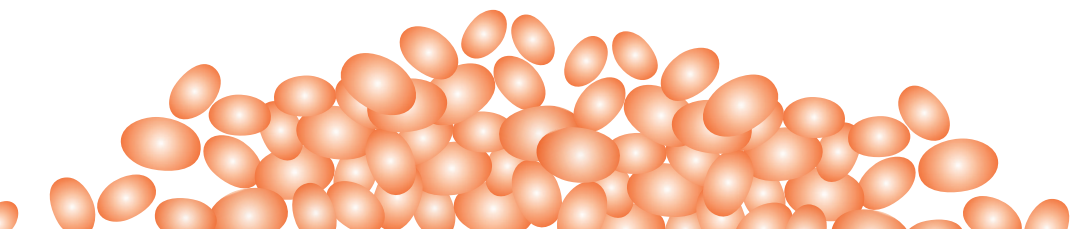


# APIX

## apixaban

כל מה שחשוב לדעת



## תוכן העניינים

3	מדריך לרופא.....
3	כרטיס מידע בטיחותי למטופל.....
	קביעת מינון למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שמקורו איננו במסתמי הלב (NVAF), ולפחות גורם סיכון אחד, כגון: שבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA) קודם; גיל 75 שנים ומעלה; יתר לחץ דם; סוכרת; אי ספיקת לב סימפטומטית (דרגת II NYHA ומעלה) <sup>1</sup> .....
4	מינון מומלץ
4	הפחתת המינון
4	מנה שהוחמצה
5	מטופלים עם פגיעה כלייתית
5	מטופלים עם פגיעה כבדית
6	מטופלים שעוברים צריבה בצנתור
6	מטופלים שעוברים היפוך חשמלי
6	קביעת מינון לטיפול בפקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE), ולמניעת הישנות של DVT ו-PE במבוגרים <sup>1</sup> .....
7	מינונים מומלצים
7	מנה שהוחמצה
8	מטופלים עם פגיעה כלייתית
8	מטופלים עם פגיעה כבדית
8	מטופלים הסובלים מתסחיף ריאתי ולא יציבים המודינמית או מטופלים הזקוקים להמסת קריש דם (תרומבוליה) או לניתוח הסרת תסחיף ריאתי (אמבולקטומיה)
8	מטופלים עם סרטן פעיל
8	קביעת מינון למניעת אירועים של פקת ורידים תסחיפית (VTE) בקרב מטופלים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק הברך או הירך <sup>1</sup> .....
9	מינונים מומלצים
9	מנה שהוחמצה
10	מטופלים עם פגיעה כלייתית
10	מטופלים עם פגיעה כבדית
11	החלפה לטיפול עם אפיקס או מטיפול באפיקס לטיפול אחר <sup>1</sup> .....
12	אוכלוסיות העולות להימצא בסיכון מוגבר לדימום <sup>1</sup> .....
15	ניתוחים והליכים פולשניים <sup>1,2</sup> .....
15	הפסקה זמנית <sup>1</sup> .....
16	הרדמה או ניקור ספנילי/אפידורלי <sup>1</sup> .....
17	טיפול במינון יתר ובדימום <sup>1</sup> .....
17	שימוש בבדיקות קרישה <sup>1</sup> .....
19	מקורות.....
19	דיווח תופעות לוואי.....

## מדריך לרופא

החומר העיוני מובא כאן כדי למזער ככל הניתן את הסיכון לדימום הכרוך בשימוש באפיקס, וכדי להנחות את אנשי מקצועות הבריאות בניהול סיכון זה.

מדריך זה אינו מהווה תחליף לעלון לרופא. למידע המלא על רישום התרופה, נא לעיין בעלון לרופא העדכני המופיע באתר משרד הבריאות.

### כרטיס מידע בטיחותי למטופל

חובה לספק לכל מטופל שמקבל מרשם לאפיקס כרטיס מידע בטיחותי למטופל. יש להסביר למטופל את החשיבות ואת ההשלכות של טיפול נוגד קרישה.

על נותן המרשם לשוחח עם המטופלים או המטפלים שלהם במיוחד על החשיבות של היענות לטיפול, הסימנים והתסמינים של דימום, ובאילו מקרים יש לפנות לטיפול של גורם רפואי.

כרטיס המידע הבטיחותי למטופל מספק מידע לאנשי מקצועות הבריאות על הטיפול נוגד הקרישה, ומכיל פרטי קשר חשובים למקרי חירום.

יש להנחות מטופלים או את המטפלים שלהם לשאת את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל בכל עת ולהציג אותו לכל גורם רפואי המעורב בטיפולם. כמו כן, יש להזכיר להם שאם הם נזקקים לניתוח או להליך פולשני, עליהם ליידע גורמים רפואיים המעורבים בטיפולם שהם נוטלים אפיקס.

