



קסרלטו (ריברוקסבאן) מדריך לרופא



תוכן עניינים

עמוד

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

המלצות לקביעת מינון:

	◆ קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרזודורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAF).....
9	• חולים עם הפרעה כלייתית.....
9	• משך הטיפול.....
9	• החמצת מנה.....
10	• 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 PE - I DVT.....
10	• חולים עם הפרעה כלייתית.....
11	• משך הטיפול.....
11	• החמצת מנה.....
12	
	◆ 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.....
12	• חולים עם הפרעה כלייתית.....
13	• משך הטיפול.....
13	• מתן יחד עם טיפול נוגד טסיות.....
13	• אזהרות נוספות במטופלים בהתוויה של CAD/PAD.....
13	• החמצת מנה.....
14	
	◆ קביעת מינון למניעת אירועים אטרורומבוטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים.....
14	• חולים עם הפרעה כלייתית.....
15	• משך הטיפול.....
15	• מתן יחד עם טיפול נוגד טסיות.....
15	• אזהרות נוספות במטופלים לגבי מטופלים עם תסמונת כלילית חריפה.....
15	• החמצת מנה.....
15	
	◆ מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים בוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך.....
16	• משך הטיפול.....
16	• החמצת מנה.....
16	

עמוד

16	הוראות לנטילה פומית.....
17	הנחיות טרם ניתוח או טיפול פולשני.....
17	הרדמה או ניקור אפידורליים או ספינלים.....
19	מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA) לקסרלטו.....
20	מעבר מקסרלטו לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA).....
21	מעבר מנוגדי קרישה פראנטרליים לקסרלטו.....
21	מעבר מקסרלטו לנוגדי קרישה פרנטרליים.....
21	תגובות בין תרופתיות.....
22	אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם.....
	• מטופלים בעלי הפרעה כלייתית.....
	• מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לקסרלטו.....
	• מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם.....
	• מטופלים עם סרטן.....
23	מינון יתר.....
24	טיפול במקרה של דימום.....
24	בדיקות קרישה.....
25	דיווח על תופעות לוואי.....
25	מידע נוסף.....
26	סיכום משטרי המינון במבוגרים.....

מדריך לרופא

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

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

חובה לתת לכל מטופל בקסרלטו את "הכרטיס למטופל בנוגד הקרישה קסרלטו". אנא תן כרטיס לכל מטופל שנרשמה עבורו התרופה קסרלטו. כמו כן, יש להסביר למטופל את ההשלכות של 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.

עבור קסרלטו 100/150 מ"ג/מ"ל, גרגירים להכנת תרחיף למתן פומי, קיים קוד QR על-גבי הכרטיס למטופל המוביל לסרטון הדרכה לגבי אופן ההכנה והמתן של התרחיף למתן פומי.

המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

בתחילת מדריך זה ברצוננו להסב את תשומת ליבך למידע בטיחותי חשוב לגבי הטיפול בקסרלטו, במטרה להבטיח יעילות ובטיחות מירבית בעת השימוש בתכשיר:

- ♦ יש להתאים את המינון לתפקוד הכלייתי של המטופל. הנחיות להתאמת מינון בהתאם לתפקוד הכלייתי בהתוויות השונות מופיעות בהמשך מדריך זה.
- ♦ יש להתחשב בתרופות הניתנות במקביל לקסרלטו, לרבות תרופות המשפיעות על המוסטטיס כגון: תכשירי NSAIDs, חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין) או נוגדי טסיות. מידע נוסף על תגובות בין-תרופתיות מופיע בסעיפים "תגובות בין-תרופתיות" ו"אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם".

◆ אוכלוסיות בסיכון מוגבר לדמם:

בדומה לכלל נוגדי הקרישה, קסרלטו 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. מידע נוסף לגבי כל אחת מתת-אוכלוסיות אלה מופיע בהמשך המדריך:

- מטופלים עם הפרעה כלייתית
 - מטופלים הנוטלים תרופות מסויימות במקביל לקסרלטו
 - מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם
 - מטופלים עם סרטן
- ההחלטה לגבי הטיפול במטופלים אלה צריכה להתקבל לאחר הערכת התועלת שבטיפול אל מול הסיכון לדמם. בקשישים, הסיכון לדמם עולה עם הגיל.

◆ מצבים בהם יש להפסיק את הטיפול

במקרה של דימום חמור יש להפסיק את הטיפול בקסרלטו. 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 במתן פומי, לרבות קסרלטו, מעלה את הסיכון להוצרות קרישי דם. אם הטיפול בקסרלטו הופסק מסיבה כלשהי שאינה דימום פתולוגי או השלמת הטיפול, יש לשקול טיפול בנוגד קרישה חלופי.

