

מדריך לרופא

דביגטראן טבע®

ההמלצות מתייחסות אך ורק להתוויות שלהלן:

- מניעת שבץ בפרפור פרוזדורים
- טיפול בפקקת ורידים עמוקה (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) ומניעת הישנות DVT ו-PE (DVT/PE) במבוגרים

מדריך זה מספק המלצות לשימוש בדביגטראן טבע® במטרה למזער את הסיכון לדמם

3	מידע חשוב לפני התחלת טיפול
3	התוויות
3	התוויות נגד
4	קביעת מינון
9	אוכלוסיות חולים מיוחדות בסיכון גבוה לדימום פוטנציאלי
11	התנהלות טרום ניתוחית
13	בדיקות תפקודי קרישה ופיענוחן
14	מנת יתר
14	ניהול סיבוכי דמם
	כרטיס מידע בטיחותי וייעוץ למטופל בדביגטראן טבע®
	15

מידע חשוב לפני התחלת טיפול

« יש לבדוק את תפקודי הכליות של המטופל לפני תחילת טיפול ובמהלכו (עמ' 6)

« יש להזהיר את החולה משימוש לא מבוקר בתרופות ללא מרשם, בעיקר מסוג NSAIDs, העלולות לפגוע בתפקוד הכלייתי (עמ' 6)

« במקרה של דימום פעיל ממערכת העיכול (הקאה דמית, המופטיזיס, דמם רקטלי) יש להפסיק את הטיפול ולהפנות את המטופל לחדר מיון. דביגטראן טבע® עלולה לגרום לדימום העלול להיות חמור ובמקרים נדירים אף לגרום לתמותה (עמ' 9)

« חולים הנוטלים במקביל לדביגטראן טבע® גם מעכבי טסיות מסוג אספירין או קלופידוגרל ("טיפול כפול") או שילוב של שתי התרופות ("טיפול משולש") כטיפול מונע במחלת לב כלילית זקוקים למעקב קליני צמוד (עמ' 9-10)

התוויות

- מניעת אירועים מוחיים ותסחיפים סיסטמיים בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרוזדורים שלא על רקע מחלה מסתמית
- טיפול ב-DVT ו-PE, ומניעת הישנות DVT/PE במבוגרים

התוויות נגד

- רגישות יתר לחומר הפעיל או לאחד החומרים הבלתי פעילים
- חולים עם פגיעה כלייתית חמורה (פינוי קריאטינין [CrCL] קטן מ-30 מ"ל לדקה)
- דימום פעיל משמעותי מבחינה קלינית
- נגע או מצב, אשר נחשב כגורם סיכון משמעותי לדמם חמור. הדבר עשוי לכלול:
 - כיב קיים או כיב שאירע לאחרונה במערכת העיכול
 - נוכחות גידולים ממאירים בסיכון גבוה לדמם
 - פציעה במוח או בעמוד השדרה לאחרונה
 - ניתוח מוח, בעמוד השדרה או בעיניים שבוצעו לאחרונה
 - דמם תוך-גולגולתי שהתרחש לאחרונה
 - דליות ושטיות ידועות או חשד לדליות ושטיות
 - מלפורמציות עורקיות-ורידיות

- מפרצות וסקולריות או הפרעות וסקולריות חמורות בתוך עמוד השדרה או המוח
- טיפול נלווה בתכשיר נוגד קרישה אחר כלשהו כגון:
 - הפרין שלם (UFH)
 - תכשירי הפרין בעלי משקל מולקולרי נמוך (אנוקספרין, דלטפרין וכו')
 - נגזרות הפרין (פונדפרינוקס וכו')
 - נוגדי קרישה פומיים (וורפרין, ריברוקסבאן, אפיקסבאן וכו')
- למעט נסיבות ספציפיות, אלה הן חלופות של טיפול אנטיקואגולנטי, כאשר UFH ניתן במינונים הדרושים לשמירה על צנתר ורידי או עורקי מרכזי פתוח או כאשר UFH ניתן במהלך אבלציה באמצעות צנתר לפרפור פרוזדורים.
- פגיעה כבדית או מחלת כבד הצפויה להשפיע על ההישרדות
- טיפול נלווה באחד ממעכבי P-gp החזקים הבאים: קטוקונזול סיסטמי, ציקלוספורין, איטרקונזול, דרונדרון ובתכשיר משולב המכיל גלקפרביר ופיברנטסביר.
- מסתמי לב מלאכותיים המחייבים טיפול אנטיקואגולנטי



