן 2.5 מ"ג בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או חומצה אצטילסליצילית יחד עם קלופידוגרל במצבים אלה. להפחתת הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריבר טבע בעת הרדמה נירורואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור ספינלי, יש לקחת בחשבון את הפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבאן.

את מתן מעכבי הצמתת הטסיות יש להפסיק בהתאם להוראות בעלון לרופא של יצרן התכשירים הרלוונטים.

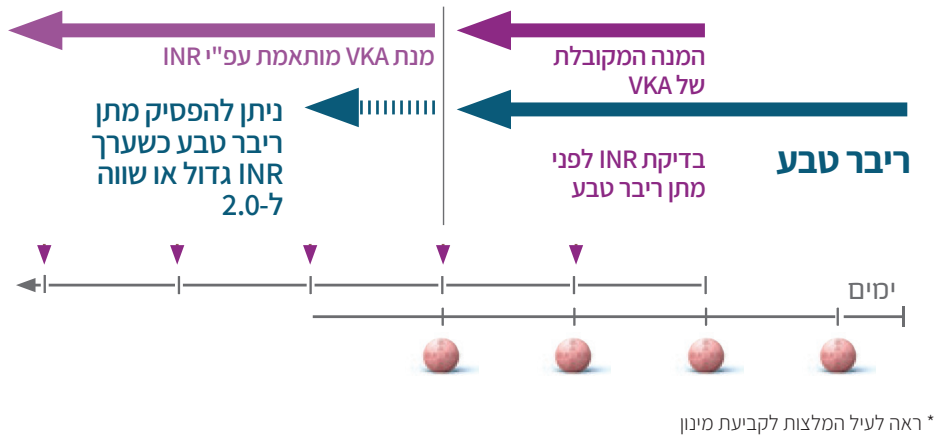
באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן מוערכת כנמוכה (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות). עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיקואגולנטית של ריבר טבע מוערכת כנמוכה מספיק עבור כל מטופל.

מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (Vitamin K antagonist, VKA) לריבר טבע

חולים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית, המקבלים טיפול למניעת שבץ מוחי והיווצרות תסחיפים סיסטמיים, יש להפסיק את הטיפול ב-VKA ולהתחיל את הטיפול בריבר טבע כאשר ערך INR קטן או שווה ל-3.0.

חולים המקבלים טיפול בשל DVT או תסחיף ריאתי (PE) ולמניעת הישנות DVT ותסחיף ריאתי (PE), יש להפסיק את הטיפול ב-VKA ולהתחיל את הטיפול בריבר טבע כאשר ערך INR קטן או שווה ל-2.5.

מעבר מריבר טבע ל-VKA



מעבר מנוגדי קרישה פראנטרליים לריבר טבע

- « עבור חולים המקבלים טיפול פראנטרלי תוך ורידי רציף (כגון טיפול בהפארין תוך ורידי רציף) יש להתחיל את הטיפול בריבר טבע מיד עם הפסקת הטיפול הפראנטרלי.
- « עבור חולים המטופלים בטיפול פראנטרלי במינון קבוע, כגון מינון קבוע של Low Molecular Weight Heparin: יש להפסיק את הטיפול הפראנטרלי ויש להתחיל את הטיפול בריבר טבע 0-2 שעות לפני הזמן בו הייתה אמורה להינתן המנה הבאה של הטיפול הפראנטרלי.