◆ 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. אנא ראו מידע נוסף בנושא בהמשך המדריך.

התוויות:

התוויה	תכשיר
<p>מבוגרים</p> <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> <p>ילדים</p> <p><u>קסרלטו 15 מ"ג, טבליות</u>: טיפול בפקקת ורידים תסחיפית (VTE) ומניעת הישנות VTE בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18 שנים, שמשקלם בין 30 ק"ג ל- 50 ק"ג, לאחר טיפול התחלתי במשך 5 ימים לפחות בנוגד קרישה במתן פרנטרלי.</p> <p><u>קסרלטו 20 מ"ג, טבליות</u>: טיפול בפקקת ורידים תסחיפית (VTE) ומניעת הישנות VTE בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18 שנים, שמשקלם מעל 50 ק"ג, לאחר טיפול התחלתי במשך 5 ימים לפחות בנוגד קרישה במתן פרנטרלי.</p>	<p>קסרלטו 20 מ"ג טבליות</p> <p>קסרלטו 15 מ"ג טבליות</p>
<p>מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) במבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך.</p> <p>מניעת הישנות פקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) במבוגרים (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול לפחות ב-DVT/PE).</p>	<p>קסרלטו 10 מ"ג טבליות</p>
<p>קסרלטו, 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.</p> <p>קסרלטו, 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>קסרלטו 2.5 מ"ג טבליות</p>
<p>טיפול בפקקת ורידים תסחיפית (VTE) ומניעת הישנות של VTE ביילודים שנולדו במועד, בתינוקות ופעוטות, בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18 שנים, לאחר טיפול התחלתי במשך 5 ימים לפחות בנוגד קרישה במתן פרנטרלי.</p>	<p>קסרלטו 1 מ"ג/מ"ל, גרנולות להכנת תרחיף למתן פומי</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 לקסרלטו כגון: הפריין, הפרין בעל משקל מלקולרי נמוך (אנוקספריין, דלטפרין וכו'), נגזרות הפריין (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 במינונים הנדרשים על-מנת 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 בקסרלטו.

התוויות-נגד נוספות עבור קסרלטו 2.5 מ"ג בלבד:

1. טיפול בנוגדי טסיות במקביל לקסרלטו בהתוויה של תסמונת כלילית חריפה במטופלים אשר חוו בעבר שבץ מוחי או (TIA) Transient Ischemic Attack.
2. טיפול בחומצה אצטילסליצילית במקביל לקסרלטו 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 מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית הוא 20 מ"ג פעם אחת ביום.

תכנית טיפול

טיפול רציף

יש ליטול עם מזון



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

משך הטיפול

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

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול קסרלטו 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 קסרלטו 15 מ"ג פעם ביום בשילוב עם מעכבי P2Y₁₂ למשך תקופה של 12 חודשים לכל היותר, במטופלים עם פרפור פרזודורים 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 בקסרלטו 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 בקסרלטו לפחות 4 שעות לפני מועד היפוך הקצב בכדי להבטיח אנטיקואגולציה נאותה.

בכל המטופלים, יש לוודא לפני היפוך הקצב שהמטופל אכן נטל קסרלטו 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 בפקת ורידים עמוקים (Deep vein thrombosis, DVT) ותסחיף ריאתי (Pulmonary embolism, PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE במבוגרים ובילדים

מבוגרים

המינון המומלץ לטיפול ראשוני ב-DVT או PE אקוטיים במבוגרים 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.

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

ילדים

בילדים בין הגילאים 6 חודשים ועד פחות מ- 18 שנים, יש להתחיל את הטיפול בקסרלטו, בפורמולציה המתאימה ביותר, לאחר חמישה ימים או יותר של טיפול נוגד קרישה ראשוני בהפרינים פרנטלרלים. המינון נקבע בהתאם למשקל הגוף.

בילדים, החל מיילודים שנולדו במועד ועד לגיל של פחות מ- 6 חודשים, אשר נולדו לאחר 37 שבועות הריון או יותר, בעלי משקל של 2.6 ק"ג ויותר ואשר קיבלו הזנה פומית במשך 10 ימים או יותר, יש להתחיל את הטיפול בקסרלטו באמצעות פורמולצייית התרחיף למתן פומי לאחר חמישה ימים או יותר של טיפול נוגד קרישה ראשוני בהפרינים פרנטלרלים. המינון נקבע בהתאם למשקל הגוף (ראה טבלה בהמשך המדריך).