פעמיים ביום

מינון יומי מומלץ

מינון מומלץ	
<p>30 מ"ג בנטילה פומית ככמוסה אחת של 150 מ"ג פעמיים ביום</p>	<p>מניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בחולים הסובלים מפרפור פרוזדורים שלא על רקע מחלה מסתמית</p>
<p>300 מ"ג בנטילה פומית ככמוסה אחת של 150 מ"ג פעמיים ביום לאחר טיפול בנוגד קרישה פרנטרלי במשך 5 ימים לפחות</p>	<p>טיפול ב- DVT ו- PE ומניעת הישנות DVT ו- PE (DVT/PE) במבוגרים</p>



תחילת מתן
דביגטראן טבע®

<



הפסקה לאחר
≤ 5 ימים

<



טיפול בנוגד
קרישה פרנטרלי



פעמיים ביום

מינון נמוך יותר
עבור אוכלוסיות מיוחדות*

מינון מומלץ	
<p>מינון יומי של 220 מ"ג דביגטראן טבע® הניטל ככמוסה אחת של 110 מ"ג פעמיים ביום</p>	<p>המלצה להפחתת מינון</p> <ul style="list-style-type: none"> • חולים בני 80 ומעלה • חולים המקבלים במקביל טיפול נלווה עם ורפמיל
<p>מינון יומי של 300 מ"ג או 220 מ"ג דביגטראן טבע® צריך להיבחר, בהתאם להערכה אינדיווידואלית של הסיכון הטרמבואמבולי והסיכון לדימום</p>	<p>יש לשקול הפחתת מינון</p> <ul style="list-style-type: none"> • חולים בני 75 עד 80 • חולים עם פגיעה כלייתית מתונה (פינוי קריאטינין 30-50 מ"ל לדקה) • חולים הסובלים מדלקת בקיבה, מדלקת בושט או מהחזר קיבה-ושט • חולים אחרים בסיכון מוגבר לדמם

* מניעת שבץ בפרפור פרזודורים, טיפול ב- DVT וב- PE ומניעת הישנות DVT ו-PE

אינדיקציה	משך הטיפול
מניעת אירועים מוחיים ותסחיפים סיסטמיים בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרוזדורים שלא על רקע מחלה מסתמית	הטיפול הינו ארוך טווח
DVT/PE	יש להתאים את משך הטיפול באופן אישי לאחר הערכה זהירה של תועלת הטיפול כנגד הסיכון לדמם. משך טיפול קצר (לפחות 3 חודשים) חייב להיות מבוסס על גורמי סיכון חולפים (כגון ניתוח שבוצע לאחרונה, טראומה, חוסר ניידות) וטיפולים ממושכים יותר חייבים להיות מבוססים על גורמי סיכון קבועים או DVT או PE ממקור לא ידוע.

*נוסחת Cockcroft-Gault

עבור קריאטינין ב- mg/dL

$$\frac{[kg] \text{ משקל} \times ([\text{בשנים}] \text{ גיל} - 140)}{(\text{אם אישה} \times 0.85)}$$

$$[mg/dL] \text{ קריאטינין בסרום} \times 72$$

עבור קריאטינין ב- μmol/L

$$\frac{[kg] \text{ משקל} \times ([\text{בשנים}] \text{ גיל} - 140) \times 1.23}{(\text{אם אישה} \times 0.85)}$$

$$[\mu\text{mol/L}] \text{ קריאטינין בסרום}$$

המלצה למדידת תפקוד הכליות בכל המטופלים

- תפקוד הכליות יוערך באמצעות חישוב פינוי קריאטינין בעזרת נוסחת Cockcroft-Gault* טרם תחילת הטיפול בדביגטראן טבע® על מנת להימנע ממתן טיפול לחולים עם פגיעה חמורה בתפקוד הכלייתי (דהיינו פינוי קריאטינין קטן מ-30 מ"ל לדקה).
(ישנה התווית נגד למתן התכשיר במטופלים אלו).
- יש להעריך את התפקוד הכלייתי גם כאשר קיים חשד להתדרדרות בתפקוד הכלייתי במהלך הטיפול (כגון תת-נפח, התייבשות ובעת טיפול בתרופות נלוות מסוימות). בנוסף לכך, בחולים קשישים (מעל גיל 75 שנים) או בחולים עם פגיעה כלייתית, יש להעריך את התפקוד הכלייתי אחת לשנה לפחות.

מדביגטראן טבע® לנוגד קרישה פרנטרלי

מומלץ להמתין 12 שעות לאחר המנה האחרונה טרם החלפת הטיפול מדביגטראן טבע® לנוגד קרישה פרנטרלי.