# קביעת מינון למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שמקורו איננו במסתמי הלב (NVAF), ולפחות גורם סיכון אחד, כגון: שבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA) קודם; גיל 75 שנים ומעלה; יתר לחץ דם; סוכרת; אי ספיקת לב סימפטומטית (דרגת II NYHA ומעלה)<sup>1</sup>

## מינון מומלץ

המינון המומלץ של אפיקס הוא 5 מ"ג פעמיים ביום, לדוגמה, טבליה אחת בבוקר וטבליה נוספת בערב, בנטילה דרך הפה עם מים ועם או ללא מזון. יש להמשיך את הטיפול לטווח ארוך.

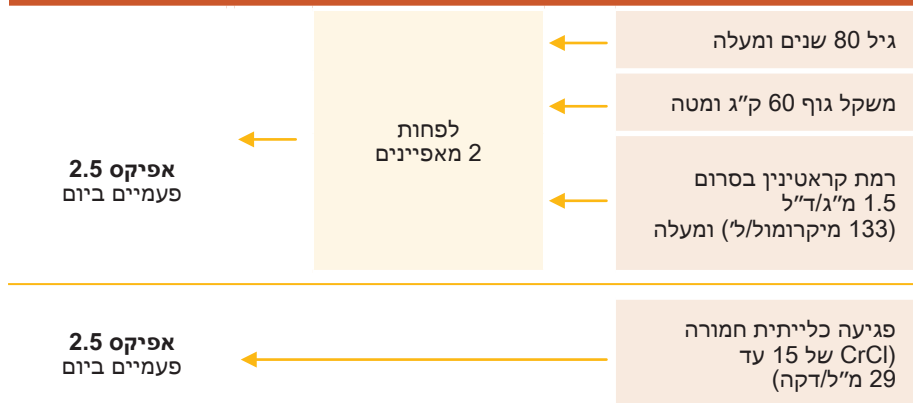
עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אפיקס וליצור תרחיף במים, במים עם 5% גלוקוז (G5W) או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מיד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אפיקס וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מידי דרך צינור הזנה אפי-קיבתי (זונדה). טבליות אפיקס מרוסקות הנן יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות. במידת הצורך ניתן לחצות את הטבליה לשימוש מידי.

## הפחתת המינון

המינון המומלץ של אפיקס הוא 2.5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום בקרב מטופלים עם NVAF ולפחות שניים מהמאפיינים הבאים: גיל 80 שנים ומעלה, משקל גוף 60 ק"ג ומטה או רמת קראטינין בסרום של 1.5 מ"ג/דצ"ל (133 מיקרומול/ל) ומעלה (איור 1).

למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם NVAF ופגיעה כלייתית חמורה (פינוי קראטינין [CrCl] של 15 עד 29 מ"ל/דקה), יש לתת את המינון הנמוך של אפיקס – 2.5 מ"ג פעמיים ביום (איור 1).

קריטריונים למינון של אפיקס 2.5 פעמיים ביום



מנה שהוחמזה

יש ליטול מנה שהוחמזה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית

לא מומלץ	דיאליזה
לא מומלץ	אי ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)
הפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום	פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)
5 מ"ג פעמיים ביום. אין צורך בהתאמת מינון, אלא אם המטופל עומד בקריטריונים להפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום על בסיס הגיל, משקל הגוף ו/או רמת הקראטינין בסרום (עיין בסעיף "הפחתת המינון")	פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)

פגיעה כבדית

מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה (צ'יילד-פיו [Child Pugh] דרגה A או B)	יש לנקוט משנה זהירות אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת הטיפול עם **אפיקס**, יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עלייה ברמות אנזימי הכבד אלאנין אמינוטרנספראז (ALT)/אספרטט אמינוטרנספראז (AST) מעל פי 2 מהגבול העליון של הנורמה (ULN) או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש ב**אפיקס** בקרב אוכלוסיה זו.

מטופלים שעוברים צריבה בצנתור

ניתן להמשיך טיפול ב**אפיקס** במטופלים שעוברים צריבה בצנתור עקב פרפור פרוזדורים.

מטופלים שעוברים היפוך חשמלי

ניתן להתחיל טיפול עם **אפיקס** או להמשיך בטיפול בקרב מטופלים עם NVAF שעשויים להזדקק להיפוך חשמלי.

עבור מטופלים שלא טופלו קודם בנוגדי קרישה, יש לשקול שימוש באמצעים הדמייתיים (למשל, אקו לב [אקוקרדיוגרפיה] דרך הוושט [TEE] או סריקת טומוגרפיה ממוחשבת [CT]) כדי לשלול קריש דם בעלייה השמאלית לפני היפוך חשמלי, בהתאם לקווי המנחה הרפואיים המקובלים. עבור מטופלים אצלם זוהה בעבר קריש דם תוך-לבבי, יש לפעול על פי קווי המנחה הרפואיים המקובלים בטרם ביצוע היפוך חשמלי.

