

מדריך לרופא

ריברוקסבאן פרופארם 10 מ"ג

ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג

ריברוקסבאן פרופארם 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

עמוד	
4	מדריך לרופא
4	כרטיס מידע בטיחותי למטופל
4	המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה
6	התוויות
7	התוויות נגד
	המלצות לקביעת מינון
	◆ קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 8
8	• חולים עם הפרעה כלייתית
8	• משך הטיפול
19	• החמצת מנה
9	• מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (PCI) עם החדרת תומכן (stent)
9	• 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 9
10	• חולים עם הפרעה כלייתית
10	• משך הטיפול
11	• החמצת מנה
	◆ קביעת מינון למניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך 11
11	• משך הטיפול
12	• החמצת מנה
12	הוראות לנטילה פומית
12	הנחיות טרם ניתוח או הליך פולשני
13	הרדמה או ניקור אפידורליים או ספינליים

עמוד

15	מערב מאנטגוניסטים של ויטמין K (Vitamin K antagonist, VKA) לריברוקסבאן פרופארם
16	מערב מריברוקסבאן פרופארם לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKAs)
17	מערב מנוגדי קרישה פראנטראליים לריברוקסבאן פרופארם
17	מערב מריברוקסבאן פרופארם לנוגדי קרישה פראנטראליים
17	תגובות בין-תרופתיות
17	אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם
19	מטופלים עם סרטן
19	מינון יתר
20	טיפול במקרה של דימום
20	בדיקות קרישה
21	דיווח על תופעות לוואי
21	מידע נוסף
22	סיכום משטרי המינון

מדריך לרופא

מדריך זה כולל המלצות לשימוש בריברוקסבאן פרופארם במטרה למזער את הסיכון לדימום במהלך הטיפול בתכשיר. המדריך לרופא אינו מחליף את העלון לרופא. יש לעיין בעלון העדכני לרופא לפני מתן מרשם לתכשיר.

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

חובה לתת לכל מטופל שנרשמה עבורו התרופה ריברוקסבאן פרופארם את "הכרטיס למטופל בנוגד הקרישה ריברוקסבאן פרופארם". 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 כדי 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 בריברוקסבאן פרופארם, 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 בריברוקסבאן פרופארם אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קראטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.
- ◆ עבור מטופלים מבוגרים לא קיימת הנחיה להתאמת מינון לגיל המטופל או משקלו.
- ◆ יש להתחשב בתרופות הניתנות במקביל לריברוקסבאן פרופארם, 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, ריברוקסבאן פרופארם 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 לריברוקסבאן פרופארם (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 שבהם יש להפסיק את הטיפול**

במקרה של דימום חמור יש להפסיק את הטיפול בריברוקסבאן פרופארם. 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 ריברוקסבאן פרופארם, מעלה את הסיכון להיווצרות קרישי דם במתן פומי. אם הטיפול בריברוקסבאן פרופארם הופסק מסיבה כלשהי שאינה דימום פתולוגי או השלמת הטיפול, יש לשקול טיפול בנוגד קרישה חלופי.

◆ **הרדמה או ניקור אפידורליים או ספינליים**

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

התוויות

תכשיר	התוויה
ריברוקסבאן פרופארם 20 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 ומעלה, סוכרת, שבץ מוחי או התקף איסכמי חולף בעבר.
ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג	טיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE), ומניעת הישנות של DVT ו-PE - במבוגרים.
ריברוקסבאן פרופארם 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).

התוויות נגד 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 בוושט, מלפורמציות בכלי הדם, מפרצת בכלי הדם, ליקויים משמעותיים בכלי הדם של המוח או של עמוד השדרה.
4. טיפול בנוגדי קרישה אחרים במקביל לריברוקסבאן פרופארם כגון הפרין, הפרין בעל משקל מלקולרי 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 הגורמת להפרעות בתהליך הקרישה ולעלייה בסיכון לדימום שהיא 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 בריברוקסבאן פרופארם.

מידע תרופתי:

המלצות לקביעת מינון

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

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

תוכנית טיפול



טיפול רציף

ריברוקסבאן פרופארם 20 מ"ג פעם ביום*  חובה ליטול עם מזון

*

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

חולים עם הפרעה כלייתית

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

משך הטיפול

יש לתת טיפול רציף וארוך טווח בריברוקסבאן פרופארם בתנאי שהתועלת של מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים עולה על הסיכון הפוטנציאלי לדמם.

