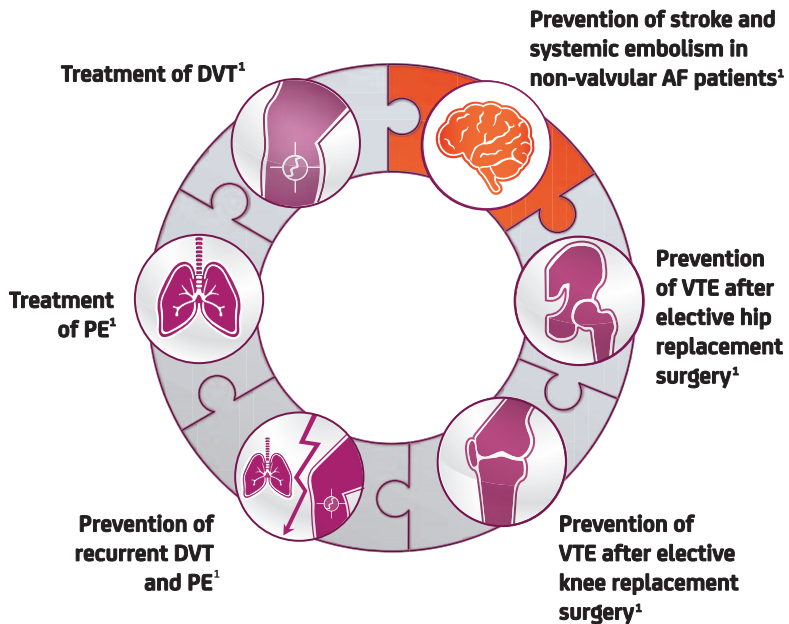


Eliquis[®] apixaban

כל מה שחשוב לדעת



1. המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה 3

- 4 • 1.1 מקרים בהם יש להפחית את מינון Eliquis® במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי
- 4 • 1.2 שינויים במינון Eliquis® במטופלים קשישים
- 5 • 1.3 שימוש ב-Eliquis® במטופלים עם אי ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד
- 5 • 1.4 שימוש ב-Eliquis® בנשים הרות / מביקות
- 6 • 1.5 הפסקת השימוש ב-Eliquis® לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות
- 6 • 1.6 האם ניתן לשלב את השימוש ב-Eliquis® עם שימוש באספירין ו/או קלופידוגרל?
- 6 • 1.7 אינטראקציות בין תרופתיות עם Eliquis®
- 7 • 1.8 ניטור הפעילות של Eliquis®
- 7 • 1.9 מטופלים עם סרטן פעיל

2. בטיחות הטיפול 8

- 8 • 2.1 פרופיל תופעות הלוואי של Eliquis®
- 8 • 2.2 הנחיות לניהול מנת יתר או דמם

3. התוויות 9

4. התוויות נגד 10

5. מידע תרופתי 11

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

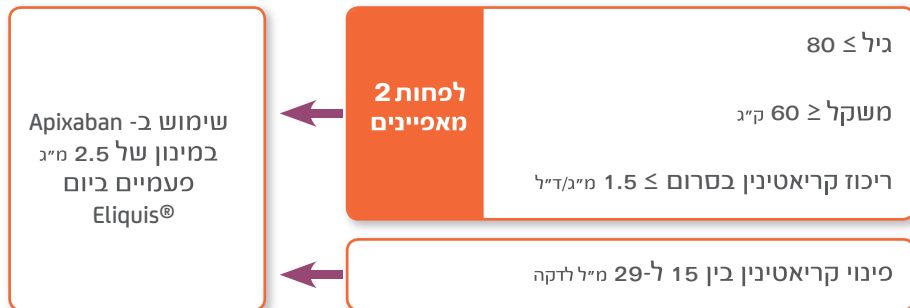
המידע בטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

1

- הפסקה של הטיפול ב- Eliquis® בהעדר טיפול בנוגד קרישה אחר מעלה את הסיכון לאירוע תרומבואמבולי
- יש לנטר תפקוד כלייתי לפני תחילת הטיפול ב- Eliquis® ובמהלכו (סעיף 1.3).
- השימוש ב- Eliquis® אינו מומלץ למטופלים עם פינוי כלייתי נמוך מ- 15 מ"ל/דקה וכן למטופלים העוברים טיפולי דיאליזה.
- תופעת הלוואי השכיחה ביותר של Eliquis® היא דימום, אשר במקרים מסוימים עלול להיות מסכן חיים ואף קטלני, ועל כן דורש פניה מיידית לרופא.
- במקרים של דימום יש להפסיק טיפול. במקרה של דימום משמעותי, יש להפנות את המטופל לחדר מיון (סעיף 2.2)
- שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה Eliquis®, יחד עם מעכבי טסיות, SSRI/SNRI (selective serotonin reuptake inhibitors / serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) מעלה את הסיכון לאירועי דמם (אנא ראה פירוט בסעיף 1.7).
- למידע נוסף אנא פנה לעלון לרופא.

1.1 מקרים בהם יש להפחית את מינון *Eliquis*[®] במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי¹

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



1.2 שינויים במינון *Eliquis*[®] 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 הקריאטינין בסרום ≤ 1.5 מ"ג/ד"ל.

