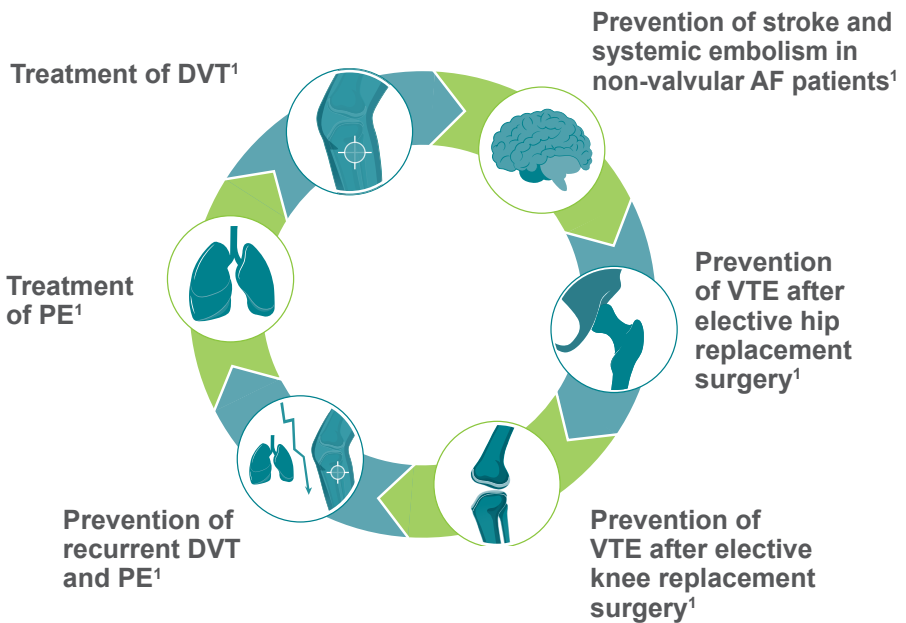


# אפיקסבן סנדוז 2.5 מ"ג

# אפיקסבן סנדוז 5 מ"ג

apixaban 2.5 mg / apixaban 5 mg

## כל מה שחשוב לדעת



## 1. המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

- 3 1.1 • מקרים שבהם יש להפחית את מינון אפיקסבן סנדוז במטופלים עם פרפור פרזדורים לא מסתמי
- 4 1.2 • שינויים במינון אפיקסבן סנדוז במטופלים קשישים
- 4 1.3 • שימוש באפיקסבן סנדוז במטופלים עם אי-ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד
- 5 1.4 • השימוש באפיקסבן סנדוז בנשים הרות/מניקות
- 5 1.5 • הפסקת השימוש באפיקסבן סנדוז לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות
- 6 1.6 • האם ניתן לשלב את השימוש באפיקסבן סנדוז עם השימוש באספירין ו/או קלופידוגרל?
- 6 1.7 • תגובות בין תרופתיות עם אפיקסבן סנדוז
- 7 1.8 • ניטור פעילות של אפיקסבן סנדוז
- 7 1.9 • מטופלים עם סרטן פעיל

## 2. בטיחות הטיפול

- 8 2.1 • פרופיל תופעות הלוואי של אפיקסבן סנדוז
- 8 2.2 • הנחיות להתנהלות במצבים של נטילת מנת יתר או סיבוכי דם