בילדים ומתבגרים שמשקלם 30 ק"ג או יותר, יש לתת את הטיפול בקסרלטו בטבליה (15 מ"ג עבור ילדים במשקל 30 ק"ג ועד פחות מ- 50 ק"ג, 20 מ"ג עבור ילדים במשקל 50 ק"ג ויותר) או בתרחיף למתן פומי פעם אחת ביום. המינון נקבע בהתאם למשקל הגוף.

בילדים ומתבגרים שמשקלם בין 2.6 ק"ג ועד פחות מ- 30 ק"ג, יש להתשמש בתרחיף הפומי בלבד. המינון ותדירות המתן נקבעים על-פי משקל הגוף (ראה טבלה בהמשך המדריך).

בעת מתן מרשם לתרחיף למתן פומי, יש להנחות את המטופל, או את האדם המסייע לו ליטול את התכשיר, לקרוא בעיון את הוראות השימוש הנמצאות באריזת התכשיר ולעקוב אחריהן באדיקות. הוראות השימוש מדגימות כיצד להכין וליטול (או לתת) את קסרלטו בתרחיף למתן פומי. בנוסף, על-גבי כרטיס המידע הבטיחותי המסופק עם התרחיף למתן פומי קיים קוד QR המוביל לסרטון הדרכה המדגים כיצד להכין וליטול את התרחיף למתן פומי.

מומלץ להנחות את המטופל או האדם המסייע לו ליטול את התכשיר באיזה מזרק כחול (אביזר המשמש לקביעת מינון הנוזל) יש להשתמש כדי להבטיח שימוש בנפח הנכון.

אם נרשם למטופל תרחיף למתן פומי, על הרופא הנותן את המרשם להזכיר למטופל או לאדם המסייע לו ליטול את התכשיר, מהו נפח המנה ותדירות המתן הספציפיים בהתאמה למשקל הגוף. בעת ניפוק התכשיר למטופל, או לאדם המסייע לו ליטול את התכשיר, על המנפק (לדוגמא הרוקח) לכתוב את המינון שנרשם למטופל על הקרטון החיצוני של אריזת התכשיר.

המינון המומלץ של קסרלטו בילדים, החל מיילודים שנולדו במועד (אשר קיבלו הזנה פומית במשך 10 ימים לפחות ומשקלם לפחות 2.6 ק"ג) ועד לגיל של פחות מ- 18 שנים

המזרק הכחול המתאים	המנה היומית הכוללת (מ"ג) (1 מ"ג = 1 מ"ל)	משטר המינון (מ"ג) (1 מ"ג ריברוקסבאן = 1 מ"ל תרחיף)			משקל גוף (ק"ג)		פורמולציה
		סוד 3 פעמים ביום	סוב פעמים ביום	סס פעם אחת ביום	מקסימום	מינימום	
1 מ"ל	2.4 מ"ג	0.8 מ"ג			פחות מ-3	2.6	תרחיף למתן פומי
1 מ"ל	2.7 מ"ג	0.9 מ"ג			פחות מ-4	3	
5 מ"ל	4.2 מ"ג	1.4 מ"ג			פחות מ-5	4	
5 מ"ל	4.8 מ"ג	1.6 מ"ג			פחות מ-7	5	
5 מ"ל	5.4 מ"ג	1.8 מ"ג			פחות מ-8	7	
5 מ"ל	7.2 מ"ג	2.4 מ"ג			פחות מ-9	8	
5 מ"ל	8.4 מ"ג	2.8 מ"ג			פחות מ-10	9	
5 מ"ל	9.0 מ"ג	3.0 מ"ג			פחות מ-12	10	
5 מ"ל או 10 מ"ל	10 מ"ג		5 מ"ג		פחות מ-30	12	טבליות או תרחיף למתן פומי
10 מ"ל	15 מ"ג			15 מ"ג	פחות מ-50	30	
10 מ"ל	20 מ"ג			20 מ"ג	50 ויותר		

יש לנטר את משקל הילד ולסקור את המינון באופן סדיר, בפרט בילדים במשקל הנמוך מ- 12 ק"ג. זאת בכדי להבטיח שמירה על מינון תרפויטי.

השימוש בקסרלטו אינו מומלץ עבור ילדים בני פחות מ- 6 חודשים אשר:

- נולדו טרם השלמת 37 שבועות הריון, או
- הינם בעלי משקל נמוך מ- 2.6 ק"ג, או
- קיבלו פחות מ- 10 ימים של הזנה פומית

זאת מאחר שלא ניתן לקבוע באופן אמין את מינון קסרלטו באוכלוסיות מטופלים אלה והמינון בהן לא נחקר.

חולים עם הפרעה כלייתית

מבוגרים

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

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

יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בקסרלטו 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 קסרלטו 10 מ"ג.

