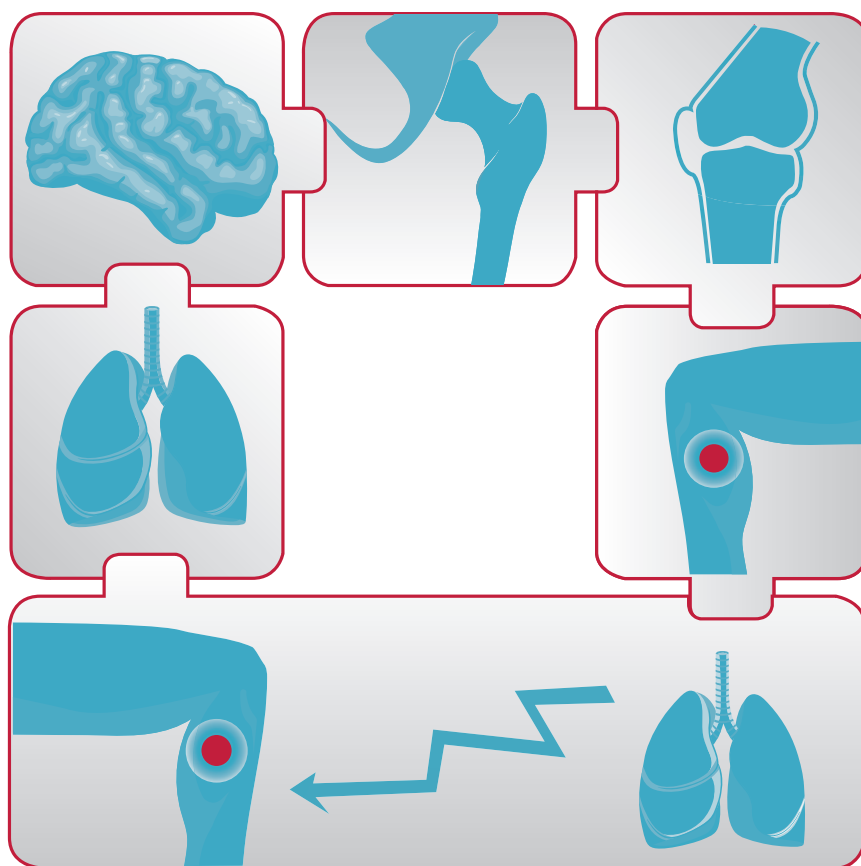


אפיקסבן תרו 2.5 מ"ג אפיקסבן תרו 5 מ"ג

apixaban 2.5 mg / apixaban 5 mg



a SUN PHARMA company



3

1. המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

- 1.1 מקרים שבהם יש להפחית את מינון אפיקסבן תרו במטופלים עם פרפור פרזדורים לא מסתמי¹..... 4
- 1.2 שינויים במינון אפיקסבן תרו במטופלים קשישים¹..... 4
- 1.3 שימוש באפיקסבן תרו במטופלים עם אי-ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד¹..... 5
- 1.4 השימוש באפיקסבן תרו בנשים הרות/מניקות¹..... 5
- 1.5 הפסקת השימוש באפיקסבן תרו לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות¹..... 6
- 1.6 האם ניתן לשלב את השימוש באפיקסבן תרו עם השימוש באספירין ו/או קלופידוגרל^{1,2}?..... 6
- 1.7 תגובות בין-תרופתיות עם אפיקסבן תרו¹..... 6
- 1.8 ניטור פעילות של אפיקסבן תרו¹..... 7
- 1.9 מטופלים עם סרטן פעיל¹..... 7

8

2. בטיחות הטיפול

- 2.1 פרופיל תופעות הלוואי של אפיקסבן תרו^{1,2}..... 8
- 2.2 הנחיות להתנהלות במצבים של נטילת מנת יתר או סיבוכי דמם¹..... 8

9

3. התוויות

- 3.1 התחלת שימוש באפיקסבן תרו על פי ההתוויות השונות¹:..... 9

10

4. התוויות נגד

- 4.1 התוויות נגד לשימוש באפיקסבן תרו¹..... 10

10

5. מידע תרופתי

- 5.1 פרמקוקינטיקה¹..... 10
- 5.2 האם יש ליטול את התרופה לפני/אחרי האוכל¹?..... 10
- 5.3 זמן מחצית החיים של אפיקסבן תרו¹..... 10
- 5.4 כמה מהר מגיע אפיקסבן תרו לריכוז השיא שלו¹?..... 10
- 5.5 פינוי אפיקסבן תרו מהגוף¹..... 11
- 5.6 התחלת שימוש עם אפיקסבן תרו במטופלים בוורפרין¹..... 11
- 5.7 מעבר מאפיקסבן תרו לשימוש בוורפרין במידת הצורך¹..... 11
- 5.8 ההתמדה בטיפול עם אפיקסבן תרו¹..... 11
- 5.9 תגובות בין-תרופתיות עם אפיקסבן תרו¹..... 11
- 5.10 שימוש באפיקסבן תרו בזמן Cardioversion¹..... 11



המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

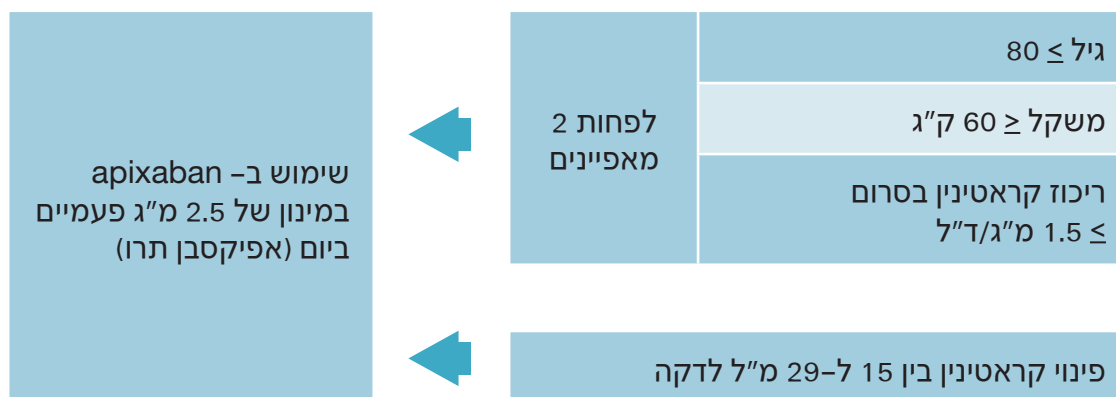
- הפסקה של הטיפול באפיקסבן תרו בהיעדר טיפול בנוגד קרישה אחר מעלה את הסיכון לאירוע תרומבואמבולי.
- יש לנטר תפקוד כלייתי לפני תחילת הטיפול באפיקסבן תרו ובמהלכו (ראה סעיף 1.3). במקרים מסוימים של ירידה בתפקוד הכלייתי יש צורך בהפחתת מינון.
- השימוש באפיקסבן תרו אינו מומלץ למטופלים עם פינוי כלייתי נמוך מ-15 מ"ל/דקה וכן למטופלים העוברים טיפולי דיאליזה.
- תופעת הלוואי השכיחה ביותר של אפיקסבן תרו היא דימום, אשר במקרים מסוימים עלול להיות מסכן חיים ואף קטלני, ועל כן דורש פנייה מיידית לרופא.
- במקרים של דימום יש להפסיק טיפול. במקרה של דימום משמעותי, יש להפנות את המטופל לחדר מיון (ראה סעיף 2.2).
- שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה אפיקסבן תרו, יחד עם מעכבי ססיות, selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin norepinephrine) SSRI/SNRI reuptake inhibitors) מעלה את הסיכון לאירועי דם (ראה פירוט בסעיף 1.7).



1.1

מקרים שבהם יש להפחית את מינון אפיקסבן תרו במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי¹

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



1.2

שינויים במינון אפיקסבן תרו במטופלים קשישים¹

במטופלים קשישים אין מגבלת גיל לשימוש בתרופה. עבור מטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי שגילם מעל 80 נדרשת הפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום רק אם משקלם ≥ 60 ק"ג ו/או ריכוז הקראטינין בסרום ≤ 1.5 מ"ג/ד"ל.



1.3

שימוש באפיקסבן תרו במטופלים עם אי-ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד¹

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

המלצות רישום	הערכת תפקודי כבד לפני שימוש באפיקסבן תרו
אין צורך בהתאמת מינון. השימוש הוא תוך הפעלת שיקול דעת זהיר	פגיעה קלה או בינונית בתפקודי הכבד (Child Pugh A or B)
השימוש בתרופה אינו מומלץ	אי-ספיקת כבד חמורה
קיימת התווית נגד לשימוש בתרופה	פגיעה בתפקוד הכבד הקשורה בפגיעה במנגנון קרישת דם וסיכון לדמם רלוונטי קלינית

1.4

השימוש באפיקסבן תרו בנשים הרות/מניקות¹

נשים הרות: אין נתונים בנוגע לשימוש באפיקסבן תרו בנשים הרות. מחקרים בבעלי חיים אינם מספקים הוכחות ישירות או עקיפות בנוגע לפגיעה במערכת הרבייה. השימוש באפיקסבן תרו אינו מומלץ במהלך ההיריון.