## 3. התוויות

- 9 3.1 • התחלת שימוש באפיקסבן סנדוז על פי ההתוויות השונות

## 4. התוויות נגד

- 10 4.1 • התוויות נגד לשימוש באפיקסבן סנדוז

## 5. מידע תרופתי

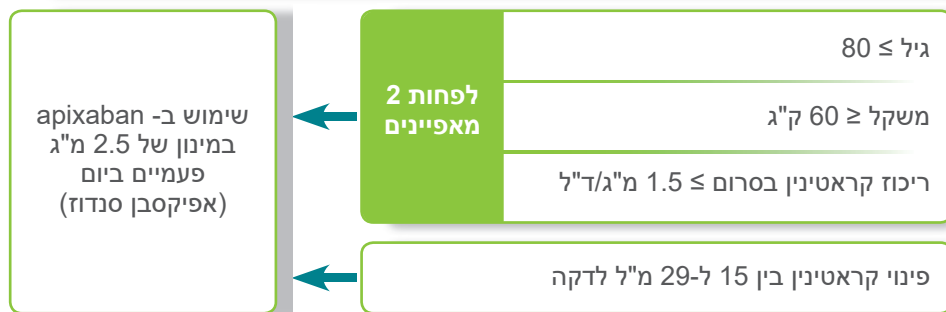
- 11 5.1 • פרמקוקינטיקה
- 11 5.2 • האם יש ליטול את התרופה לפני/אחרי האוכל?
- 11 5.3 • זמן מחצית החיים של אפיקסבן סנדוז
- 11 5.4 • כמה מהר מגיע אפיקסבן סנדוז לריכוז השיא שלו?
- 11 5.5 • פינוי אפיקסבן סנדוז מהגוף
- 11 5.6 • התחלת שימוש עם אפיקסבן סנדוז במטופלים בוורפרין
- 12 5.7 • מעבר מאפיקסבן סנדוז לשימוש בוורפרין במידת הצורך
- 12 5.8 • ההתמדה בטיפול עם אפיקסבן סנדוז
- 12 5.9 • תגובות בין תרופתיות עם אפיקסבן סנדוז
- 12 5.10 • שימוש באפיקסבן סנדוז בזמן Cardioversion

## 1 המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

- הפסקה של הטיפול באפיקסבן סנדוז בהיעדר טיפול בנוגד קרישה אחר מעלה את הסיכון לאירוע תרומבואמבולי.
- יש לנטר תפקוד כלייתי לפני תחילת הטיפול באפיקסבן סנדוז ובמהלכו (סעיף 1.3).
- השימוש באפיקסבן סנדוז אינו מומלץ למטופלים עם פינוי כלייתי נמוך מ-15 מ"ל/דקה וכן למטופלים העוברים טיפולי דיאליזה.
- תופעת הלוואי השכיחה ביותר של אפיקסבן סנדוז 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 סנדוז, יחד עם מעכבי סטיות, SSRI/SNRI (selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin) ו-norepinephrine reuptake inhibitors (ראה פירוט בסעיף 1.7).
- למידע נוסף אנא פנה לעלון לרופא.

## 1.1 מקרים שבהם יש להפחית את מינון אפיקסבן סנדוז במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי<sup>1</sup>

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



## 1.2 שינויים במינון אפיקסבן סנדוז במטופלים קשישים<sup>1</sup>

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

### 1.3 שימוש באפיקסבן סנדוז במטופלים עם אי-ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד<sup>1</sup>

המלצות רישום	שינויים בתפקודי הכליות
לא נדרשת התאמת מינון, אלא במניעת שבץ בפרפור פרודדורים 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 פרודדורים 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)
טיפול 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 סנדוז
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 סנדוז בנשים הרות/מניקות<sup>1</sup>

**נשים הרות:** אין נתונים בנוגע לשימוש באפיקסבן סנדוז בנשים הרות. מחקרים בבעלי חיים אינם מספקים הוכחות ישירות או עקיפות בנוגע לפגיעה במערכת הרבייה. השימוש באפיקסבן סנדוז 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 סנדוז לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות<sup>1</sup>

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 סנדוז עם השימוש באספירין ו/או קלופידוגרל?<sup>1,2</sup>

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

## 1.7 תגובות בין תרופתיות עם אפיקסבן סנדוז<sup>1</sup>

השימוש באפיקסבן סנדוז 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-i fluconazole ,diltiazem ,amiodarone ,verapamil

### ■ מקרים הדורשים זהירות בשימוש בתרופה:

- תרופות המשרות עלייה משמעותית בפעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp, עלולות לגרום לירידה בחשיפה לאפיקסבן סנדוז:  
St. John's wort-i rifampicin ,phenytoin ,carbamazepine ,phenobarbital

### ■ אין צורך בהתאמת מינון עבור מטופלים באינדקציות הבאות, אך יש לטפל בזהירות:

- למניעת שבץ או תסחיף סיסטמי במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי.
- מניעת VTE לאחר ניתוח בשילוב נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs כולל אספירין) וכן למניעת הישנות של DVT או PE.