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול מייד ריברוקסבאן פרופארם ולמוחרת 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 ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג פעם ביום בשילוב עם מעכבי P2Y₁₂ למשך תקופה של 12 חודשים לכל היותר, במטופלים עם פרפור פרזדורים 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 בריברוקסבאן פרופארם 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 בריברוקסבאן פרופארם לפחות 4 שעות לפני מועד היפוך הקצב כדי להבטיח אנטיקואגולציה נאותה.

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

קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT, Deep vein thrombosis) ותסחיף ריאתי (PE, Pulmonary embolism) 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 PE/DVT (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול ב-PE/DVT לפחות) המינון מומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום.

ריברוקסבאן פרופארם 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 קראטינין 30-49 מ"ל לדקה) או חמורה (קצב פינוי קראטינין 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 שבהם 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 זהירות בשימוש בריברוקסבאן פרופארם בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קראטינין 15-29 מ"ל לדקה).

השימוש בריברוקסבאן פרופארם אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קראטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

יש לנקוט זהירות בעת השימוש בריברוקסבאן פרופארם בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות*, אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

* הפרעה כלייתית בינונית (קצב פינוי קראטינין של 30-49 מ"ל לדקה) עבור ריברוקסבאן פרופארם 10 מ"ג.

משך הטיפול

במטופלים עם PE/DVT שנגרם כתוצאה מגורמי סיכון מאז'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 PE/DVT אידיופטי.

כאשר יש צורך בטיפול ארוך טווח למניעת הישנות של PE/DVT (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול ב-PE/DVT לפחות) המינון המומלץ הוא 10 מ"ג אחת ליום. לא נקבעה בטיחות ויעילות הטיפול למשך תקופה של למעלה מ-12 חודשים. יש לשקול אם 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 מייד ריברוקסבאן פרופארם על מנת להבטיח נטילת 30 מ"ג ליום. במקרה זה, ניתן ליטול 2 טבליות של ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג בו זמנית. למוחרת יש להמשיך בנטילת 15 מ"ג פעמיים ביום כרגיל.
- ◆ **שלב הטיפול פעם אחת ביום** (לאחר 3 שבועות): במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול מייד ריברוקסבאן פרופארם ולמוחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין להכפיל את המינון באותו היום על מנת לפצות על המנה שהוחמצה.

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

המינון המומלץ של ריברוקסבאן פרופארם הוא 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 הוא 5 שבועות
 - ◆ במטופלים העוברים ניתוח גדול להחלפת מפרק הברך, משך הטיפול המומלץ הוא שבועיים

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול מייד ריברוקסבאן פרופארם ולמוחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין ליטול מנה כפולה באותו יום על מנת לפצות על מנה שהוחמצה.

הוראות לנטילה פומית

◆ **ריברוקסבאן פרופארם 10 מ"ג – ניתן ליטול עם או בלי מזון.**

◆ **ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג ו-20 מ"ג חובה ליטול עם מזון.** נטילת מינונים אלה יחד עם מזון תומכת בספיגת התרופה ומבטיחה זמינות ביולוגית גבוהה.

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

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

בנוסף, ניתן לתת את טבליית ריברוקסבאן פרופארם המרוסקת דרך צינור הזנה לקיבה, לאחר וידוא מיקום תקין של הצינור. יש לתת את הטבלייה המרוסקת בכמות קטנה של מים דרך צינור ההזנה לקיבה ולאחר מכן לשטוף בכמות נוספת של מים. לאחר מתן טבלייה מרוסקת של ריברוקסבאן פרופארם 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:

◆ **ריברוקסבאן פרופארם 10/15/20 מ"ג – יש להפסיק את מתן ריברוקסבאן פרופארם לפחות 24 שעות לפני ההתערבות.**

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

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

הרדמה או ניקור אפידורליים או ספינליים

בעת הרדמה נורואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור אפידורלי או ספינלי, חולים המטופלים בנוגדי קרישה, למניעת סיבוכים תרומבואמבוליים, נמצאים בסיכון מוגבר לשטף דם אפידורלי או ספינלי, שעלול 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 שבהם זוהתה פגיעה נירולוגית, יש צורך דחוף באבחון ובטיפול. לפני התערבות נורואקסיאלית במטופלים המקבלים טיפול בנוגד קרישה או במטופלים שבהם מתוכנן טיפול מניעתי בנוגד קרישה, על הרופא להעריך את התועלת לעומת הסיכון.