ילדים

לא נדרשת התאמת מינון בילדים בני שנה ויותר עם הפרעה כלייתית קלה (קצב סינון גלומרולרי [glomerular filtration rate] 50-80 מ"ל/דקה/1.73 מ²), בהתבסס על מידע במטופלים מבוגרים ומידע מוגבל במטופלים ילדים.

הטיפול בקסרלטו אינו מומלץ בילדים בני שנה ויותר עם הפרעה כלייתית בינונית או חמורה (קצב סינון גלומרולרי נמוך מ-50 מ"ל/דקה/1.73 מ²), עקב העדר מידע קליני.

בילדים בני פחות משנה נעשה שימוש בהערכת קריאטינין בסרום במקום GFR. הטיפול בקסרלטו אינו מומלץ עבור ילדים בני פחות משנה עם ערכי קריאטינין בסרום מעל אחוזון 97.5, עקב העדר מידע קליני (עיין בעלון לרופא של קסרלטו גרגירים להכנת תרחיף למתן פומי סעיף 4.2 לערכי ייחוס של קריאטינין).

משך הטיפול

מבוגרים

במטופלים עם DVT/PE שנגרם כתוצאה מגורמי סיכון מאגוריים 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 מומלץ 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.

ילדים

◆ עבור כלל הילדים, מלבד ילדים שגילם פחות משנתיים עם טרומבוזיס כתוצאה משימוש בצנתר יש להמשיך את הטיפול בקסרלטו למשך 3 חודשים לפחות. במקרים בהם קיים צורך קליני, ניתן להאריך את הטיפול עד למשך של 12 חודשים. יש להעריך באופן פרטני את התועלת אל מול הסיכון בהמשכת הטיפול לאחר 3 חודשים תוך התחשבות בסיכון לטרומבוזיס חוזר לעומת הסיכון הפוטנציאלי לדמם.

◆ עבור ילדים שגילם פחות משנתיים עם טרומבוזיס כתוצאה משימוש בצנתר יש להמשיך את הטיפול בקסרלטו למשך חודש אחד לפחות. במקרים בהם קיים צורך קליני, ניתן להאריך את הטיפול עד למשך של 3 חודשים. יש להעריך באופן פרטני את התועלת אל מול הסיכון בהמשכת הטיפול לאחר חודש אחד תוך התחשבות בסיכון לטרומבוזיס חוזר לעומת הסיכון הפוטנציאלי לדמם.

החמצת מנה

מבוגרים

◆ שלב הטיפול פעמיים ביום (15 מ"ג פעמיים ביום במהלך 3 השבועות הראשונים): במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול קסרלטו באופן מיידי על מנת להבטיח נטילת 30 מ"ג ליום. במקרה זה, ניתן ליטול 2 טבליות של קסרלטו 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 קסרלטו באופן מיידי ולמחרת להמשיך בנטילת התרופה פעם אחת ביום בהתאם להמלצה. אין להכפיל את המינון באותו היום על מנת לפצות על המנה שהוחמצה.

ילדים

◆ משטר מינון של פעם ביום: יש ליטול את המנה שהוחמצה מוקדם ככל הניתן, אך רק באותו היום. אם אין זה אפשרי, על המטופל לדלג על מנה זו ולהמשיך ליטול את המנה הבאה, בהתאם למרשם. אין לקחת שתי מנות בכדי לפצות על מנה שהוחמצה.

◆ משטר מינון של פעמיים ביום: מנת בוקר שהוחמצה יש ליטול מייד כשמבחינים בכך שנשכחה וניתן לקחתה יחד עם מנת הערב. מנת ערב שהוחמצה ניתן לקחת רק במהלך אותו הערב.

◆ משטר מינון של שלוש פעמים ביום: משטר מינון של 3 פעמים ביום בו קיים מרווח זמן של כ-8 שעות בין מנה למנה, יש להמשיך במנה המתוכננת הבאה, בלי לפצות על המנה שהוחמצה.

◆ ביום שלמחרת על הילד להמשיך במשטר המינון הרגיל של מנה, שתי מנות או שלוש מנות ביום.

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 קסרלטו 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

קסרלטו 2.5 מ"ג פעמיים ביום



ניתן ליטול קסרלטו 2.5 מ"ג עם או ללא מזון



היעילות והבטיחות של קסרלטו 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 נוגדי טסיות בשילוב עם קסרלטו 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 בקסרלטו בחולים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה).

הטיפול בקסרלטו אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ- 15 מ"ל לדקה. יש לנקוט בזהירות בשימוש בקסרלטו 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.