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



1.5

הפסקת השימוש באפיקסבן תרו לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות¹

לפני פרוצדורות הכרוכות בסיכון נמוך לדימום, ההמלצה היא להפסיק את השימוש בתרופה לפחות 24 שעות לפני הפעולה.
לפני פרוצדורות הכרוכות בסיכון בינוני עד גבוה לדימום, ההמלצה היא להפסיק את השימוש בתרופה לפחות 48 שעות לפני הפעולה.
במקרה של ניתוח חירום יש לנקוט אמצעי זהירות ולקחת בחשבון את הסיכון לדמם.
יש לשקול את דחיפות הניתוח לעומת הסיכון לדמם.

1.6

האם ניתן לשלב את השימוש באפיקסבן תרו עם השימוש באספירין ו/או קלופידוגרל^{1,2}?

שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה אפיקסבן תרו, יחד עם מעכבי טסיות כדוגמת אספירין וקלופידוגרל, מעלה את הסיכון לאירועי דמם. השימוש בשילוב עם אספירין הוא תוך הפעלת שיקול דעת זהיר. השימוש בשילוב קלופידוגרל או אספירין וקלופידוגרל אינו מומלץ.¹
במחקר קליני על מטופלים עם פרפור פרזודורים, שימוש יחד עם אספירין הגדיל את הסיכון לדימומים מגוריים על אפיקסבן מ-1.8% בשנה ל-3.4% בשנה והגדיל את הסיכון לדימום עם וורפרין מ-2.7% ל-4.6% בשנה. במחקר קליני זה היה שימוש מוגבל (2.1%) במשלב של שני מעכבי טסיות.¹

1.7

תגובות בין-תרופתיות עם אפיקסבן תרו¹

השימוש באפיקסבן תרו מושפע במקרים שבהם ניטלות במקביל תרופות שמשפיעות על מנגנון הפירוק. במקרים אלה עלול להשתנות הפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה במידה משמעותית:

■ מקרים שבהם אין צורך בהתאמת מינון התרופה:

- תרופות המעכבות במידה מתונה/חלשה את פעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp:
quinidine, fluconazole, diltiazem, amiodarone, verapamil ○

■ מקרים הדורשים זהירות בשימוש בתרופה:

- תרופות המשרות עלייה משמעותית בפעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp, עלולות לגרום לירידה בחשיפה לאפיקסבן תרו:

St. John's wort, rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital ○

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

○ למניעת שבץ או תסחיף סיסטמי במטופלים עם פרפור פרזודורים לא מסתמי.

○ מניעת VTE לאחר ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך.

○ למניעת הישנות של DVT או PE.



השילוב של אפיקסבן תרו עם תרופות אלו אינו מומלץ עבור מטופלים בהתוויה לטיפול ב- DVT ו-PE, היות שהשילוב עלול לפגום ביעילות הטיפול.
○ יש לנקוט משנה זהירות בשילוב נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs כולל אספירין) וכן בשילוב עם נוגדי דיכאון מסוג SSRI/SNRI עקב עלייה בסיכון לדימומים.

■ **מקרים שבהם השימוש בתרופה אינו מומלץ:**

תרופות המעכבות בחוזקה את פעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp מעלות את החשיפה ל-אפיקסבן תרו

- אזולים אנטי פטרייתיים (כדוגמת ketoconazole, itraconazole, voriconazole ו-posaconazole-ו)
- מעכבי פרוטאזה המשמשים כטיפול בנגיף ה-HIV (כדוגמת ritonavir)

תרופות העלולות לגרום לדימומים משמעותיים

- תרופות תרומבוליטיות, אנטגוניסטים לקולטן GPIIb/IIIa, תיאנופירידינים (כדוגמת dipyridamole, dextran, clopidogrel ו-sulfipyrazone-ו)

1.8

ניטור פעילות של אפיקסבן תרו¹

השימוש באפיקסבן תרו אינו מחייב מעקב מעבדתי באופן שגרתי. עם זאת, מאחר שהתרופה פועלת כמעכב ישיר של Factor Xa (פקטור 10 משופעל), הרי שניתן לנטר את מידת הפעולה שלה תוך מדידת Factor Xa activity בדם.