להלן המלצות מיוחדות בעת הרדמה או ניקור אפידורליים או ספינליים בהתאם להתוויות:

- מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית.
- לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE במבוגרים

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

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן פרופארם מוערכת כנמוכה. עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק שבו ההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן פרופארם 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 שהם מבוגרים צעירים ו-26 שעות במטופלים קשישים, מאז מתן המנה האחרונה של ריברוקסבאן פרופארם (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא).

לאחר הסרת הצנתר, יש להמתין לפחות 6 שעות לפני מתן המנה הבאה של ריברוקסבאן פרופארם. במקרה של ניקור טראומטי, יש לדחות את המתן של ריברוקסבאן פרופארם ב-24 שעות.

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

יש להתחשב בפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבאן פרופארם כדי להפחית את הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריברוקסבאן פרופארם בעת הרדמה נוירואקסיאלית (אפידורלית/ספינלית) או ניקור ספינלי.

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שהשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן פרופארם מוערכת כנמוכה (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא).

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

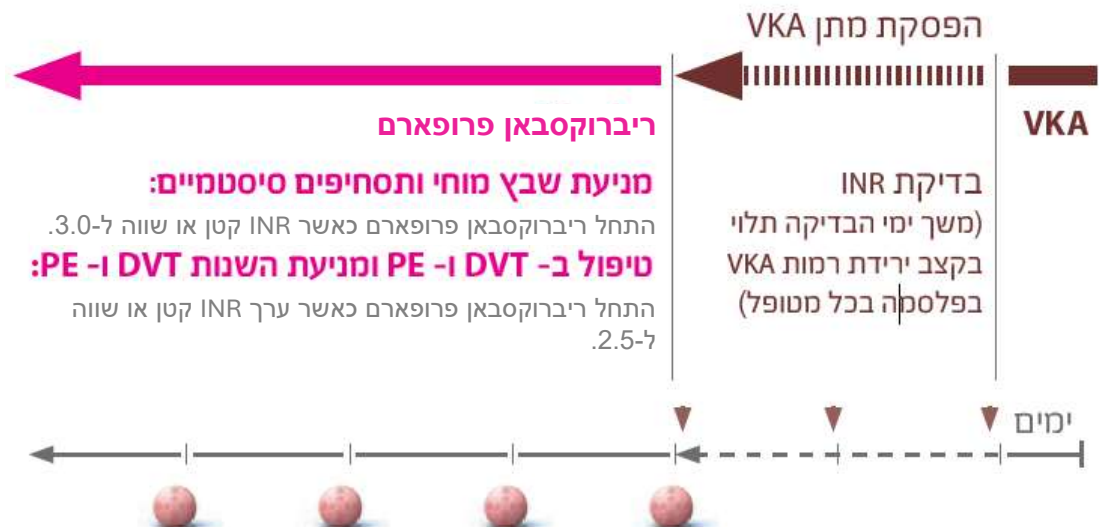
מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (Vitamin K antagonist, VKA) לריברוקסבאן פרופארם

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

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

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן פרופארם, ולכן אין להשתמש בה למטרה זו. טיפול בריברוקסבאן פרופארם בלבד אינו מחייב ניטור שגרתי של תפקודי קרישה.

מעבר מ-VKA לריברוקסבאן פרופארם



* ראה לעיל המלצות לקביעת סינון

מעבר מריברוקסבאן פרופארם לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)