מתן יחד עם טיפול נוגד טסיות

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

אזהרות נוספות במטופלים בהתוויה של CAD/PAD

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

קיימת התווית נגד לטיפול בקסרלטו בשילוב עם ASA בהתוויה של CAD/PAD במטופלים אשר חוו שבץ המורגי או לאקונארי או במטופלים אשר חוו שבץ מוחי מכל סוג בחדש האחרון.

יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בקסרלטו 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 בקסרלטו עשויה להיות פחותה (ראה סעיף 5.1 בעלון לרופא להבהרות נוספות)

החמצת מנה של קסרלטו

במקרה של החמצת מנה על המטופל ליטול את המנה הבאה של קסרלטו 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

תכנית טיפול



משך טיפול מותאם אישית

קסרלטו 2.5 מ"ג פעמיים ביום



ניתן ליטול קסרלטו 2.5 מ"ג עם או ללא מזון



המינון המומלץ של קסרלטו הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום.

יש להתחיל את הטיפול בקסרלטו 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 פרנטרל!

במקביל לקסרלטו 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.

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 בקסרלטו במטופלים עם הפרעה כלייתית חמורה (קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה). הטיפול בקסרלטו 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 לקסרלטו 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 נוגד טסיות

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

אזהרות נוספות במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה

במטופלים עם תסמונת כלילית חריפה בעת האחרונה, היעילות והבטיחות של קסרלטו 2.5 מ"ג פעמיים ביום נבחנה בשילוב עם נוגדי הטסיות ASA בלבד או ASA יחד עם קלופידוגרל. טיפול בקסרלטו 2.5 מ"ג יחד עם נוגדי טסיות אחרים (כגון prasugrel או ticagrelor) לא נבדק במחקרים קליניים ואינו מומלץ.

◆ יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בקסרלטו 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 בקסרלטו ובנוגדי 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 קסרלטו 2.5 מ"ג בזמן הרגיל בהתאם להמלצה. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על מנה שהוחמצה.

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

המינון המומלץ של קסרלטו 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 קסרלטו 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

- ◆ קסרלטו 2.5 מ"ג ו-10 מ"ג - ניתן ליטול עם או בלי מזון.
- ◆ טבליות קסרלטו 15 מ"ג ו-20 מ"ג וקסרלטו 1 מ"ג/מ"ל, גרגירים להכנת תרחיף למתן פומי יש ליטול עם מזון. נטילת מינונים אלה יחד עם מזון באותו הזמן תומכת בספיגת התרופה ומבטיחה זמינות ביולוגית גבוהה.

מבוגרים

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 קסרלטו 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 קסרלטו 15 מ"ג או 20 מ"ג יש לתת מיד הזנה אנטרלית.

ילדים

בילדים במשקל 30 ק"ג ויותר אשר אינם מסוגלים לבלוע טבליות בשלמותן, יש להשתמש בקסרלטו גרגירים להכנת תרחיף למתן פומי. אם התרחיף למתן פומי אינו זמין באופן מיידי והמינון שנרשם למטופל הינו 15 מ"ג או 20 מ"ג, ניתן לתת את המינון הנדרש על-ידי רישוק טבליה של 15 מ"ג או 20 מ"ג, ערבוב עם מים או עם מחית תפוחים מיד לפני השימוש במתן פומי.

ניתן לתת את התרחיף למתן פומי ואת טבליות קסרלטו המרוסקות דרך צינור הזנה קיבתי או צינור נאזוגסטרי (זונדה). יש לוודא מיקום תקין של צינור ההזנה בקיבה טרם מתן קסרלטו. יש להמנע ממתן קסרלטו דיסטלית לקיבה.

הנחיות טרם ניתוח או הליך פולשני

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

◆ **קסרלטו 2.5 מ"ג** - יש להפסיק את הטיפול לפחות 12 שעות לפני ההתערבות.

◆ **טבליות קסרלטו 10/15/20 מ"ג וקסרלטו 1 מ"ג/מ"ל גרגירים להכנת תרחיף למתן פומי** - יש להפסיק את מתן קסרלטו לפחות 24 שעות לפני ההתערבות.

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

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

כאשר קסרלטו 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 נוגדי הטסיות אינו רצוי, הפסקת הטיפול בנוגדי 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 ספינלים בהתאם להתוויות:

- מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרזודורים שאינו על רקע מחלה מסתמית.
- טיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) ולמניעת הישנות DVT ו- PE במבוגרים.
- טיפול ב- VTE ומניעת הישנות VTE בילדים.

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

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שהשפעה האנטיקואגולנטית של קסרלטו מוערכת כנמוכה. עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיגואגולנטית של קסרלטו 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 קסרלטו (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא).