מעבר מריבר טבע לנוגדי קרישה פראנטרליים

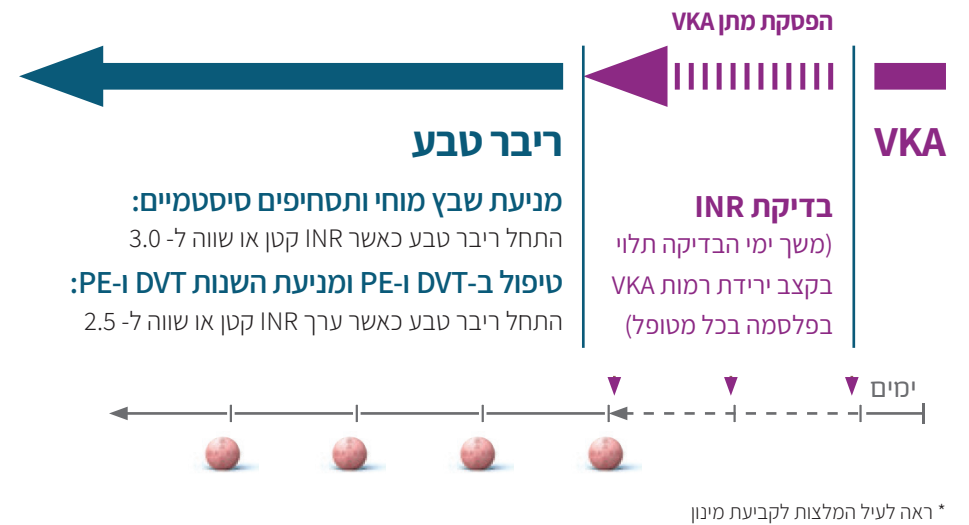
יש לתת את המנה הראשונה של נוגד קרישה פראנטרלי בזמן בו הייתה אמורה להנתן המנה הבאה של ריבר טבע.

תגובות בין תרופתיות

- « תרופות שהן משפעות חזקות של פעילות CYP3A4 (כגון phenytoin, rifampicin, St. John's Wort או phenobarbital, carbamazepine) עלולות להוריד את הריכוז של ריברוקסבאן בפלסמה ולכן מומלץ להימנע משילוב שלהן עם ריבר טבע אלא אם המטופל נמצא תחת ניטור הדוק לסימנים ותסמינים של הופעת קרישי דם.

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקוגולנטית של ריבר טבע, ולכן אין להשתמש בה למטרה זו. טיפול בריבר טבע בלבד אינו מחייב ניטור שגרתית של תפקודי קרישה.

מעבר מ-VKA לריבר טבע



מעבר מריבר טבע לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)

קיים פוטנציאל לאנטיקוגולציה שאינה נאותה בעת המעבר מריבר טבע ל-VKA. במהלך המעבר בין הטיפולים, חשוב ביותר להבטיח אנטיקוגולציה נאותה, תוך מזעור הסיכון לדמם.

בעת המעבר ל-VKA יש לתת ריבר טבע ו-VKA במקביל עד אשר ערך ה-INR יגיע לפחות ל-2.0. במהלך היומיים הראשונים לתקופת המעבר, יש לתת את המינון ההתחלתי המקובל של VKA, לאחר מכן יש להתאים את המינון על סמך בדיקות INR.

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקוגולנטית של ריבר טבע.

כאשר החולים מקבלים במקביל הן ריבר טבע והן VKA, אין למדוד INR בטרם חלפו 24 שעות מנטילת המנה הקודמת של ריבר טבע, אך יש לבצע את המדידה לפני נטילת המנה הבאה של ריבר טבע. לאחר הפסקת הטיפול בריבר טבע, ניתן למדוד INR באופן אמין לפחות 24 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה.

לתגובות בין תרופתיות נוספות ראה פירוט מטה בסעיף "אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם 'תת-סעיף' מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לריבר טבע".

אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם

בדומה לכל נוגדי הקרישה, ריבר טבע עלול להגביר את הסיכון לדמם. יש לשים לב להתוויות הנגד לטיפול המופיעות לעיל.

הסיכון לדמם עולה עם הגיל.

קיימות מספר תת-אוכלוסיות של מטופלים הנמצאות בסיכון מוגבר לדמם ולפיכך צריכות להיות מנוטרות בקפידה לגילוי סימנים ותסמינים העשויים להעיד על דימום ואנמיה.

יש לחפש מקור דימום בכל מקרה של ירידה בלתי מוסברת ברמת ההמוגלובין או בלחץ הדם.