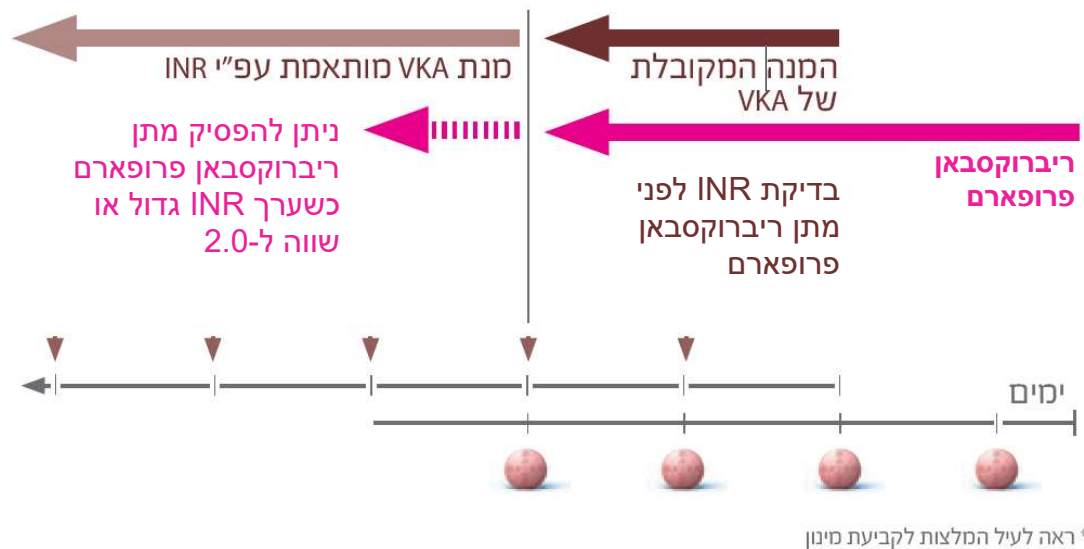
קיים פוטנציאל לאנטיקואגולציה שאינה נאותה בעת המעבר מריברוקסבאן פרופארם ל-VKA.

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

בעת המעבר ל-VKA יש לתת ריברוקסבאן פרופארם 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 ריברוקסבאן פרופארם. כאשר החולים מקבלים במקביל הן ריברוקסבאן פרופארם והן VKA, אין למדוד INR בטרם חלפו 24 שעות מנטילת המנה הקודמת של ריברוקסבאן פרופארם, אך יש לבצע את המדידה לפני נטילת המנה הבאה של ריברוקסבאן פרופארם. לאחר הפסקת הטיפול ריברוקסבאן פרופארם, ניתן למדוד INR באופן אמין לפחות 24 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה.

מעבר מריברוקסבאן פרופארם ל-VKA



מעבר מנוגדי קרישה פראנטראליים לריברוקסבאן פרופארם

- ◆ עבור חולים המקבלים טיפול פראנטראלי תוך-ורידי רציף (כגון טיפול בהפרין תוך-ורידי רציף) יש להתחיל את הטיפול בריברוקסבאן פרופארם מייד עם הפסקת הטיפול הפראנטראלי.
- ◆ עבור חולים המטופלים בטיפול פראנטראלי במינון קבוע, כגון מינון קבוע של Low Molecular Weight Heparin: יש להפסיק את הטיפול הפראנטראלי ולהתחיל את הטיפול בריברוקסבאן פרופארם 0-2 שעות לפני הזמן שבו הייתה אמורה להינתן המנה הבאה של הטיפול הפראנטראלי.

מעבר מריברוקסבאן פרופארם לנוגדי קרישה פראנטראליים

יש לתת את המנה הראשונה של נוגד קרישה פראנטראלי בזמן שבו הייתה אמורה להינתן המנה הבאה של ריברוקסבאן פרופארם.

תגובות בין-תרופתיות

- ◆ תרופות שהן משפעות חזקות של פעילות CYP3A4 (כגון rifampicin, phenytoin carbamazepine, phenobarbital או St. John's wort) עלולות להוריד את הריכוז של ריברוקסבאן בפלסמה ולכן מומלץ להימנע משילוב שלהן עם ריברוקסבאן פרופארם, 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 לריברוקסבאן פרופארם'.

אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם

בדומה לכל נוגדי הקרישה, ריברוקסבאן פרופארם 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 קראטינין 30-49 מ"ל לדקה) או חמורה (קצב פינוי קראטינין 15-29 מ"ל לדקה) בהתאם להתוויות השונות. יש לנקוט זהירות בעת הטיפול בריברוקסבאן פרופארם במטופלים עם קצב פינוי קראטינין של 15-29 מ"ל לדקה או במטופלים עם הפרעה בתפקוד הכליות* הנוטלים במקביל לריברוקסבאן פרופארם תרופות נוספות הגורמות לעלייה בריכוז ריברוקסבאן בפלסמה.