1.3 שימוש ב- *Eliquis*® במטופלים עם אי ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד'

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

המלצות רישום	הערכת תפקודי כבד לפני שימוש ב- <i>Eliquis</i> ®
אין צורך בהתאמת מינון. השימוש הינו 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 ב- *Eliquis*® בנשים הרות / מניקות'

נשים הרות: אין נתונים בנוגע לשימוש ב- *Eliquis*® בנשים הרות. מחקרים בבעלי חיים אינם מספקים הוכחות ישירות או עקיפות בנוגע לפגיעה במערכת הרבייה. השימוש ב- *Eliquis*® אינו מומלץ במהלך ההריון.

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

1.5 הפסקת השימוש ב- Eliquis® לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות¹

לפני פרוצדורות הכרוכות בסיכון נמוך לדימום, ההמלצה היא להפסיק את השימוש בתרופה 24 שעות לפחות לפני הפעולה.

לפני פרוצדורות הכרוכות בסיכון בינוני עד גבוה לדימום, ההמלצה היא להפסיק את השימוש בתרופה 48 שעות לפחות לפני הפעולה.

במקרה של ניתוח חירום יש לנקוט באמצעי זהירות ולקחת בחשבון את הסיכון לדמם. יש לשקול את דחיפות הניתוח לעומת הסיכון לדמם.

1.6 האם ניתן לשלב את השימוש ב- Eliquis® עם שימוש באספירין ו/או קלופידוגרל^{1,2}?

שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה Eliquis®, יחד עם מעכבי טסיות כדוגמת אספירין וקלופידוגרל, מעלה את הסיכון לאירועי דמם. השימוש בשילוב עם אספירין הינו תוך הפעלת שיקול דעת זהיר. השימוש בשילוב קלופידוגרל או אספירין וקלופידוגרל אינו מומלץ¹.

במחקר קליני על מטופלים עם פרפור פרוזדורים, שימוש יחד עם אספירין הגדיל את הסיכון לדימומים מג'וריים על Eliquis® 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.¹

1.7 אינטראקציות בין תרופתיות עם Eliquis®¹

השימוש ב- Eliquis® מושפע במקרים בהם ניטלות במקביל תרופות שמשפיעות על מנגנון הפירוק. במקרים אלה עלול להשתנות הפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה במידה משמעותית:

■ מקרים בהם אין צורך בהתאמת מינון התרופה:

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

■ מקרים הדורשים זהירות בשימוש בתרופה:

- תרופות המשרות עליה משמעותית בפעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp, עלולות לגרום לירידה בחשיפה ל- Eliquis®:
- St. John's Wort ו- rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital •

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

- למניעת שבץ או תסחיף סיסטמי במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי.
- מניעת VTE לאחר ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך.
- למניעת הישנות של DVT או PE.

השילוב של Eliquis® עם תרופות אלו אינו מומלץ עבור מטופלים באינדיקציה לטיפול ב- DVT ו- PE, היות והשילוב 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 בהם השימוש בתרופה אינו מומלץ:

תרופות המעכבות בחוזקה את פעילות החלבונים P-gp ו-CYP3A4 מעלות את החשיפה ל- Eliquis®

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

תרופות העלולות לגרום לדימומים משמעותיים

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

1.8 ניטור הפעילות של Eliquis®

השימוש ב-Eliquis® אינו מחייב מעקב מעבדתי באופן שיגרתי.

עם זאת, מאחר והתרופה פועלת כמעכב ישיר של Factor Xa (פקטור 10 משופעל), הרי שניתן לנטר את מידת הפעולה שלה תוך מדידת Factor Xa activity בדם.

טבלה המפרטת את רמות ה- Factor Xa activity קיימת בעלון לרופא המאושר ע"י משרד הבריאות הישראלי.

1.9 מטופלים עם סרטן פעיל

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

2.1 פרופיל תופעות הלוואי של Eliquis[®] ^{1,2}

בטיחות השימוש ב- Eliquis[®] הוערכה באוכלוסיה של יותר מ 21,000 נבדקים, כאשר מתוכם יותר מ- 11,000 מטופלים השתתפו במחקרי האינדיקציה לפרפור פרודדורים שאינו על רקע מסתמי.

במחקר ה-ARISTOTLE, שכיחות הדימומים המג'וריים התוך מוחיים עם Eliquis[®] היתה 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 Eliquis[®] היתה 0.76% לשנה (בדומה לשכיחות של 0.86% עבור וורפרין). Eliquis[®] לא העלה את שכיחות הדימומים במערכת העיכול ביחס לוורפרין. השכיחות של דימומים תוך-עיניים מג'וריים הייתה 0.18% עם Eliquis[®].

סה"כ השכיחות הכוללת של תופעות הלוואי הקשורות בדימומים במהלך הטיפול ב- Eliquis[®], במחקרי NVAF, הייתה 24.3%. תופעות אלו כללו בין היתר: אפיסטקסיס, חבלות שטחיות של העור, המטוריה, המטומות, דימומים בעיניים ודימומים ממערכת העיכול.