תחילת טיפול בנוגד קרישה
ניתן בהזרקה והפסקת מתן דביגטראן טבע®



המתנה 12 שעות



מנה אחרונה של דביגטראן טבע®

מנוגדי קרישה פרנטרליים לדביגטראן טבע®

יש להפסיק את הטיפול בנוגד הקרישה הפרנטרלי ולהתחיל במתן דביגטראן טבע® 0-2 שעות טרם המועד בו אמור היה להינתן הטיפול החלופי, או במועד הפסקת הטיפול החלופי במקרה של טיפול רציף (כגון טיפול תוך-וריד ב-UFH (Unfractionated heparin)).



אין להזריק את המנה הבאה
של נוגד הקרישה



תחילת מתן דביגטראן טבע® 0-2 שעות טרם מועד
הזרקת המנה הבאה של נוגד הקרישה

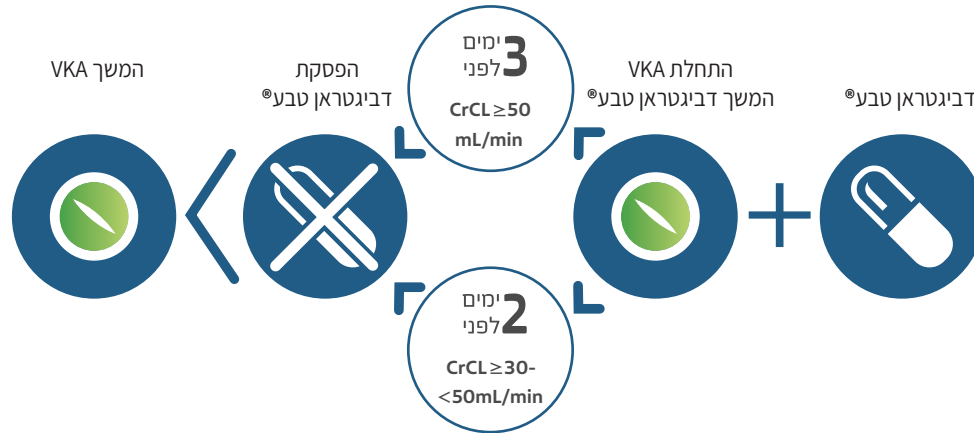


טיפול קודם בנוגד קרישה
ניתן בהזרקה

מטיפול בדביגטראן טבע® לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)

יש להתאים את מועד תחילת הטיפול ב-VKA בהסתמך על פינוי קריאטינין כדלהלן:

- בפינוי קריאטינין ≤ 50 מ"ל לדקה, יש להתחיל במתן 3 VKA ימים טרם הפסקת מתן דביגטראן טבע®
- בפינוי קריאטינין ≤ 30 עד > 50 מ"ל לדקה, יש להתחיל במתן 3 VKA יומיים טרם הפסקת מתן דביגטראן טבע®



מאחר שדביגטראן טבע® עשויה להשפיע על הערך של International Normalized Ratio (INR), ערך ה-INR ישקף את השפעת VKA באופן טוב יותר רק לאחר שהטיפול בדביגטראן טבע® יופסק ליומיים לפחות. עד מועד זה, יש לפרש את ערכי ה-INR בזהירות.

מ-VKA לדביגטראן טבע®

יש להפסיק את מתן ה-VKA. ניתן להתחיל במתן דביגטראן טבע® ברגע שיתקבל ערך $INR < 2.0$.



חולי פרפור פרוזודורים שלא על רקע מחלה מסתמית המטופלים למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים יכולים להמשיך בטיפול בדביגטראן טבע® בעת היפוך חשמלי.

אבלציה באמצעות צנתר עבור פרפור פרוזודורים

ניתן לבצע אבלציה באמצעות צנתר במטופלי דביגטראן טבע® 150 מ"ג פעמיים ביום, אשר מקבלים את הטיפול למניעת שבץ בפרפור פרוזודורים. אין צורך להפסיק טיפול בדביגטראן טבע®.

אין מידע זמין עבור טיפול בדביגטראן טבע® 110 מ"ג פעמיים ביום.

התערבות מלעורית בעורקים כליליים עם החדרת סטנט

מטופלים אשר מקבלים טיפול למניעת שבץ בפרפור פרוזודורים ללא מעורבות מסתמית ועוברים התערבות מלעורית בעורקים הכליליים עם החדרת סטנט, יכולים לקבל טיפול בדביגטראן טבע® בשילוב עם מעכבי טסיות לאחר עצירת הדימום.

אופן המתן

- ניתן ליטול את הכמוסה עם או ללא מזון. יש לבלוע את התכשיר בשלמותו עם כוס מים על מנת להקל על המעבר לקיבה.
- אין לשבור, ללעוס, או לרוקן את החלקיקים מן הכמוסה מאחר שהדבר עלול להגביר את הסיכון לדמם.