הטיפול בריברוקסבאן פרופארם אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קראטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה.

* עם הפרעה בינונית בתפקוד הכליות (קצב פינוי קראטינין 30-49 מ"ל דקה) עבור ריברוקסבאן פרופארם 10 מ"ג.

◆ **מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לריברוקסבאן פרופארם:**

- טיפול סיסטמי בתכשירים אנטי-פטרייטיים על בסיס azole (כגון ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ו- posaconazole), או מעכבי פרטאזות של HIV (כגון ritonavir) - מתן ריברוקסבאן פרופארם אינו מומלץ.
- תרופות המשפיעות על המוסטיזים 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 זהירות. עבור מטופלים הנמצאים בסיכון למחלה כיבית במערכת העיכול ניתן לשקול טיפול מונע מתאים.
- dronedarone – בשל מיעוט מידע קליני, מומלץ להימנע משילוב עם ריברוקסבאן פרופארם.
- התגובה הבין-תרופתית עם אריתרומיצין, קלריתרומיצין ופלוקונאזול היא 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 פרופארם, אנא עיינו בעלון לרופא.

◆ מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם:

בדומה לנוגדי קרישה אחרים, הטיפול בריברוקסבאן פרופארם 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 התוויית 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 להימצא בסיכון מוגבר הן לדימום והן לתרומבוזיס באותה העת.

במטופלים עם סרטן פעיל יש להעריך את התועלת הפרטנית שבטיפול האנטי-תרומבוטי 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 בריברוקסבאן פרופארם.

קיימת התוויית נגד לטיפול בריברוקסבאן פרופארם במטופלים עם גידולים סרטניים בעלי סיכון גבוה לדמם (ראו התוויית נגד מעלה).

מינון יתר

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

טיפול במקרה של דימום

במקרה של אירוע דמם בחולה המטופל בריברוקסבאן פרופארם יש לדחות את מתן המנה הבאה של ריברוקסבאן פרופארם או להפסיק את הטיפול בהתאם למצב.

הטיפול בדמם צריך להיות מותאם אישית 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) Activated prothrombin complex concentrate (APCC) או פקטור VIIa רקומביננטי (r-FVIIa). עם זאת, נכון להיום, הניסיון הקליני עם מוצרים רפואיים אלה באנשים המטופלים בריברוקסבאן פרופארם הוא מוגבל מאוד.
- לאור מידת הקישור הגבוהה לחלבוני הפלסמה, ריברוקסבאן פרופארם אינו צפוי להיות מפונה באמצעות דיאליזה.

בדיקות קרישה

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

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

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

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 ריברוקסבאן פרופארם. אין לבסס החלטות לגבי מינון או טיפול על סמך ערך INR, למעט מקרים של מעבר מריברוקסבאן פרופארם 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 ופגמי איכות ליחידת המעקב התרופתי של בעל הרישום:

דואר אלקטרוני: safety@medicalix.com

טלפון: 1-800-200-047

פקס: 073-2638521

מידע נוסף

לפרטים נוספים יש לעיין בעלון העדכני לרופא.

סיכום משטרי המינון

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 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 קראטינין 15-49 מ"ל/דקה)* - ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג אחת ליום. 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 הוא 10 מ"ג פעם ביום.</p>	<p>מטופלים עם הפרעה בתפקוד הכלייתי (קצב פינוי קראטינין 15-49 מ"ל/דקה)*</p> <p>ימים 1-21: ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>לאחר מכן ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג פעם ביום במקום 20 מ"ג פעם ביום במטופלים שבהם 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>המינון המומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום.</p>	

ריברוקסבאן פרופארם 15 מ"ג ו 20 מ"ג חובה ליטול עם מזון.

ריברוקסבאן פרופארם 10 מ"ג ניתן ליטול עם או בלי מזון.

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

* יש לנקוט זהירות בעת השימוש בריברוקסבאן פרופארם בחולים עם קצב פינוי קראטינין 15-29 מ"ל לדקה ובמטופלים עם הפרעה כלייתית אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלזמה.

** ריברוקסבאן פרופארם אינו מומלץ כחלופה ל-unfractionated heparin בחולים עם PE שאינם יציבים המודינמית או שעשויים לקבל טיפול תרומבוליטי או לעבור pulmonary embolectomy.

חוברת זו אושרה בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך 09.2024.