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

לא קיימים נתונים לגבי תזמון ההחדרה או ההסרה של צנתר נירורואקסיאלי בילדים במהלך הטיפול בקסרלטו. יש להפסיק את הטיפול בקסרלטו ולשקול טיפול בנוגד קרישה פרנטרלי בעל משך פעולה קצר.

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

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

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

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

- **מניעת אירועים אטרורומבטיים במבוגרים עם מחלת עורקים כלילית (CAD) או מחלת עורקים פריפרית (PAD) סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים**
- **מניעת אירועים אטרורומבטיים במבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS) עם עלייה בביומרקרים לבביים**

לא קיים ניסיון קליני בשימוש בקסרלטו 2.5 מ"ג בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית בלבד או חומצה אצטילסליצילית יחד עם קלופידוגרל במצבים אלה. את מתן נוגדי הטסיות יש להפסיק בהתאם להוראות בעלון לרופא של יצרן התכשירים הרלוונטים.

להפחתת הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בקסרלטו בעת הרדמה נירורואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור ספינלי, יש לקחת בחשבון את הפרופיל הפרמקוקינטי של קסרלטו.

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפידורלי או הניקור המותני בעת שהשפעה האנטיקואגולנטית של קסרלטו מוערכת כנמוכה (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא). עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיקואגולנטית של קסרלטו מוערכת כנמוכה מספיק עבור כל מטופל.

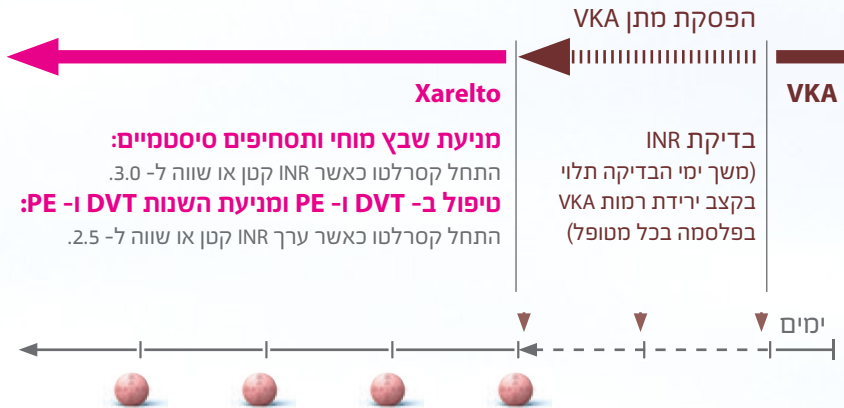
מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (Vitamin K antagonist, VKA) לקסרלטו

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 בקסרלטו 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 בקסרלטו כאשר ערך INR קטן או שווה ל- 2.5.

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

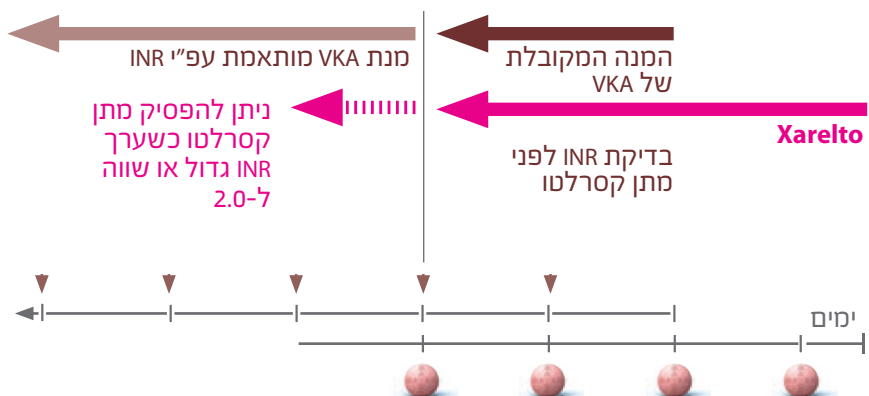
מעבר מ- VKA לקסרלטו



* ראה לעיל המלצות לקביעת מינון

מעבר מקסרלטו לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)

מעבר מקסרלטו ל- VKA



* ראה לעיל המלצות לקביעת מינון

קיים פוטנציאל לאנטיקואגולציה שאינה נאותה בעת המעבר מקסרלטו ל-VKA. במהלך המעבר בין הטיפולים, חשוב ביותר להבטיח אנטיקואגולציה נאותה, תוך מזעור הסיכון לדמם.

מבוגרים וילדים

בעת המעבר ל-VKA יש לתת קסרלטו 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.

מידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקואגולנטית של קסרלטו. כאשר החולים מקבלים במקביל הן קסרלטו והן VKA אין למדוד INR בטרם חלפו 24 שעות מנטילת המנה הקודמת של קסרלטו, אך יש לבצע את המדידה לפני נטילת המנה הבאה של קסרלטו. לאחר הפסקת הטיפול בקסרלטו, ערכי INR עבור דגימות שנלקחו לפחות 24 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה של קסרלטו, משקפות באופן אמין את מינון ה-VKA.

ילדים

ילדים אשר עוברים מטיפול בקסרלטו ל-VKA צריכים להמשיך את הטיפול בקסרלטו למשך 48 שעות לאחר התחלת הטיפול ב-VKA. לאחר יומיים של מתן במקביל, יש למדוד את ערך INR טרם מתן המנה המתוכננת הבאה של קסרלטו. מומלץ להמשיך במתן של קסרלטו ו-VKA במקביל עד שערך INR יהיה 2 או יותר.

מעבר מנוגדי קרישה פרנטרלים לקסרלטו

◆ עבור חולים המטופלים בטיפול פרנטרלי במינון קבוע, כגון מינון קבוע של Low Molecular Weight Heparin: יש להפסיק את הטיפול הפרנטרלי ויש להתחיל את הטיפול בקסרלטו 0-2 שעות לפני הזמן בו הייתה אמורה להינתן המנה הבאה של הטיפול הפרנטרלי.

◆ עבור חולים המקבלים טיפול פרנטרלי תוך ורידי רציף (כגון טיפול בהפארין תוך ורידי רציף) יש להתחיל את הטיפול בקסרלטו מיד עם הפסקת הטיפול הפרנטרלי.

מעבר מקסרלטו לנוגדי קרישה פרנטרלים

יש לתת את המנה הראשונה של נוגד קרישה פרנטרלי בזמן בו היתה אמורה להנתן המנה הבאה של קסרלטו.

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 קסרלטו 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 לקסרלטו'. למידע מלא על תגובות בין תרופתיות, יש לעיין בעלון לרופא.

אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם

בדומה לכל נוגדי הקרישה, קסרלטו עלול להגביר את הסיכון לדמם.

יש לשים לב להתוויות הנגד לטיפול המופיעות במדריך זה.

במטופלים קשישים: 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 -

מבוגרים

אנא ראה במדריך זה המלצות להתאמת מינון למטופלים מבוגרים 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 בקסרלטו במטופלים עם קצב פינוי קריאטינין של 15-29 מ"ל לדקה או במטופלים עם הפרעה בתפקוד הכליות* הנוטלים במקביל לקסרלטו תרופות נוספות הגורמות לעלייה בריכוז ריברוקסבאן בפלסמה הטיפול בקסרלטו 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 קסרלטו 2.5 מ"ג ו- 10 מ"ג.

ילדים

בילדים בגיל שנה או יותר לא נדרשת התאמת מינון במקרה של הפרעה כלייתית קלה (קצב סינון גלומרולרי [glomerular filtration rate] 50-80 מ"ל/דקה/1.73 מ²). הטיפול בקסרלטו אינו מומלץ בילדים בני שנה ויותר עם הפרעה כלייתית בינונית או חמורה (קצב סינון גלומרולרי נמוך מ- 50 מ"ל/דקה/1.73 מ²).

הטיפול בקסרלטו אינו מומלץ בילדים בני פחות משנה עם ערכי קריאטין בסרום מעל אחוזון 97.5, עקב העדר מידע קליני (לערכי ייחוס, עיין בסעיף 4.2 של העלון לרופא של קסרלטו גרגירים להכנת תרחיף למתן פומי).

◆ מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לקסרלטו:

- טיפול סיסטמי בתכשירים אנטי-פטרייתיים על בסיס azole (כגון ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ו- posaconazole), או מעכבי פרופאזות של HIV (כגון ritonavir) - מתן קסרלטו אינו מומלץ.
- תרופות המשפיעות על המוסטזיס כגון תכשירי Non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין), נוגדי טסיות, מעכבים סלקטיביים של ספיגה חוזרת של סרטונין (SSRIs) ומעכבים של ספיגה חוזרת של סרטונין-נוראפינפרין (SNRIs) - יש לנקוט בזהירות בעת הטיפול בקסרלטו. עבור מטופלים הנמצאים בסיכון למחלקה כיבית במערכת העיכול ניתן לשקול טיפול מונע מתאים.
- מטופלים בהתוויות של ACS ו- CAD/PAD - טיפול ב- NSAIDs במטופלים בקסרלטו בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית או בשילוב עם חומצה אצטילסליצילית וקלופידוגרל צריך להנתן רק במקרים בהם התועלת שבטיפול עולה על הסיכון לדימום.
- dronedarone - בשל מיעוט מידע קליני, מומלץ להימנע משילוב עם קסרלטו.
- 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 נוסף על תגובות בין תרופתיות נוספות עם קסרלטו, אנא עיינו בעלון לרופא.

