

מדריך לרופא

Rivaroxaban Taro 2.5 mg

Rivaroxaban Taro 10 mg

Rivaroxaban Taro 15 mg

Rivaroxaban Taro 20 mg

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

תוכן עניינים

4.....	מדריך לרופא
4.....	כרטיס מידע בטיחותי למטופל
6.....	התוויות:
7.....	התוויות-נגד לטיפול:
8.....	המלצות לקביעת מינון
8.....	קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם
8.....	רפרור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non valvular atrial fibrillation, NVAF) (
8.....	חולים עם הפרעה כלייתית
8.....	משך הטיפול
8.....	החמצת מנה
9.....	מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (Percutaneous coronary intervention, PCI) עם החדרת תומכן (stent).
9.....	מטופלים העוברים היפוך קצב לב (Cardioversion)
9.....	קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (Deep vein thrombosis, DVT)
9.....	ותסחיף ריאתי (Pulmonary embolism, PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE
10.....	חולים עם הפרעה כלייתית
10.....	משך הטיפול
10.....	החמצת מנה
11.....	קביעת מינון למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים עם מחלת עורקים
11.....	כלילית (coronary artery disease, CAD) או מחלת עורקים פריפרית
11.....	(peripheral artery disease, PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים
11.....	חולים עם הפרעה כלייתית
11.....	משך הטיפול
12.....	אזהרות נוספות במטופלים בהתוויה של CAD/PAD
12.....	החמצת מנה
12.....	קביעת מינון למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת
12.....	כלילית חריפה (Acute coronary syndrome, ACS) עם עלייה בביומרקרים
12.....	לבביים
13.....	חולים עם הפרעה כלייתית
13.....	משך הטיפול
14.....	מתן יחד עם טיפול במעכבי הצמתת טסיות

14.....	אזהרות נוספות במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה
14.....	החמצת מנה
15.....	קביעת מינון מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים בוגרים העוברים
15.....	ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך
15.....	משך הטיפול
15.....	החמצת מנה
15.....	הוראות לנטילה פומית
16.....	הנחיות טרם ניתוח או הליך פולשני
16.....	הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים
18.....	מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (Vitamin K antagonist, VKA) לריברוקסבן תרו
19.....	מעבר מריברוקסבן תרו לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)
20.....	מעבר מנוגדי קרישה פראנטראליים לריברוקסבן תרו
20.....	מעבר מריברוקסבן תרו לנוגדי קרישה פראנטראליים
20.....	תגובות בין תרופתיות
21.....	אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם
23.....	מטופלים עם סרטן
23.....	מינון יתר
23.....	טיפול במקרה של דימום
24.....	בדיקות קרישה
24.....	דיווח על תופעות לוואי
25.....	סיכום משטרי המינון במבוגרים

מדריך לרופא

מדריך זה כולל המלצות לשימוש בריברוקסבן תרו במטרה למזער את הסיכון לדימום במהלך הטיפול בתכשיר.

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

"כרטיס מידע בטיחותי למטופל בנוגד הקרישה ריברוקסבן תרו" מצורף לאריזת התכשיר.

כמו כן, ניתן להדפיסו מאתר משרד הבריאות ולתת למטופל. 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, לרבות רופאי שיניים, על היותו מטופל בנוגד קרישה ויכיל 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 בריברוקסבן תרו, במטרה להבטיח יעילות ובטיחות מרביות בעת השימוש בתכשיר:

- ❖ **יש להתאים את המינון לתפקוד הכלייתי של המטופל.**
הנחיות להתאמת מינון בהתאם לתפקוד הכלייתי בהתוויות השונות מופיעות בהמשך מדריך זה. השימוש בריברוקסבן תרו 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 ראו בהמשך המדריך אזהרות מיוחדות עבור הטיפול בריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג במטופלים בגיל 75 שנים ומעלה או במשקל גוף נמוך (פחות מ- 60 ק"ג).
- ❖ **יש להתחשב בתרופות הניתנות במקביל לריברוקסבן תרו, לרבות תרופות המשפיעות על המוסטזיס כגון: תכשירי NSAIDs, חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין) או מעכבי הצמתת טסיות.**
- ❖ **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, ריברוקסבן תרו 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 מסוימות במקביל לריברוקסבן תרו (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 בריברוקסבן תרו. הנחיות לטיפול במקרי דמם מופיעות בהמשך המדריך.