מצב המטופל	האם המטופל מתאים להפחתת מינון?	משטר מינון
התחלת הטיפול באמצעות <b>אפיקס</b>	לא	5 מ"ג פעמיים ביום למשך 2.5 ימים לפחות (5 מנות בודדות) לפני ההיפוך החשמלי
	כן	2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 2.5 ימים לפחות (5 מנות בודדות) לפני ההיפוך החשמלי
אין מספיק זמן לפני ההיפוך החשמלי* כדי לאפשר את השלמת המשטר הצפוי של 5 מנות בודדות של <b>אפיקס</b> פעמיים ביום במשך 2.5 ימים	לא	מנת העמסה של 10 מ"ג, שעתיים לפחות לפני ההיפוך החשמלי, ולאחר מכן 5 מ"ג פעמיים ביום
	כן	מנת העמסה של 5 מ"ג, שעתיים לפחות לפני ההיפוך החשמלי, ולאחר מכן 2.5 מ"ג פעמיים ביום

\*על הרופאים לשקול בדיקה לאיתור קריש דם חדרי לפני ההיפוך החשמלי.

עבור כל מטופל שעובר היפוך חשמלי, יש לנסות לאמת לפני ההיפוך כי המטופל נטל **אפיקס** בהתאם להנחיות. בעת קבלת החלטות בנוגע להתחלת הטיפול ומשכו, יש לקחת בחשבון את ההמלצות הרשמיות של קווי המנחה המקובלים לטיפול נוגד קרישה בקרב מטופלים שעוברים היפוך חשמלי.

## קביעת מינון לטיפול בפקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE), ולמניעת הישנות של DVT ו-PE במבוגרים<sup>1</sup>

### מינונים מומלצים

המינון המומלץ של **אפיקס** לטיפול ב-DVT חריף ולטיפול ב-PE הוא 10 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום למשך 7 הימים הראשונים, ולאחר מכן 5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום, עם מים ועם או ללא מזון.

על פי קווי המנחה הרפואיים הקיימים, משך טיפול קצר (3 חודשים לפחות) צריך להתבסס על גורמי סיכון חולפים (למשל ניתוח לאחרונה, חבלה או חוסר ניידות).

המינון המומלץ של **אפיקס** למניעת הישנות של DVT או PE הוא 2.5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום עם מים ועם או ללא מזון.

כאשר קיימת התוויה למניעת הישנות של DVT או PE יש להתחיל את המינון של 2.5 מ"ג פעמיים ביום לאחר השלמת 6 חודשים של טיפול באמצעות **אפיקס 5** פעמיים ביום או באמצעות נוגד קרישה אחר, כפי שמצוין באיור 2.

### איור 2

מינון יומי	לילה	בוקר	לוח זמני הנטילה
<b>טיפול ב-DVT חריף או PE (3 חודשים לפחות):</b>			
20 מ"ג	<b>אפיקס 5</b>	<b>אפיקס 5</b>	<b>יום 1 עד 7:</b> 10 מ"ג פעמיים ביום ←
10 מ"ג	<b>אפיקס 5</b>	<b>אפיקס 5</b>	<b>יום 8 והלאה:</b> 5 מ"ג פעמיים ביום ←
<b>מניעת הישנות של DVT ו/או PE לאחר השלמת 6 חודשים של טיפול נוגד קרישה:</b>			
5 מ"ג	<b>אפיקס 2.5</b>	<b>אפיקס 2.5</b>	2.5 מ"ג פעמיים ביום ←

יש להתאים באופן אישי את משך הטיפול הכולל לאחר בחינה קפדנית של התועלת מהטיפול לעומת הסיכון לדימום.

עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של **אפיקס** וליצור תרחיף במים, ב-G5W או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מיד דרך הפה. לחלופין ניתן לרסק טבליות של **אפיקס** וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מיידי דרך זונדה. טבליות **אפיקס** מרוסקות הן יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות. במידת הצורך ניתן לחצות את הטבליה לשימוש מיידי.

## מנה שהוחמצה

יש ליטול מנה שהוחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

## מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	יש לנקוט משנה זהירות
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	אין צורך בהתאמת מינון

## מטופלים עם פגיעה כבדית

פגיעה כבדית	
מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה (צ'יילד-פיו [Child Pugh] דרגה A או B)	יש לנקוט משנה זהירות אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת טיפול עם **אפיקס**, יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עלייה ברמות אנזימי הכבד ALT/AST מעל פי 2 מה-ULN או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרי קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באפיקס בקרב אוכלוסיה זו.