ההחלטה לגבי הטיפול במטופלים אלה צריכה להתקבל לאחר הערכת התועלת שבטיפול אל מול הסיכון לדמם:

« מטופלים בעלי הפרעה כלייתית - אנא ראה במדריך זה המלצות להתאמת מינון

למטופלים עם הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל לדקה) או חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה) בהתאם להתוויות השונות. יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בריבר טבע במטופלים עם קצב פינוי קריאטינין של 15-29 מ"ל לדקה או במטופלים עם הפרעה בתפקוד הכליות* הנוטלים במקביל לריבר טבע תרופות נוספות הגורמות לעלייה בריכוז ריברוקסבאן בפלסמה. הטיפול בריבר טבע אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

* עם הפרעה בינונית בתפקוד הכליות (קצב פינוי קריאטינין 30-49 מ"ל דקה) עבור ריבר טבע 2.5 ג' ו-10 מ"ג.

« מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לריבר טבע:

- טיפול סיסטמי בתכשירים אנטי-פטריותיים על בסיס azole (כגון itraconazole, voriconazole, ketoconazole, posaconazole), או מעכבי פרוטאזות של HIV (כגון ritonavir) - מתן ריבר טבע אינו מומלץ.
- תרופות המשפיעות על המוסטזיס כגון תכשירי Non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין), מעכבי הצמתת טסיות, מעכבים סלקטיביים של ספיגה חוזרת של סרטונין

(SSRIs) ומעכבים של ספיגה חוזרת של סרטונין- נוראפינרין (SNRIs) יש לנקוט בזהירות. עבור מטופלים הנמצאים בסיכון למחלה כיבית במערכת העיכול ניתן לשקול טיפול מונע מתאים.

- מטופלים בהתוויות של ACS ו-CAD/PAD - טיפול ב- NSAIDs במטופלים בריבר טבע בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל צריך להנתן רק במקרים בהם התועלת ששטיפול עולה על הסיכון לדימום.
- dronedarone - בשל מיעוט מידע קליני, מומלץ להימנע משילוב עם ריבר טבע.
- התגובה הבין תרופתית עם אריתרומיצין, קלריתרומיצין ופלקונאזול הינה ככל הנראה חסרת משמעות קלינית במרבית המטופלים אך עשויה להיות משמעותית במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה (ראה מעלה מידע נוסף לגבי מטופלים בעלי הפרעה כלייתית).

הערה: למידע על תגובות בין תרופתיות נוספות עם ריברוקסבאן, אנא עיינו בעלון לרופא המאשר ע"י משרד הבריאות.

« מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם:

- בדומה לנוגדי קרישה אחרים, הטיפול בריבר טבע אינו מומלץ במטופלים עם סיכון מוגבר לדמם כגון:
- הפרעות המגבירות את הנטייה לדימום (מולדות או נרכשות)
 - יתר לחץ דם עורקי חמור בלתי מאוזן
 - מחלות במערכת העיכול העלולות להוביל לסיבוכי דמם (פרט לכיב פעיל או כיב לאחרונה במערכת העיכול המהווים התוויות נגד לטיפול) כגון מחלת מעי דלקתית, דלקת של הוושט או הקיבה או מחלת החזר קיבתי-ושטי (רפלוקס)
 - רטינופתיה וסקולרית
 - ברונכיאקטזיות או היסטוריה של דימום ריאתי

מטופלים עם סרטן

מטופלים עם מחלה ממארת עשויים להמצא בסיכון מוגבר הן לדימום והן לטרומבוזיס באותה העת.

במטופלים עם סרטן פעיל יש להעריך את התועלת הפרטנית ששטיפול האנטי-טרומבוטי כנגד הסיכון לדימום בהתחשב במיקום הגידול, הטיפול האנטי-סרטני ושלב המחלה.

גידולים הנמצאים במערכת העיכול או במערכת האורוגניטלית מקושרים עם סיכון מוגבר לדימום בעת הטיפול בריבר טבע.