1.9

מטופלים עם סרטן פעיל¹

מטופלים עם סרטן פעיל יכולים להיות בסיכון גבוה גם לתרומבואמבוליזם ורידי וגם לאירועי דימום. כאשר שוקלים את אפיקסבן תרו לטיפול ב-DVT או PE במטופלים עם סרטן, יש לבצע הערכה מדוקדקת של היתרונות כנגד הסיכונים.



2.1

פרופיל תופעות הלוואי של אפיקסבן תר^{1,2}

בטיחות השימוש באפיקסבן הוערכה באוכלוסייה של יותר מ-21,000 נבדקים, כאשר מתוכם יותר מ-11,000 מטופלים השתתפו במחקרי האינדיקציה לפרפור פרוזדורים שאינו על רקע מסתמי.

במחקר ה-ARISTOTLE, שכיחות הדימומים המג'וריים התוך-מוחיים עם אפיקסבן הייתה 0.33% לשנה (בהשוואה לשיעור של 0.8% לשנה עם וורפרין).

שכיחות הדימומים המג'וריים במערכת העיכול (כולל מערכת העיכול העליונה, מערכת העיכול התחתונה ודימום רקטלי) עם אפיקסבן הייתה 0.76% לשנה (בדומה לשכיחות של 0.86% עבור וורפרין).

אפיקסבן לא העלה את שכיחות הדימומים במערכת העיכול ביחס לוורפרין. השכיחות של דימומים תוך-עיניים מג'וריים הייתה 0.18% עם אפיקסבן.

סה"כ השכיחות הכוללת של תופעות הלוואי הקשורות בדימומים במהלך הטיפול באפיקסבן, במחקרי NVAF, הייתה 24.3%. תופעות אלו כללו בן היתר: אפיסטקסיס, חבלות שטחיות של העור, המטוריה, המטומות, דימומים בעיניים ודימומים ממערכת העיכול.

2.2

הנחיות להתנהלות במצבים של נטילת מנת יתר או סיבוכי דמם¹

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

** במקרה של דמם מסכן חיים, שלא ניתן לשליטה באמצעים הנ"ל, יש לשקול מתן PCC (prothrombin complex concentrate) או פקטור קרישה VIIa רקומביננטי.



3.1

התחלת שימוש באפיקסבן תרו על פי ההתוויות השונות^{1*}:

<p>המינון המומלץ: 5 מ"ג פעמיים ביום. הפחתת המינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום נדרשת במקרים הבאים:</p> <ul style="list-style-type: none"> • כאשר למטופל יש לפחות 2 מתוך 3 קריטריוני ABC הבאים: • Age ≥ 80 years • Body weight ≤ 60 kg • Creatinine Level in the serum ≥ 1.5 mg/dl <p>או</p> <ul style="list-style-type: none"> • פינוי קראטינין 15-29 מ"ל/דקה 	<p>SPAF למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי (NVAF)</p>
<p>המינון המומלץ: 10 מ"ג פעמיים ביום ל-7 הימים הראשונים. מהיום ה-8 הטיפול המומלץ הוא 5 מ"ג פעמיים ביום למשך 3-6 חודשים^{**}.</p>	<p>לטיפול בקרישי דם בוורידים הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)</p>
<p>המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום בטיפול המשכי לאחר השלמת 6 חודשי טיפול באפיקסבן תרו 5 מ"ג פעמיים ביום או בנוגד קרישה אחר[†]</p>	<p>למניעת הישנות קרישי דם בוורידים הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)</p>
<p>המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 32-38 ימים</p> <p>המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 10-14 ימים</p>	<p>למניעת אירועים של פקקת ורידים: - לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הירך - לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הברך</p>

* בהתאם למאשר על ידי משרד הבריאות הישראלי, במטופלים מבוגרים (מעל גיל 18).

** במטופלים עם גורם סיכון ארעי, משך הטיפול הוא לפחות 3 חודשים.

[†] ההחלטה על משך הטיפול היא אינדיבידואלית, לאחר הערכה של תועלת הטיפול לעומת הסיכון לדמם.