❖ הפסקת הטיפול בטרם עת מעלה את הסיכון להיווצרות קרישי דם

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

❖ הרדמה או ניקור אפידורליים או ספינליים

בעת הרדמה נוירואקסיאלית (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 ראו מידע נוסף בנושא בהמשך המדריך.

תכשיר	התוויה
ריברוקסבן תרו 20 מ"ג ריברוקסבן תרו 15 מ"ג	<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>טיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) ומניעת הישנות של DVT ו- PE - במבוגרים.</p>
ריברוקסבן תרו 10 מ"ג	<p>מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) במבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך.</p> <p>מניעת הישנות פקקת ורידית עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) במבוגרים (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול לפחות ב- DVT/PE).</p>
ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג	<p>ריברוקסבן תרו, 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>ריברוקסבן תרו, 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>

התוויות-נגד לטיפול:

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 לריברוקסבן תרו כגון: הפרין, הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך (אנוקספרין, דלטפרין וכו'), נגזרות הפרין (פונדאפרינוקס וכו'), נוגדי קרישה פומיים (וארפארין, דביגטראן אטקסילאט, אפיקסבאן 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 הגורמות להפרעות בתהליך הקרישה ולעליה בסיכון לדימום שהינה משמעותית קלינית לרבות חולים עם שחמת כבד עם Child Pugh B and C.
6. היריון או הנקה - נשים בעלות פוטנציאל להרות צריכות להימנע מלהרות במהלך הטיפול בריברוקסבן תרו.

התוויות-נגד נוספות עבור ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג בלבד:

1. טיפול בנוגדי טסיות במקביל לריברוקסבן תרו בהתוויה של תסמונת כלילית חריפה במטופלים אשר חוו בעבר שבץ מוחי או Transient Ischemic Attack (TIA).
2. טיפול בחומצה אצטילסליצילית במקביל לריברוקסבן תרו 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

ריברוקסבן תרו 20 מ"ג פעם ביום* חובה ליטול עם מזון

*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 בריברוקסבן תרו אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה. יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריברוקסבן תרו בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבן בפלסמה.

משך הטיפול

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

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריברוקסבן תרו באופן מיידית 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 ריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו לפחות 4 שעות לפני מועד היפוך הקצב בכדי להבטיח אנטיקואגולציה נאותה.

בכל המטופלים, יש לוודא לפני היפוך הקצב שהמטופל אכן נטל ריברוקסבן תרו 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 מומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום.

ריברוקסבן תרו 10 מ"ג אינו מומלץ ב-6 החודשים הראשונים לטיפול ב-DVT או PE.

חולים עם הפרעה כלייתית

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 בריברוקסבן תרו בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה).

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

יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריברוקסבן תרו בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות* אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבן בפלסמה.

*הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קריאטינין של 30-49 מ"ל לדקה) עבור ריברוקסבן תרו 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.

החמצת מנה

❖ **שלב הטיפול פעמיים ביום (15 מ"ג פעמיים ביום במהלך 3 השבועות הראשונים):** במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריברוקסבן תרו באופן מיידי על מנת להבטיח נטילת 30 מ"ג ליום. במקרה זה, ניתן ליטול 2 טבליות של ריברוקסבן תרו 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 ריברוקסבן תרו 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 אטרורומבוטיים 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 ריברוקסבן תרו 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

ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום

ניתן ליטול ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג עם או ללא מזון

היעילות והבטיחות של ריברוקסבן תרו 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 ריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה). הטיפול בריברוקסבן תרו אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

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

משך הטיפול

משך הטיפול צריך להיקבע 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 ריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום כתלות בסוג האירוע או ההליך ומשטר הטיפול בנוגדי הטסיות.