השילוב של אפיקסבן סנדוז עם תרופות אלו אינו מומלץ עבור מטופלים באינדקציה 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 בחזקה את פעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp מעלות את החשיפה לאפיקסבן סנדוז:

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

### תרופות העלולות לגרום לדימומים משמעותיים:

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

## 1.8 ניטור פעילות של אפיקסבן סנדוז<sup>1</sup>

השימוש באפיקסבן סנדוז 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 פעיל<sup>1</sup>

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

## 2.1 פרופיל תופעות הלוואי של אפיקסבן סנדוז<sup>1,2</sup>

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, במחקר 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 דמם<sup>1</sup>

- 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 סנדוז 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"> <li>• כאשר למטופל יש לפחות 2 מתוך 3 קריטריוני ABC הבאים:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A</b>ge <math>\geq</math> 80 years</li> <li>• <b>B</b>ody weight <math>\leq</math> 60 kg</li> <li>• <b>C</b>reatinine Level in the serum <math>\geq</math> 1.5 mg/dl</li> </ul> </li> <li>• פינוי קראטינין 15-29 מ"ל/דקה</li> </ul>	<p><b>SPAF</b> 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 הטיפול באפיקסבן סנדוז 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 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 למאוסר 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 סנדוז<sup>1</sup>

- אלרגיה ידועה לחומר הפעיל או לאחד ממרכיבי הטבלייה.
- דימום פעיל משמעותי קלינית.
- מחלת כבד הקשורה לליקוי בקרישת הדם ומגבירה סיכון לדימום משמעותי מג'ורי כדוגמת כיב 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-וריד, 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 סנדוז לוורפרין) או אם מותקן צנתר תוך-וריד או תוך-עורקי לצורך שמירה על פתח צנתר וריד/עורק מרכזי פתוח.

### 5.1 פרמקוקינטיקה<sup>1</sup>

לתרופה אפיקסבן סנדוז 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?<sup>2</sup>

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 סנדוז<sup>1</sup>

זמן מחצית החיים של התרופה הוא כ-12 שעות.

### 5.4 כמה מהר מגיע אפיקסבן סנדוז לריכוז השיא שלו?<sup>1</sup>

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

### 5.5 פינוי אפיקסבן סנדוז מהגוף<sup>1</sup>

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). במרבית המקרים של ירידה בתפקודי הכבד עדיין ניתן להשתמש בתרופה (ראה סעיף 1.3).

### 5.6 התחלת שימוש עם אפיקסבן סנדוז במטופלים בוורפרין<sup>1</sup>

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

## 5.7 מעבר מאפיקסבן סנדוז לשימוש בוורפרין במידת הצורך<sup>1</sup>

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

## 5.8 ההתמדה בטיפול עם אפיקסבן סנדוז<sup>1</sup>

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 סנדוז<sup>1</sup>

השימוש באפיקסבן סנדוז 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 סנדוז בזמן Cardioversion<sup>1</sup>

מטופלים יכולים להמשיך את הטיפול באפיקסבן סנדוז בזמן היפוך חשמלי.

יש לתת את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל. יש להדריך את המטופל לשאת עימו תמיד את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל ולהציג אותו בעת ביקור אצל גורם רפואי. יש להדריך את המטופל לגבי הצורך בהיענות לטיפול וכן לגבי סימני דם, 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.

### דיווח על תופעות לוואי

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

כמו כן, באפשרותך לדווח לבעל הרישום, סנדוז פרמצבטיקה ישראל בע"מ דרך: [adverse.event.israel@sandoz.com](mailto:adverse.event.israel@sandoz.com)

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה מדריך זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לשני המינים. חוברת זו אושרה בהתאם להוראות משרד הבריאות בספטמבר 2025.