**מטופלים הסובלים מתסחיף ריאתי ולא יציבים המודינמית או מטופלים הזקוקים להמסת קריש דם (תרומבוליזה) או לניתוח הסרת תסחיף ריאתי (אמבולקטומיה)**  
**אפיקס** אינה מומלצת כתחליף עבור הפרין בקרב מטופלים עם PE שאינם יציבים המודינמית או שעשויים לעבור המסת קריש דם או ניתוח להסרת תסחיף ריאתי, משום שהבטיחות והיעילות של **אפיקס** לא הוכחה במצבים קליניים אלו.

## מטופלים עם סרטן פעיל

מטופלים עם סרטן פעיל עשויים להימצא בסיכון גבוה הן לפקקת ורידים תסחיפית והן לאירועי דימום. כאשר נשקל שימוש באפיקס לטיפול ב-DVT או ב-PE בקרב חולי סרטן, יש לבחון בקפדנות את התועלות כנגד הסיכונים.

# קביעת מינון למניעת אירועים של פקת ורידים תסחיפית (VTE) בקרב מטופלים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק הברך או הירך<sup>1</sup>

## מינונים מומלצים

המינון המומלץ של **אפיקס** הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום בנטילה דרך הפה עם מים ועם או ללא מזון. יש ליטול את המנה ההתחלתית 12 עד 24 שעות לאחר הניתוח.

בעת קבלת ההחלטה על מועד מתן הטיפול בתוך חלון זמנים זה, הרופאים יכולים לשקול את היתרונות האפשריים של טיפול נוגד קרישה בשלב מוקדם יותר למניעת VTE, כמו גם את הסיכון לדימום בתר-ניתוחי.

בקרב מטופלים שעוברים ניתוח להחלפת מפרק הירך, משך הטיפול המומלץ הוא 32 עד 38 ימים. בקרב מטופלים שעוברים ניתוח להחלפת מפרק הברך, משך הטיפול המומלץ הוא 10 עד 14 ימים. עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של **אפיקס** וליצור תרחיף במים, ב-G5W או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מיד דרך הפה. לחלופין ניתן לרסק טבליות של **אפיקס** וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מידי דרך זונדה. טבליות **אפיקס** מרוסקות הנן יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות. במידת הצורך ניתן לחצות את הטבליה לשימוש מידי.

## מנה שהוחמזה

יש ליטול מנה שהוחמזה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

## מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	יש לנקוט משנה זהירות
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	אין צורך בהתאמת מינון

## מטופלים עם פגיעה כבדית

פגיעה כבדית	
מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה (צ'יילד-פיו [Child Pugh] דרגה A או B)	יש לנקוט משנה זהירות אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת טיפול עם **אפיקס**, יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עלייה ברמות אנזימי הכבד ALT/AST מעל פי 2 מה-ULN או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרי קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש ב**אפיקס** בקרב אוכלוסיה זו.

# החלפה לטיפול עם אפיקס או מטיפול באפיקס לטיפול אחר<sup>1</sup>

ניתן להחליף את הטיפול מנוגדי קרישה תוך-ורידיים לאפיקס (ולהפך) במועד המנה המתוכננת הבאה. אין לתת תכשירים אלו במקביל.

**החלפה טיפול מאנטגוניסט של ויטמין K (VKA) לאפיקס**  
בעת העברת מטופלים מ-VKA לאפיקס, יש להפסיק את הטיפול עם וארפרין או עם VKA אחר ולהתחיל את הטיפול עם אפיקס כאשר היחס הבינלאומי המתוקנן (INR) נמוך מ-2.0 (איור 3).

## איור 3



\*עיין במינוחים המומלצים לפי ההתוויה

**החלפת טיפול מאפיקס ל-VKA**  
בעת העברת מטופלים מאפיקס ל-VKA, יש להמשיך לתת אפיקס במשך יומיים לפחות לאחר תחילת הטיפול עם VKA. לאחר מתן במקביל של אפיקס יחד עם VKA במשך יומיים, יש לבדוק את ה-INR לפני המנה המתוכננת הבאה של אפיקס. יש להמשיך לתת אפיקס ו-VKA במקביל עד שה-INR מגיע ל-2.0 לפחות.

# אוכלוסיות העלולות להימצא בסיכון מוגבר לדימום<sup>1</sup>

מספר תת-קבוצות של מטופלים נמצאות בסיכון מוגבר לדימום. יש לנטר מטופלים אלה בקפידה במטרה לאתר סימנים ותסמינים של סיבוכי דימום. יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באפיקס במצבים עם סיכון מוגבר לדימום. אם מתרחש דימום חמור, יש להפסיק ליטול אפיקס.