קיימת התווית נגד לטיפול בריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו 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 מחקריים מצביעים על כך שבמטופלים אלה התועלת של הטיפול בריברוקסבן תרו עשויה להיות פחותה.

החמצת מנה

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

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

המינון המומלץ של ריברוקסבן תרו הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום. יש להתחיל את הטיפול בריברוקסבן תרו 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 לריברוקסבן תרו 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

ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום

ניתן ליטול ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג עם או ללא מזון

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 בריברוקסבן תרו במטופלים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה). הטיפול בריברוקסבן תרו 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 לריברוקסבן תרו תרופות נוספות אשר מעלות את ריכוז ריברוקסבן 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 בריברוקסבן תרו 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 ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג פעמיים ביום נבחנה בשילוב עם מעכבי הצמתת הטסיות ASA בלבד או ASA יחד עם קלופידוגרל/טיקלופידין (ticlopidine).

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

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

- ❖ יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו ובמעכבי הצמתת טסיות במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה (ACS) אשר עברו בעבר שבץ מוחי או (TIA) transient ischemic attack.

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל לקחת את המנה הבאה של ריברוקסבן תרו 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 ריברוקסבן תרו 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 ורידית תסחיפית כתלות בסוג הניתוח האורטופדי:

- ❖ 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 ריברוקסבן תרו באופן מייד ולמחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין ליטול מנה כפולה באותו יום על מנת לפצות על מנה שהוחמצה.

הוראות לנטילה פומית

- ❖ ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג ו- 10 מ"ג – ניתן ליטול עם או בלי מזון.
- ❖ ריברוקסבן תרו 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 ריברוקסבן תרו המרוסקת דרך צינור הזנה לקיבה, לאחר ווידוא מיקום תקין של הצינור. יש לתת את הטבליה המרוסקת בכמות קטנה של מים דרך צינור ההזנה לקיבה ולאחר מכן לשטוף בכמות נוספת של מים. לאחר מתן טבלייה מרוסקת של ריברוקסבן תרו 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:

ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג – יש להפסיק את הטיפול לפחות 12 שעות לפני ההתערבות.

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

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

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

כאשר ריברוקסבן תרו 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 להיעשות על-פי ההנחיות בעלוני התכשיר של היצרן.

הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים

בעת הרדמה נוירואקסיאלית (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 נוירולוגית (כגון חוסר תחושה או חולשה ברגליים, פגיעה בתפקוד המעי או שלפוחית השתן). במקרים בהם זוהתה פגיעה נוירולוגית, יש צורך דחוף באיבחון ובטיפול. לפני ההתערבות נוירואקסיאלית 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 פרודורים שאינו על רקע מחלה מסתמית.**

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

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

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבן תרו מוערכת כנמוכה. עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבן תרו 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 ($2 \times \text{half life}$) צריך לחלוף, כלומר לפחות 18 שעות במטופלים שהינם מבוגרים צעירים ו-26 שעות במטופלים קשישים, מאז מתן המנה האחרונה של ריברוקסבן תרו.

לאחר הסרת הצנתר, יש להמתין לפחות 6 שעות לפני מתן המנה הבאה של ריברוקסבן תרו.

במקרה של ניקור טראומטי, יש לדחות את המתן של ריברוקסבן תרו ב-24 שעות.

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

יש להתחשב בפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבן תרו בכדי להפחית את הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריברוקסבן תרו בעת הרדמה נורואקסיאלית (אפידורלית/ספינלית) או ניקור ספינלי.

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

טרם הסרה של צנתר אפידורלי צריכות לחלוף לפחות 18 שעות מאז המנה האחרונה של ריברוקסבן תרו. לאחר הסרת הצנתר, צריכות לחלוף לפחות 6 שעות לפני מתן המנה הבאה של ריברוקסבן תרו. במקרה של ניקור טראומטי, יש לדחות את המתן של ריברוקסבן תרו ב- 24 שעות.

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

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

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

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

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבן תרו מוערכת כנמוכה. עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבן תרו מוערכת כנמוכה מספיק עבור כל מטופל.