קיימת התווית נגד לטיפול בריברוקסבאן במטופלים עם גידולים סרטניים בעלי סיכון גבוה לדמם (ראה התוויות נגד מעלה).

בשל ספיגה מוגבלת, צפוי שבמינונים של 50 מ"ג ויותר, שהינם מעל הטווח התרפויטי, יתקיים אפקט תקרה ללא עליה נוספת ברמה הממוצעת בפלסמה. במקרה של מינון יתר ניתן לשקול שימוש בפחם פעיל להפחתת הספיגה. קיים תכשיר-נגד ייעודי הסותר את הפעולה הפארמקודינמית של ריברוקסבאן, andexanet alfa (יש לעיין בעלון לצרכן של תכשיר זה).

טיפול במקרה של דימום

במקרה של אירוע דמם בחולה המטופל בריבר טבע יש לדחות את מתן המנה הבאה של ריבר טבע או להפסיק את הטיפול בהתאם למצב.

הטיפול בדמם צריך להיות מותאם אישית בהתאם לחומרת הדימום ומיקומו. טיפול פרטני מותאם באירוע דמם עשוי לכלול:

« טיפול סימפטומטי כגון לחץ מכאני, התערבות כירורגית, מתן נוזלים

« תמיכה המודינמית - עירוי מוצרי דם או מרכיבי דם

« אם הדמם אינו ניתן לשליטה באמצעים המפורטים לעיל, יש לשקול מתן תכשיר נגד ייעודי הסותר את פעולת Factor Xa inhibitor (andexanet alfa) או מתן מוצר פרו-קואגולנטי כגון Prothrombin complex concentrate (PCC) או Activated prothrombin complex concentrate (APCC) או פקטור VIIa רקומביננטי (r-FVIIa). עם זאת, נכון להיום, הניסיון הקליני עם מוצרים רפואיים אלה באנשים המטופלים בקסרלטו הוא מוגבל מאוד.

לאור מידת הקישור הגבוהה לחלבוני הפלסמה, ריבר טבע אינו צפוי להיות מפונה באמצעות דיאליזה.

בדיקות קרישה

הטיפול בריבר טבע אינו מחייב ניטור שגרתני של תפקודי קרישה. עם זאת, מדידת הרמות של ריבר טבע עשויה להיות לעזר במקרים חריגים בהם ידיעת רמת החשיפה לתכשיר תסייע בקבלת החלטות רפואיות למשל במצבים של מינון יתר או צורך בנייתוח חירום.

תבחין anti-Factor Xa עם כיוול מתאים למדידת רמות rivaroxaban זמין כעת בצורה מסחרית.

בעת הצורך ניתן לבצע בדיקה של מצב ההמוסטזיס גם באמצעות תבחין PT תוך שימוש ב- Neoplastin, כמפורט בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות.

תוצאות הבדיקות המפורטות להלן עלולות להיות גבוהות יותר: תוצאות הבדיקות המפורטות להלן עלולות להיות גבוהות יותר: Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) וכן INR, יתרה מכך, בדיקת INR פותחה לצורך ניטור ההשפעות של VKA על PT ולכן אינה מתאימה לניטור הפעילות של ריבר טבע. אין לבסס החלטות לגבי מינון או טיפול על סמך ערך INR, למעט מקרים של מעבר מריבר טבע ל-VKA כמתואר במדריך זה.

דיווח על תופעות לוואי

קיימת חשיבות לדיווח על תופעות לוואי לאחר רישומו של תכשיר. הדיווח מאפשר ניטור מתמשך של פרופיל התועלת/סיכון של התכשיר.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות:

<https://sideeffects.health.gov.il>

ניתן גם לדווח לבעל הרישום, טבע ישראל בע"מ דרך:

safety.israel@teva.co.il

מידע נוסף

לפרטים נוספים יש לעיין בעלון העדכני לרופא שאושר ע"י משרד הבריאות לפרטים נוספים ניתן לפנות לחברת טבע ישראל:

ת.ד. 3190 דבורה הנביאה 124, תל אביב

טלפון: 1-800-805-005

התוויה	מינון מומלץ	מינון מומלץ באוכלוסיות מיוחדות
<p>ריבר טבע, בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית, מתווה למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים עם מחלת עורקים כלילית (CAD) או מחלת עורקים פריפרית (PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים</p>	<p>המינון המומלץ הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום</p> <p>בשילוב עם מנה יומית של חומצה אצטילסליצילית 75-100 מ"ג</p>	
<p>ריבר טבע, בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל, מתווה למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים</p>	<p>המינון המומלץ הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום</p> <p>בשילוב עם 75-100 מ"ג/יום חומצה אצטילסליצילית או עם 75-100 מ"ג/יום חומצה אצטילסליצילית ו-75 מ"ג/יום קלופידוגרל</p>	

ריבר טבע 15 מ"ג ו-20 מ"ג חובה ליטול עם מזון.

ריבר טבע 2.5 מ"ג ו-10 מ"ג ניתן ליטול עם או בלי מזון.

מטופלים המתקשים בבלוע את הטבליה בשלמותה, יכולים לרסק את הטבליה ולערבב עם מים או מחית תפוחים, מיד לפני בליעתה. במינונים 15 מ"ג או 20 מ"ג - על המטופל לאכול מיד לאחר נטילת התרופה המרוסקת. אין מידע על לעיסה/חציה.

* יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריבר טבע בחולים עם קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה ובמטופלים עם הפרעה כלליתית אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

** ריבר טבע אינו מומלץ כחלופה ל- unfractionated heparin בחולים עם PE שאינם יציבים המודינמית או שעשויים לקבל טיפול טרומבוליטי או לעבור pulmonary embolectomy.

מדרוך זה אושר בהתאם להוראות משרד הבריאות בספטמבר 2023

התוויה	מינון מומלץ	מינון מומלץ באוכלוסיות מיוחדות
<p>מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית, בעלי גורם סיכון אחד או יותר כגון אי-ספיקת לב, יתר לחץ דם, גיל 75 שנים ומעלה, סוכרת, שבץ מוחי או התקף איסכמי חולף בעבר</p>	<p>20 מ"ג פעם ביום</p>	<p>מטופלים עם הפרעה בתפקוד הכלייתי (קצב פינוי קריאטינין 15-49 מ"ל/דקה)*</p> <p>ריבר טבע 15 מ"ג אחת ליום</p> <p>ראו במדריך מידע לגבי מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (Percutaneous coronary intervention, PCI) עם (stent) החדרת תומכן</p>
<p>טיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE)** , ומניעת הישנות של DVT ו- PE - במבוגרים.</p> <p>מניעת הישנות של DVT ו- PE במבוגרים (לאחר השלמת לפחות 6 חודשים של טיפול ב- DVT/PE)</p>	<p>במהלך ימים 1-21 לטיפול ב- DVT או PE אקוטי ולמניעת הישנות DVT ו- PE - המינון המומלץ הוא 15 מ"ג פעמיים ביום</p> <p>החל מיום 22 לטיפול המינון המומלץ הוא 20 מ"ג פעם ביום</p> <p>לטיפול ארוך-טווח למניעת הישנות של DVT ו- PE לאחר השלמת 6 חודשי טיפול לפחות המינון המומלץ הינו 10 מ"ג פעם ביום</p>	<p>מטופלים עם הפרעה בתפקוד הכלייתי (קצב פינוי קריאטינין 15-49 מ"ל/דקה)*</p> <p>ימים 1-21 : ריבר טבע 15 מ"ג פעמיים ביום</p> <p>לאחר מכן ריבר טבע 15 מ"ג פעם ביום במקום 20 מ"ג פעם ביום במטופלים בהם על הסיכון להישנות DVT/PE</p>
<p>מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) במבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך</p>	<p>10 מ"ג פעם ביום</p>	<p>המינון המומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום</p>