## נגע או מצב שנחשב כגורם סיכון לדימום משמעותי

נסיבות בהן יש התווית נגד לטיפול באמצעות אפיקס.

כולל:

- דימום פעיל ומשמעותי קלינית
- מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום
- כיב במערכת העיכול, כעת או לאחרונה
- נוכחות של גידולים ממאירים בסיכון גבוה לדימום
- פגיעה לאחרונה במוח או בעמוד השדרה
- ניתוח לאחרונה במוח, בעמוד השדרה או בעיניים
- דימום תוך-גולגולתי לאחרונה
- הימצאות או חשד להימצאות דליות בוושט, מומים עורקיים-ורידיים, מפרצות בכלי הדם או חריגות משמעותיות בכלי דם תוך-שדרתיים או תוך-מוחיים

## תגובות עם תכשירים אחרים המשפיעים על עצירת דימומים

עקב סיכון מוגבר לדימום, ישנה התווית נגד לטיפול במקביל באמצעות אפיקס יחד עם כל תרופה נוגדת קרישה אחרת, למעט בנסיבות הספציפיות הבאות:  
החלפת טיפול נוגד קרישה; או כאשר UFH ניתן במינונים הנדרשים לשמירה על צנתר מרכזי ורידי או עורקי פתוח; או כאשר UFH ניתן במהלך צריבה בצנתור לטיפול בפרפור פרודורים.

### נוגדי קרישה

- הפרין (UFH) תכשירי הפרין במשקל מולקולרי נמוך (למשל, אנוקספרין, דלטפרין), נגזרות של הפרין (למשל, פונדפרינוקס)
- נוגדי קרישה פומיים (למשל, וארפרין, ריברוקסבן, דביגטרן)

שימוש במקביל באפיקס ובנוגדי טסיות מגביר את הסיכון לדימום.

יש לנקוט משנה זהירות בעת מתן במקביל של אפיקס יחד עם מעכבי קליטה חוזרת סלקטיביים של סרוטונין (SSRIs)/מעכבי קליטה חוזרת של סרוטונין ונוראפינרין (SNRIs) ו/או נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs).

במטופלים עם פרפור פרוזדורים ובמצבים בהם נדרש טיפול נוגד טסיות יחיד או משולב (מעכבי ASA/P2Y12) יש לבצע הערכה זהירה של התועלת הפוטנציאלית לעומת הסיכונים האפשריים לפני שילוב טיפול זה עם אפיקס.

קיים ניסיון מוגבל בלבד של מתן במקביל יחד עם מעכבים אחרים של התלכדות טסיות (כגון אנטגוניסטים לקולטן GPIIb/IIIa, דיפירידמול, דקסטרן [dextran] או סולפינירוזון [sulfipyrazone]) או תרופות ממיסות קרישי דם (תרומבוליטיות). מאחר שתרופות מסוג זה מגבירות את הסיכון לדימום, לא מומלץ לתת במקביל תכשירים אלה לצד אפיקס.

### גורמים שעלולים להגביר את החשיפה לאפיקס/להגביר את הרמות של אפיקס בפלזמה

#### פגיעה כלייתית

ראה בסעיפים אודות מטופלים עם פגיעה כלייתית תחת המינונים המומלצים עבור כל התוויה בנפרד.

- לא מומלץ לשימוש במטופלים עם CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה או במטופלים שעוברים דיאליזה
- אין צורך בהתאמת מינון עבור מטופלים עם פגיעה כלייתית קלה או מתונה

#### מטופלים עם NVAF

- על מטופלים עם פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה) לקבל את המינון הנמוך של אפיקס 2.5 פעמיים ביום
- על מטופלים עם רמת קראטינין בסרום של 1.5 מ"ג/דצ"ל (133 מיקרומול/ל) ומעלה, בגיל 80 ומעלה או במשקל גוף 60 ק"ג ומטה, לקבל את המינון הנמוך של אפיקס 2.5 פעמיים ביום

#### קשישים

- אין צורך בהתאמת מינון
- **מטופלים עם NVAF**
- אין צורך בהתאמת מינון, מלבד במקרה של שילוב עם גורמים נוספים

מבוגרים במשקל גוף של 60 ק"ג ומטה

• אין צורך בהתאמת מינון

#### מטופלים עם NVAF

• אין צורך בהתאמת מינון, מלבד במקרה של שילוב עם גורמים נוספים

שימוש במקביל יחד עם מעכבים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp

• אפיקס אינה מומלצת בקרב מטופלים שמקבלים במקביל טיפול סיסטמי, לדוגמה עם תרופות אנטי-פטרייטיות ממשפחת האזולים (למשל קטקונזול, איטראקונזול, ווריקונזול ופוסקונזול) ועם מעכבי פרוטאז HIV (למשל ריטונביר)