מחקרים לגבי תגובות בין תרופתיות נערכו במבוגרים בלבד. מידת האינטראקציות באוכלוסיית הילדים אינה ידועה. יש להתחשב באזהרות לעיל גם עבור אוכלוסיית הילדים.

◆ מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם:

בדומה לנוגדי קרישה אחרים, הטיפול בקסרלטו 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
- ברונכיאיטזיות 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 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 בקסרלטו.

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

מינון יתר

בשל ספיגה מוגבלת, צפוי שבמינונים של 50 מ"ג ויותר, שהינם מעל הטווח התרפויטי, יתקיים במטופלים מבוגרים אפקט תקרה ללא עליה נוספת ברמה הממוצעת בפלסמה.

עם זאת, לא קיימים נתונים לגבי מינונים שהם מעל הטווח התרפויטי בילדים. נצפתה בילדים ירידה בזמינות הביולוגית היחסית במינונים עולים (במ"ג/ק"ג משקל גוף), עובדה המצביעה על מגבלות בספיגה במינונים גבוהים יותר, גם בעת נטילה עם מזון.

קיים reversal agent ייעודי הנוגד את ההשפעה הפארמקודינמית של קסרלטו, andexanet alfa (יש לעיין בעלון לרופא של andexanet alfa), אולם הוא אינו מבוסס בילדים. במקרה של מינון יתר ניתן לשקול שימוש בפחם פעיל להפחתת הספיגה.

טיפול במקרה של דימום

במקרה של אירוע דמם בחולה המטופל בקסרלטו יש לדחות את מתן המנה הבאה של קסרלטו 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 - עירווי 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, קסרלטו אינו צפוי להיות מפונה באמצעות דיאליזה.

בדיקות קרישה

הטיפול בקסרלטו אינו מחייב ניטור שגרתי של תפקודי קרישה. עם זאת, מדידת הרמות של קסרלטו 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.

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 קסרלטו. אין לבסס החלטות לגבי מינון או טיפול על סמך ערך INR, למעט מקרים של מעבר מקסרלטו 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](https://sideeffects.health.gov.il)

כמו כן, ניתן לדווח על תופעות לוואי ופגמי איכות ליחידת המעקב התרופתי של באייר ישראל:

דואר אלקטרוני: dsisrael@bayer.com

פקס: 09-7626741

מידע נוסף

לפרטים נוספים יש לעיין בעלון העדכני לרופא.

בנוסף, ניתן לפנות לחברת באייר ישראל:

כתובת: החרש 36, הוד-השרון, 4527702

טלפון: 09-7626700

פקס: 09-7626730

סיכום משטרי המינון במבוגרים⁵

התוויה	מינון מומלץ	מינון מומלץ באוכלוסיות מיוחדות
<p>מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזודורים 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>קסרלטו 15 מ"ג אחת ליום</p> <p>ראו במדריך מידע לגבי מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (Percutaneous coronary intervention, PCI) עם החדרת 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 של 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: קסרלטו 15 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>לאחר מכן קסרלטו 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>המינון המומלץ הוא 10 מ"ג פעם ביום.</p>	

מינון מומלץ באוכלוסיות מיוחדות	מינון מומלץ	התוויה
	<p>המינון המומלץ הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>בשילוב עם מנה יומית של חומצה אצטילסליצילית 100-75 מ"ג.</p>	<p>קסרלטו, 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 75-100 מ"ג/יום חומצה אצטילסליצילית או עם 75-100 מ"ג/יום חומצה אצטילסליצילית ו-75 מ"ג/יום קלופידוגרל.</p>	<p>קסרלטו, 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>

קסרלטו 15 מ"ג ו-20 מ"ג חובה ליטול עם מזון

קסרלטו 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. במינון 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 בקסרלטו בחולים עם קצב פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה ובמטופלים עם הבפרעה כלייתית אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

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

\$ למשטר מינון עבור טיפול ב- VTE ומניעת הישנות VTE במטופלים ילדים אנא עיינו בטבלה המתארת את משטר המינון של קסרלטו בהתאמה למשקל הגוף בעמוד 12.

חוברת זו אושרה/ בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך 31.07.2024.
גירסה 6



MMA-M_RV-IL-0158-1