2.2 הנחיות להתנהלות במצבים של נטילת מנת יתר או סיבוכי דם¹

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

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

3.1 התחלת שימוש ב- *Eliquis*[®] על פי האידיקציות השונות¹:

<p>המינון המומלץ: 5 מ"ג פעמיים ביום. הפחתת מינון 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 • Creatinin Level in the serum ≥ 1.5 mg/dl <p>או</p> <ul style="list-style-type: none"> • פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל/דקה 	<p>SPAF למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי במטופלים עם פרפור פרוזודורים 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 ב- <i>Eliquis</i>[®] 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 ארועים של פקקת ורידית: - לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הירך - לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הברך</p>  

*בהתאם למאוסר ע"י משרד הבריאות הישראלי, במטופלים מבוגרים (מעל גיל 18 שנים). **במטופלים עם גורם סיכון ארעי, משך הטיפול הינו לפחות 3 חודשים. § ההחלטה על משך הטיפול הינה אינדיבידואלית, לאחר הערכה של תועלת הטיפול לעומת הסיכון לדמם.

4.1 התוויות נגד לשימוש ב-¹Eliquis®

- אלרגיה ידועה לחומר הפעיל או לאחד ממרכיבי הטבליה
- 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 מגירוי כדוגמת כיב קיבה או מעי פעיל או שאירע 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 כמוח או בעמוד השדרה.
- ניתוח מוח, ניתוח עמוד שדרה או ניתוח עיניים אשר אירע לאחרונה.
- שימוש במקביל לתרופות נוגדות קרישה אחרות: הפארין ונגרותיו, וורפרין, דביגטרן, ריברוקסבן וכו'. פרט למקרים ספציפיים של החלפה בין נוגדי הקרישה (מטיפול ב- Eliquis® לזורפרין) או במידה ומותקן צנתר תוך ורידי או תוך עורקי לצורך שמירה על פתח צנתר וריד/עורק מרכזי פתוח.

5.1 פרמקוקינטיקה¹

לתרופה Eliquis[®] 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?¹

ספיגת התרופה מהמעני אינה מושפעת מאוכל.

ניתן ליטול את התרופה לפני, במהלך או לאחר הארוחה. עובדה זו מקלה משמעותית על שגרת החיים של המטופלים.

עבור מטופלים אשר לא יכולים לבלוע את הטבליה בשלמותה, ניתן לכתוש את הטבליה ולערבב עם מים, גלוקוז 5% במים, מיץ תפוחים או מחית תפוחים מיד לפני הנטילה. במידת הצורך ניתן לכתוש את הטבליה, 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 Eliquis[®]¹

זמן מחצית החיים של התרופה הוא כ-12 שעות.

5.4 כמה מהר מגיע Eliquis[®] לריכוז השיא שלו?¹

Eliquis[®] מגיע לריכוז מקסימאלי (C_{max}) 3 עד 4 שעות לאחר נטילת הטבליה.

5.5 פינוי Eliquis[®] 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 1.3). במרבית המקרים של ירידה בתפקודי הכבד עדיין ניתן להשתמש בתרופה. (ראה 1.3).

5.6 התחלת שימוש עם Eliquis[®] במטופלים בוורפרין¹

יש להפסיק שימוש בוורפרין ולעקוב אחרי ערך ה-INR את השימוש ב-Eliquis[®] יש להתחיל רק לאחר ירידת ערך ה-INR מתחת ל- 2

5.7 מעבר מ-*Eliquis* לשימוש בוורפרין במידת הצורך¹

כאשר מחליפים טיפול מ-*Eliquis* לוורפרין, יש להמשיך לקחת *Eliquis* לפחות יומיים ביחד עם וורפרין. לאחר יומיים, יש לבצע בדיקת INR לפני נטילת המנה הבאה של *Eliquis*. יש להמשיך במתן טיפול ב-*Eliquis* ובוורפרין עד קבלת $INR \geq 2$.

5.8 ההתמדה בטיפול עם *Eliquis*¹

יש להתמיד בלקיחת התרופה לפי הוראות הטיפול.

במקרה של שכחה, יש ליטול מיידית את הכדור שנשכח ולהמשיך במשטר הטיפול הקבוע ללא שינוי.

5.9 אינטראקציות בין תרופתיות עם *Eliquis*¹

השימוש ב-*Eliquis* מושפע במקרים בהם ניטלות במקביל תרופות שמשפיעות על מנגנון הפירוק. במקרים אלה עלול להשתנות הפרופיל הפרמקוקינטי של התרופה במידה משמעותית. (ראה 1.7)

5.10 שימוש ב-*Eliquis* בזמן *Cardioversion*¹

מטופלים יכולים להמשיך את הטיפול ב-*Eliquis* בזמן היפוך חשמלי.

יש לתת את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל שלך .

יש להדריך את המטופל לשאת עמו 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 בהם 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 ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>

ניתן לדווח על תופעות לוואי גם לפייזר במייל: isr.aereporting@pfizer.com

מדריך זה ותוכנו אושרו בהתאם להוראות משרד הבריאות ביולי 2021

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