שימוש במקביל יחד עם תרופות שאינן נחשבות כמעכבים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp

• לא נדרשת התאמת מינון של אפיקס בעת מתן במקביל, לדוגמה, של אמידורון, קלריתרומיצין, דילטיאזם, פלוקונזול, נפרוסן, כינידין וורפמיל

• למרות היותו מעכב של P-gp ומעכב חזק של CYP3A4, על פי הנתונים הפרמקוקינטיים הידועים, אין צורך בהתאמת מינון בעת מתן מקביל עם קלריתרומיצין

### גורמים שעלולים להפחית את החשיפה לאפיקס/להפחית את הרמות של אפיקס בפלזמה

שימוש במקביל יחד עם משפעלים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp

• שימוש באפיקס במקביל למשפעלים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp (למשל, ריפמפיצין, פניטואין, קרבמזפין, פנוברביטל והיפריקום [St. John's wort]) עלול להוביל להפחתה של כ-50% בחשיפה לאפיקס ויש לנקוט משנה זהירות במקרים כאלה

#### טיפול ב-DVT או ב-PE

• אפיקס אינה מומלצת

## ניתוחים והליכים פולשניים<sup>1,2</sup>

יש להפסיק את הטיפול באמצעות **אפיקס** לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי (למעט היפוך חשמלי או צריבה בצנתור) עם סיכון לדימום (ראה הטבלה להלן). אם לא ניתן לדחות ניתוחים או הליכים פולשניים, יש לנקוט בזהירות הראויה ולקחת בחשבון את הסיכון המוגבר לדימום.

יש לשקול את הסיכון לדימום כנגד דחיפות ההתערבות.

במקרה שמטופל שמקבל **אפיקס** נזקק להליך אלקטיבי, כגון ניתוח או הליך פולשני הכרוך בסיכון מוגבר לדימום, יש להפסיק את השימוש ב**אפיקס** למשך פרק זמן מספק לפני ההליך לשם הפחתת הסיכון לדימום הקשור לטיפול נוגד קרישה. זמן מחצית החיים של **אפיקס** הוא כ-12 שעות. **אפיקס** הינה מעכב הפיך של פקטור Xa, לכן הפעילות נוגדת הקרישה שלה אמורה לשכון תוך 24 עד 48 שעות לאחר המנה האחרונה.

### הפסקת השימוש באפיקס לפני ניתוח/הליך פולשני אלקטיבי

<b>סיכון נמוך לדימום</b> (לרבות התערבויות שהדימום הכרוך בהן, אם יתרחש, יהיה מזערי, במיקום לא קריטי ו/או ניתן לשליטה בקלות)	<b>24 שעות</b> לפחות לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי
--	--

<b>סיכון בינוני או גבוה לדימום</b> (לרבות התערבויות שלא ניתן לשלול את הסבירות לדימום משמעותי קליני הכרוך בהן, או שהסיכון לדימום הכרוך בהן בלתי מתקבל על הדעת)	<b>48 שעות</b> לפחות לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי
---	--

## הפסקה זמנית<sup>1</sup>

הפסקת נוגדי קרישה, לרבות **אפיקס** בגין דימום פעיל, ניתוחים אלקטיביים או הליכים פולשניים מעמידה את המטופלים בסיכון גבוה לפקת. יש להימנע מהפוגות בטיפול, ואם יש צורך להפסיק באופן זמני את הטיפול נוגד הקרישה באמצעות **אפיקס** מכל סיבה שהיא, יש לחדש את הטיפול בהקדם האפשרי אם המצב הקליני מאפשר זאת ואם המטופל נמצא שוב במצב יציב (הומאוסטאזיס).

# הרדמה או ניקור ספינלי/אפידורלי<sup>1</sup>

בעת ביצוע הרדמה נוירואקסיאלית (הרדמה ספינלית/אפידורלית) או ניקור ספינלי/אפידורלי, מטופלים תחת טיפול בתרופות נוגדות פקקת למניעת סיבוכים של פקקת תסחיפית מצויים בסיכון להתפתחות שטף דם אפידורלי או ספינלי שעלול לגרום לשיתוק ארוך-טווח או קבוע. יש להסיר צנתרים בתר-ניתוחיים אפידורליים או תוך-שדרתיים לפחות 5 שעות לפני המנה הראשונה של אפיקס.