4.1

התוויות נגד לשימוש באפיקסבן תרו'

- אלרגיה ידועה לחומר הפעיל או לאחד ממרכיבי הטבלייה.
- דימום פעיל משמעותי קלינית.
- מחלת כבד הקשורה לליקוי בקרישת הדם ומגבירה סיכון לדימום משמעותי קלינית.
- פגיעה (lesion) או מצב רפואי אם מהווים גורם סיכון משמעותי לדימום מג'ורי כדוגמת כיב קיבה או כיב מעי פעיל או שאירעו לאחרונה, גידול ממאיר עם סיכון מוגבר לדמם, פגיעה מוחית או פגיעת עמוד שדרה שאירעו לאחרונה, דימום תוך גולגולתי שאירע לאחרונה, קיום או חשד לדליות בוושט, מום עורקי-ורידי, מפרצת כלי הדם או ליקוי משמעותי בכלי דם במוח או בעמוד השדרה.
- ניתוח מוח, ניתוח עמוד שדרה או ניתוח עיניים אשר אירע לאחרונה.
- שימוש במקביל לתרופות נוגדות קרישה אחרות: הפארין ונגזרותיו, וורפרין, דביגטרן, ריברוקסבן וכו'. פרט למקרים ספציפיים של החלפה בין נוגדי הקרישה (מטיפול באפיקסבן תרו לזורפרין) או אם מותקן צנתר תוך-ורידי או תוך-עורקי לצורך שמירה על פתח צנתר וריד/עורק מרכזי פתוח.

5.1

פרמקוקינטיקה'

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

5.2

האם יש ליטול את התרופה לפני/אחרי האוכל?'

ספיגת התרופה מהמעי אינה מושפעת מאוכל. ניתן ליטול את התרופה לפני, במהלך או לאחר הארוחה. עובדה זו מקילה משמעותית על שגרת החיים של המטופלים.



עבור מטופלים אשר לא יכולים לבלוע את הטבלייה בשלמותה, ניתן לכתוש את הטבלייה ולערבב עם מים, גלוקוז 5% במים, מיץ תפוחים או מחית תפוחים מייד לפני הנטילה. במידת הצורך ניתן לכתוש את הטבלייה, לערבב ב-60 מ"ל מים או גלוקוז 5% ולתת מיידית בעזרת צינור אפי-קיבתי. טבליות כתושות שעורבבו עם מים, גלוקוז 5% במים, מיץ תפוחים או מחית תפוחים נשארות יציבות עד 4 שעות.

5.3

זמן מחצית החיים של אפיקסבן תרו¹

זמן מחצית החיים של התרופה הוא כ-12 שעות.

5.4

כמה מהר מגיע אפיקסבן תרו לריכוז השיא שלו¹?

אפיקסבן תרו מגיע לריכוז מרבי (C_{max}) 3 עד 4 שעות לאחר נטילת הטבלייה.

5.5

פינוי אפיקסבן תרו מהגוף¹

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

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

5.6

התחלת שימוש עם אפיקסבן תרו במטופלים בוורפרין¹

יש להפסיק שימוש בוורפרין ולעקוב אחרי ערך ה-INR.
את השימוש באפיקסבן תרו יש להתחיל רק לאחר ירידת ערך ה-INR מתחת ל-2.

5.7

מעבר מאפיקסבן תרו לשימוש בוורפרין במידת הצורך¹

כאשר מחליפים טיפול מאפיקסבן תרו לוורפרין, יש להמשיך לקחת אפיקסבן תרו לפחות יומיים ביחד עם וורפרין. לאחר יומיים, יש לבצע בדיקת INR לפני נטילת המנה הבאה של אפיקסבן תרו. יש להמשיך במתן טיפול באפיקסבן תרו ובוורפרין עד קבלת $INR \geq 2$.



5.8

ההתמדה בטיפול עם אפיקסבן תרו¹

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

5.9

תגובות בין-תרופתיות עם אפיקסבן תרו¹

השימוש באפיקסבן תרו מושפע במקרים שבהם ניטלות במקביל תרופות שמשפיעות על מנגנון הפירוק. במקרים אלה עלול להשתנות הפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה במידה משמעותית (ראה סעיף 1.7).

5.10

שימוש באפיקסבן תרו בזמן Cardioversion¹

מטופלים יכולים להמשיך את הטיפול באפיקסבן תרו בזמן היפוך חשמלי.

יש להדריך את המטופל לשאת עימו תמיד את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל שבאריזת התכשיר ולהציג אותו בעת ביקור אצל גורם רפואי. יש להדריך את המטופל לגבי הצורך בהיענות לטיפול וכן לגבי סימני דמם, ולהנחות אותו לגבי מקרים שבהם יש לפנות לעזרה רפואית.

References:

1. Eliquis Prescribing Information revised in 06/2021 according to MOH guidelines.
2. Granger CB, et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.

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

ניתן לדווח על תופעות לוואי גם לתרו במייל: drug.safety@taro.com. מדריך זה נערך ביוני 2024.

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה מדריך זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת התרופה מיועדת לשני המינים.