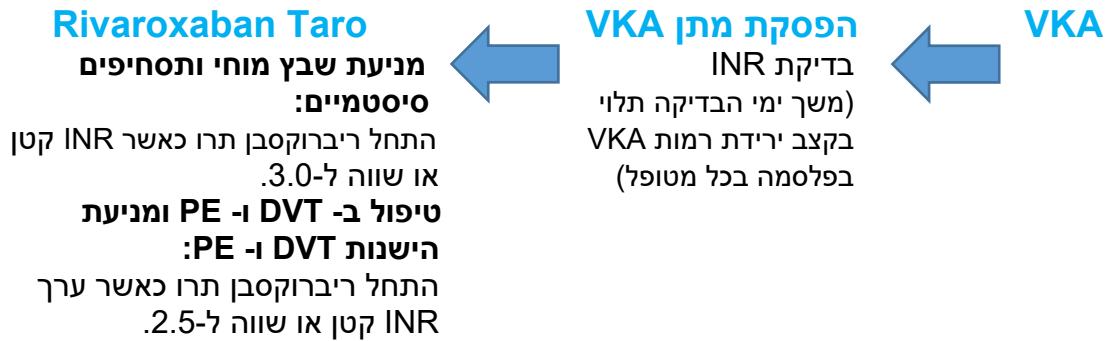
מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (Vitamin K antagonist, VKA) לריברוקסבן תרו

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 בריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו כאשר ערך INR קטן או שווה ל-2.5.

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקואגולנטית של ריברוקסבן תרו, ולכן אין להשתמש בה למטרה זו. טיפול בריברוקסבן תרו בלבד אינו מחייב ניטור שגרותי של תפקודי קרישה.

מעבר מ- VKA לריברוקסבן תרו



* ראה לעיל המלצות לקביעת מינון

מעבר מריברוקסבן תרו לאנטגוניסטים של ויטמין K (VK A)

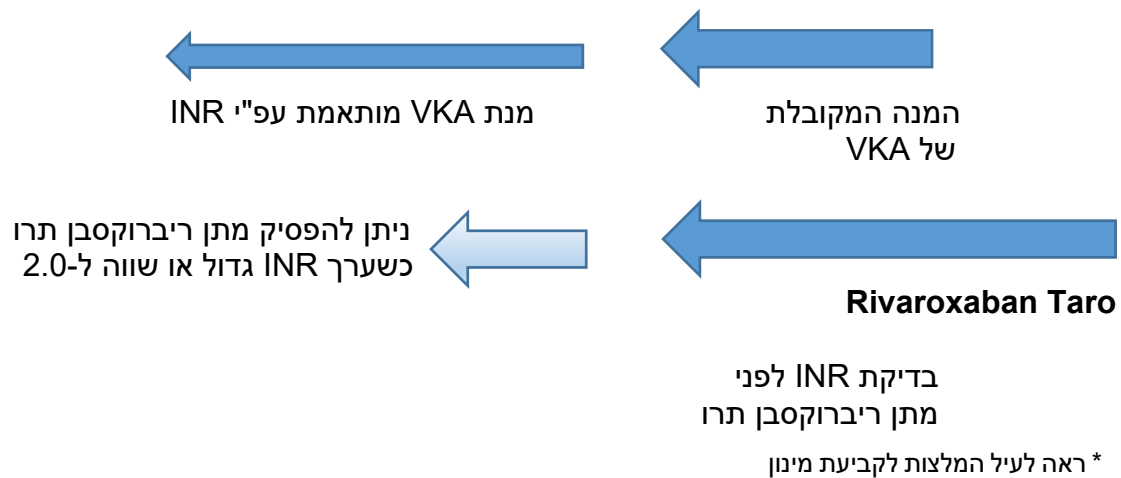
קיים פוטנציאל לאנטיקואגולציה שאינה נאותה בעת המעבר מריברוקסבן תרו ל-VKA.

במהלך המעבר בין הטיפולים, חשוב ביותר להבטיח אנטיקואגולציה נאותה, תוך מזעור הסיכון לדמם.

בעת המעבר ל- VKA יש לתת ריברוקסבן תרו 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, ולאחר מכן יש להתאים את המינון על סמך בדיקות INR.