## הנחיות לשימוש באפיקס בקרב מטופלים עם צנתרים תוך-שדרתיים או אפידורליים

אין ניסיון קליני עם השימוש באפיקס במטופלים עם צנתרים תוך-שדרתיים או אפידורליים. אם יש צורך בכך, יש להמתין פרק זמן של 20 עד 30 שעות (כלומר שתי מחציות חיים) בין המנה האחרונה של אפיקס לבין שליפת הצנתר, ויש להשמיט מנה אחת לפחות לפני שליפת הצנתר. זאת על סמך המאפיינים הפרמקוקינטיים הכלליים של אפיקס. ניתן לתת את המנה הבאה של אפיקס 5 שעות לפחות לאחר הסרת הצנתר. כמו עם כל תרופה נוגדת קרישה חדשה, הניסיון בשימוש עם חסם נוירואקסיאלי הנו מוגבל, ולפיכך מומלץ לנקוט זהירות יתרה בעת שימוש באפיקס בזמן חסימה נוירואקסיאלית (איור 4).

יש לנטר מטופלים לעתים תכופות לאיתור סימנים ותסמינים של פגיעה עצבית (למשל חוסר תחושה או חולשה ברגליים, פגיעה בתפקוד של המעי או של שלפוחית השתן). אם נצפית פגיעה עצבית, דרושים אבחנה וטיפול דחופים.

## איור 4



## טיפול במינון יתר ובדימום<sup>1</sup>

מינון יתר של **אפיקס** עלול להוביל לסיכון גבוה יותר לדימום. במקרה של סיבוך מסוג דימום, יש להפסיק את הטיפול ולאחר את מקור הדימום. יש לשקול התחלת טיפול הולם, לדוגמה עצירה כירורגית של הדימום, עירוי פלזמה טרייה קפואה או מתן תרופה לסתירת הפעילות של מעכבי פקטור Xa.

במחקרים קליניים מבוקרים, לא היו תגובות חריגות רלוונטיות מבחינה קלינית לאפיקסבן שניתן פומית לנבדקים מבוגרים במינונים של עד 50 מ"ג ליום במשך 3 עד 7 ימים (25 מ"ג פעמיים ביום ל-7 ימים או 50 מ"ג פעם ביום ל-3 ימים).

בקרב נבדקים מבוגרים בריאים, מתן פחם פעיל שעתיים ו-6 שעות לאחר נטילת מינון של 20 מ"ג אפיקסבן הפחית את השטח הממוצע מתחת לעקומה (AUC) ב-50% ו-27%, בהתאמה, ולא הייתה לו השפעה על הריכוז המרבי (Cmax). זמן מחצית החיים הממוצע ירד מ-13.4 שעות כאשר אפיקסבן ניתן לבדו, ל-5.3 שעות ו-4.9 שעות, בהתאמה, כאשר ניתן פחם פעיל שעתיים ו-6 שעות לאחר אפיקסבן. לפיכך, מתן פחם פעיל עשוי להיות טיפול יעיל במקרה של מינון יתר או נטילה בשוגג של **אפיקס**.

המודיאליזה הקטינה את ה-AUC ב-14% בקרב נבדקים עם מחלת כליות סופנית, כאשר ניתנה מנה בודדת של אפיקסבן 5 מ"ג דרך הפה. אי לכך, קרוב לוודאי שהמודיאליזה אינה שיטה יעילה לטיפול במינון יתר של **אפיקס**.

עבור מצבים בהם יש צורך לסתור את הפעולה נוגדת הקרישה עקב דימום מסכן חיים או בלתי נשלט, קיימת תרופה זמינה למבוגרים שסותרת את הפעילות של מעכבי פקטור Xa (אנדקסנט אלפא [andexanet alfa]). ניתן לשקול גם מתן prothrombin complex concentrate (PCC) או פקטור VIIa רקומביננטי. בסוף מתן עירוי PCC המכיל 4 פקטורי קרישה למשך 30 דקות לנבדקים בריאים, ניתן היה להתרשם מסתירת ההשפעות הפרמקודינמיות של אפיקסבן כפי שהודגמה על ידי השינויים בתבחין יצירת תרומבין, עם הגעה לערכי הבסיס תוך 4 שעות מתחילת העירוי. אולם, אין כל ניסיון קליני בשימוש במוצרי PCC המכילים 4 פקטורי קרישה לסתירת דימום בקרב אנשים שקיבלו אפיקסבן. נכון לעת הזו, אין כל ניסיון בשימוש בפקטור VIIa רקומביננטי בקרב אנשים המקבלים אפיקסבן. ניתן לשקול מתן חוזר של פקטור VIIa רקומביננטי עם טיטריצה בהתאם לשיפור בדימום. תחלות בזמינות באזור, יש לשקול יעוץ עם מומחה קרישה במקרה של דימום משמעותי.

## שימוש בבדיקות קרישה<sup>1</sup>

על אף שהשימוש ב**אפיקס** אינו דורש ניטור שגרתי של החשיפה, תבחין כמותי מכויל של פעילות נוגדת פקטור Xa עשוי להיות שימושי במצבים יוצאי דופן בהם מידע על החשיפה ל**אפיקס** יכול לסייע בקבלת החלטות קליניות, לדוגמה מינון יתר וניתוח חירום.