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקואגולנטית של ריברוקסבן תרו. כאשר החולים מקבלים במקביל הן ריברוקסבן תרו והן VKA, אין למדוד INR בטרם חלפו 24 שעות מנטילת המנה הקודמת של ריברוקסבן תרו, אך יש לבצע את המדידה לפני נטילת המנה הבאה של ריברוקסבן תרו. לאחר הפסקת הטיפול בריברוקסבן תרו, ניתן למדוד INR באופן אמין לפחות 24 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה.

מעבר מריברוקסבן תרו ל-VKA



מעבר מנוגדי קרישה פראנטראליים לריברוקסבן תרו

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

מעבר מריברוקסבן תרו לנוגדי קרישה פראנטראליים

יש לתת את המנה הראשונה של נוגד קרישה פארנטראלי בזמן בו היתה אמורה להינתן המנה הבאה של ריברוקסבן תרו.

תגובות בין תרופתיות

- ❖ תרופות שהן משפעות חזקות של פעילות CYP3A4 (כגון St. John's Wort) עלולות להוריד את הריכוז של ריברוקסבן בפלסמה ולכן מומלץ להימנע משילוב שלהן עם ריברוקסבן תרו אלא אם המטופל נמצא תחת ניטור הדוק לסימנים ותסמינים של הופעת קרישי דם. לתגובות בין תרופתיות נוספות ראה פירוט מטה בסעיף 'אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם' 'תת-סעיף' מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לריברוקסבן תרו.

אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם

בדומה לכל נוגדי הקרישה, ריברוקסבן תרו 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 בריברוקסבן תרו במטופלים עם קצב פינוי קריאטינין של 15-29 מ"ל לדקה או במטופלים עם הפרעה בתפקוד הכליות* הנוטלים במקביל לריברוקסבן תרו תרופות נוספות הגורמות לעלייה בריכוז ריברוקסבן בפלסמה. הטיפול בריברוקסבן תרו 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 לדקה) עבור ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג ו- 10 מ"ג.

❖ **מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לריברוקסבן תרו:**

- טיפול סיסטמי בתכשירים אנטי-פטרייטיים על בסיס azole (כגון itraconazole, voriconazole, ketoconazole, ו- posaconazole), או מעכבי פרוטאזות של HIV (כגון ritonavir) - מתן ריברוקסבן תרו 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-נוראפינפרין (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 בריברוקסבן תרו בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית

- וקלופידוגרל צריך להינתן רק במקרים בהם התועלת שבטיפול עולה על הסיכון לדימום.
- dronedarone - בשל מיעוט מידע קליני, מומלץ להימנע משילוב עם ריברוקסבן תרו.
 - התגובה הבין תרופתית עם אריתרומיצין, קלריתרומיצין ופלוקונאזול 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 ריברוקסבן תרו, אנא עיינו בעלון לצרכן.

❖ **מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם:**

- בדומה לנוגדי קרישה אחרים, הטיפול בריברוקסבן תרו 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 שהופיעו לאחרונה במערכת העיכול המהווים התוויית נגד לטיפול) כגון מחלת מעי דלקתית, דלקת של הוושט או הקיבה או מחלת החזר קיבתי-ושטי (רפלוקס)
 - רטינופתיה וסקולרית
 - ברונכיאלקטזיות או היסטוריה של דימום ריאתי

מטופלים עם סרטן

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

במטופלים עם סרטן פעיל יש להעריך את התועלת הפרטנית שבטיפול 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 בריברוקסבן תרו.

קיימת התווית נגד לטיפול בריברוקסבן תרו במטופלים עם גידולים סרטניים בעלי סיכון גבוה לדמם (ראו התוויות נגד מעלה).

מינון יתר

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 ריברוקסבן, andexanet alfa (אנא עיין בעלון לצרכן של תכשיר זה).

טיפול במקרה של דימום

במקרה של אירוע דמם בחולה המטופל בריברוקסבן תרו יש לדחות את מתן המנה הבאה של ריברוקסבן תרו 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 הסותר את פעולת Factor Xa inhibitor (andexanet alfa) או מתן מוצר פרו-קואגולנטי כגון Prothrombin complex concentrate (PCC) Activated prothrombin complex concentrate (APCC) או פקטור VIIa רקומביננטי (r-FVIIa). עם זאת, נכון להיום, הניסיון הקליני עם מוצרים רפואיים אלה באנשים המטופלים בריברוקסבן תרו הוא מוגבל מאוד.

לאור מידת הקישור הגבוהה לחלבוני הפלסמה, ריברוקסבן תרו אינו צפוי להיות מפונה באמצעות דיאליזה.

בדיקות קרישה

הטיפול בריברוקסבן תרו אינו מחייב ניטור שגרתי של תפקודי קרישה. עם זאת, מדידת הרמות של ריברוקסבן תרו עשויה להיות לעזר במקרים חריגים בהם ידיעת רמת החשיפה לתכשיר תסייע בקבלת החלטות רפואיות, למשל במצבים של מינון יתר או צורך בניתוח חירום.

תבחין anti-Factor Xa עם כיול מתאים למדידת רמות ריברוקסבן זמין כעת בצורה מסחרית.

בעת הצורך ניתן לבצע בדיקה של מצב ההמוסטזיס גם באמצעות תבחין PT תוך שימוש ב-Neoplastin.

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 ריברוקסבן תרו. אין לבסס החלטות לגבי מינון או טיפול על סמך ערך INR, למעט מקרים של מעבר מריברוקסבן תרו 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.

יש לדווח כל חשד לתופעת לוואי למשרד הבריאות בהתאם לרגולציה המקומית באמצעות הטופס המקוון:

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

כמו כן, ניתן לדווח על תופעות לוואי ישירות לחברת תרו:

דואר אלקטרוני: drug.safety@taro.com

טלפון: 1-800-46-46-64

כתובת: רח' הקיטור 14, חיפה 2624761

סיכום משטרי המינן במבוגרים

התוויה	מינן מומלץ	מינן 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"מ"ל/דקה)* ריברוקסבן תרו 15 מ"ג אחת ליום ראו במדריך מידע לגבי מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (Percutaneous coronary intervention, PCI) תומכן (stent)</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 - המינן המומלץ הוא 15 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>החל מיום 22 לטיפול- המינן המומלץ הוא 20 מ"ג פעם ביום</p> <p>טיפול ארוך-טווח למניעת הישנות של DVT ו-PE לאחר השלמת 6 חודשי טיפול לפחות -המינן המומלץ הינו 10 מ"ג פעם ביום</p>	<p>מטופלים עם הפרעה בתפקוד הכלייתי (קצב פינוי קריאטינין 15-49 מ"מ"ל/דקה)* ימים 1-21 : ריברוקסבן תרו 15 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>לאחר מכן ריברוקסבן תרו 15 מ"ג פעם ביום במקום 20 מ"ג פעם ביום במטופלים בהם הסיכון המוערך לדמם עולה על הסיכון להישנות DVT/PE.</p>
<p>מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) במבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך.</p>	<p>המינן המומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום.</p>	
<p>ריברוקסבן תרו, בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית, מתווה למניעת אירועים אטרורובוטיים במבוגרים עם מחלת עורקים כלילית (CAD) או מחלת עורקים פריפרית (PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים.</p>	<p>המינן המומלץ הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>בשילוב עם מנה יומית של חומצה אצטילסליצילית 75-100 מ"ג.</p>	
<p>ריברוקסבן תרו, בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל, מתווה למניעת אירועים אטרורובוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים</p>	<p>המינן 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>	

ריברוקסבן תרו 15 מ"ג ו- 20 מ"ג חובה ליטול עם מזון

ריברוקסבן תרו 2.5 מ"ג ו- 10 מ"ג ניתן ליטול עם או בלי מזון

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. אין מידע על לעיסה/חציה.

*יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריברוקסבן תרו בחולים עם קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה ובמטופלים עם הפרעה כלייתית אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבן בפלסמה.

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

גירסה 2,

חוברת זו אושרה בהתאם להוראות משרד הבריאות ביולי 2024.