### Prothrombin time (PT), INR, activated partial thromboplastin time (aPTT)

במבוגרים, השינויים שנוצפו בבדיקות קרישה אלו במינון הטיפולי הצפוי היו קטנים ועם שונות גבוהה. בדיקות אלו אינן מומלצות להערכת ההשפעות הפרמקודינמיות של **אפיקס**. בתבחין יצירת תרומבין, אפיקסבן הפחית את הפוטנציאל האנדוגני של תרומבין, מדד של יצירת תרומבין בפלזמה האנושית.

### תבחנים לפעילות נוגדת פקטור Xa (FXa)

אפיקסבן הדגים גם פעילות נוגדת (AXA) אשר באה לידי ביטוי בהפחתה בפעילות אנזים FXa במספר ערכות anti-FXa מסחריות; עם זאת, התוצאות נבדלו בין ערכות שונות. נתונים ממחקרים קליניים במבוגרים קיימים רק עבור התבחין הכרומוגני להפרין רוטכרום® (Rotachrom). ה-AXA מציגה קשר ליניארי ישיר הדוק עם ריכוז אפיקסבן בפלזמה, ומגיעה לערכים מרביים כאשר הריכוז של אפיקסבן בפלזמה בשיאו. היחס בין הריכוז של אפיקסבן בפלזמה לבין ה-AXA הנו ישר בקירוב, על פני טווח מינונים רחב של אפיקסבן.

טבלה 3 מציגה את החשיפה הצפויה במצב יציב ואת ה-AXA עבור כל התוויה במבוגרים. במטופלים הנוטלים אפיקסבן למניעת VTE לאחר ניתוח החלפת מפרק ירך או ברך, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 1.6 בין רמות השיא והשפל.

במטופלים עם NVAf הנוטלים אפיקסבן למניעת שבץ ותסחיף מערכתי, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 1.7 בין רמות השיא והשפל. במטופלים הנוטלים אפיקסבן לטיפול ב-DVT ו-PE או למניעת הישנות של DVT ו-PE, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 2.2 בין רמות השיא והשפל.

### טבלה 3

#### החשיפה הצפויה לאפיקסבן במצב יציב והפעילות נוגדת פקטור Xa במבוגרים

אפיקסבן ריכוז מזערי (יחב"ל/מ"ל)	אפיקסבן AXA מרבי (יחב"ל/מ"ל)	אפיקסבן ריכוז מזערי (Cmin; נ"ג/מ"ל)	אפיקסבן ריכוז מרבי (Cmax; נ"ג/מ"ל)	
[אחוזון 95, 5] חציון				
<b>מניעת VTE: ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך ברך</b>				
0.84 [0.37, 1.8]	1.3 [0.67, 2.4]	51 [23, 109]	77 [41, 146]	2.5 מ"ג פעמיים ביום
<b>מניעת שבץ ותסחיף מערכתי: NVAf</b>				
1.2 [0.51, 2.4]	1.8 [1.0, 3.3]	79 [34, 162]	123 [69, 221]	2.5 מ"ג פעמיים ביום*
1.5 [0.61, 3.4]	2.6 [1.4, 4.8]	103 [41, 230]	171 [91, 321]	5 מ"ג פעמיים ביום
<b>טיפול ב-DVT, טיפול ב-PE ומניעת הישנות של DVT ושל PE</b>				
0.49 [0.17, 1.4]	1.0 [0.46, 2.5]	32 [11, 90]	67 [30, 153]	2.5 מ"ג פעמיים ביום
1.0 [0.33, 2.9]	2.1 [0.91, 5.2]	63 [22, 177]	132 [59, 302]	5 מ"ג פעמיים ביום
1.9 [0.64, 5.8]	4.2 [1.8, 10.8]	120 [41, 335]	251 [111, 572]	10 מ"ג פעמיים ביום

\* אוכלוסיה מותאמת מינון על סמך לפחות 2 מתוך 3 קריטריונים להפחתת מינון, כפי שמוצג באיור 1

1. ELIQUIS® Prescribing Information.

2. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669–76.

## דיווח תופעות לוואי

למידע רפואי נוסף ניתן לפנות לאוניפארם בדואר אלקטרוני: [info@unipharm.co.il](mailto:info@unipharm.co.il)  
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>

ניתן לדווח על תופעות לוואי גם לאוניפארם במייל: [safety\\_first@unipharm.co.il](mailto:safety_first@unipharm.co.il)

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

מדריך זה אושר בהתאם להוראות משרד הבריאות בפברואר 2026.

Version 2.0

SH113423 IFU v2