אוכלוסיות חולים מיוחדות בסיכון גבוה לדימום פוטנציאלי

חולים בעלי סיכון מוגבר לדמם (ראה טבלה 1 בעמוד הבא) זקוקים למעקב צמוד אחר סימנים או סימפטומים לדמם או לאנמיה, במיוחד אם ישנם מספר גורמי סיכון. ירידה חדה ולא מוסברת של המוגלובין ו/או המטוקריט או לחץ דם, מחייבת חיפוש אחר מקום הדימום. התאמת מינון תיקבע על סמך שיקול דעתו של הרופא, לאחר הערכת התועלת והסיכון הפוטנציאליים עבור כל מטופל (ראה מעלה).

בדיקת תפקודי קרישה (ראה "בדיקות קרישה ופיענוח") עשויה לסייע בזיהוי מטופלים בעלי סיכון מוגבר לדמם הנגרם בשל חשיפת יתר לדביגטראן טבע®. כאשר מזהים חשיפת יתר לדביגטראן טבע® בחולים המצויים בסיכון גבוה לדמם, מומלץ לתת מינון של 220 מ"ג הניתן ככמוסה אחת של 110 מ"ג פעמיים ביום. אם מתרחש אירוע דמם רלוונטי מבחינה קלינית, יש להפסיק את הטיפול.

יש לרשום דביגטראן טבע® רק במקרים בהם התועלת עולה על הסיכון ותוך מעקב קליני צמוד לאורך תקופת הטיפול כולה. במקרים של דימום מסכן חיים או דימום בלתי נשלט, כאשר נדרש היפוך מהיר של פעולתה נוגדת הקרישה של דביגטראן טבע®, קיים תכשיר ייחודי (Praxbind®, Idarucizumab) הסותר את פעולתה.

טבלה 1* - גורמי סיכון לדמם

גיל 75 ומעלה	גורמים פרמקודינמיים וקינטיים
<p style="text-align: center;">עיקריים:</p> <ul style="list-style-type: none"> • פגיעה כלייתית מתונה • פינוי קריאטינין (CrCL 30-50 מ"ל לדקה)[†] • טיפול משולב עם מעכבים חזקים של P-gp (ראה "התויות נגד") • טיפול משולב עם מעכב קל או בינוני של P-gp (כגון אמיודרון, ורפמיל, קינידין וטיקגרלור) <p style="text-align: center;">משני:</p> <ul style="list-style-type: none"> • משקל גוף נמוך (מתחת ל 50- ק"ג) 	גורמים המגבירים את הרמות של דביגטראן טבע® בפלסמה
<ul style="list-style-type: none"> • חומצה אצטיל סליצילית ומעכבי טסיות אחרים כמו קלופידוגרל • NSAID • SSRIs או SNRIs[†] • תרופות אחרות העלולות לפגוע בהמוסטזיס 	אינטראקציות פרמקודינמיות
<ul style="list-style-type: none"> • הפרעות קרישה מולדות או נרכשות • תרומבוציטופניה או הפרעות בתפקוד הטסיות • דלקת בוושט, דלקת בקיבה, החזר קיבה-ושט • ביופסיה שבוצעה לאחרונה, חבלה חמורה • דלקת פנים הלב (אנדוקרדיטיס) בקטריאלי 	מחלות/הליכים הכרוכים בסיכוי דמם מיוחדים

* עבור אוכלוסיות מיוחדות הזקוקות למינון מופחת, ראה סעיף "מינון".

† CrCL: Creatinine clearance; P-gp: P-glycoprotein; SSRIs: selective serotonin re-uptake inhibitors; SNRIs: serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors.

התנהלות טרום ניתוחית

ניתוחים והתערבויות

מטופלי דביגטראן טבע® העוברים ניתוחים או הליכים פולשניים, מצויים בסיכון מוגבר לדמם. לפיכך, התערבויות כירורגיות עשויות לדרוש הפסקה זמנית של מתן דביגטראן טבע®.

פינוי דביגטראן טבע® בחולים עם אי ספיקה כלייתית עלול להיות ממושך יותר. יש לשקול זאת מראש לפני כל הליך.

ניתוח חירום או הליכים דחופים

יש להפסיק זמנית את מתן דביגטראן טבע®. כאשר נדרש היפוך מהיר של פעולתה נוגדת הקרישה של דביגטראן טבע®, קיים תכשיר ייחודי (Praxbind® Idarucizumab), הסותר את פעולתה.

סתירת פעולתה של דביגטראן טבע® חושפת מטופלים לסיכון טרומבוטי הנובע ממחלת הרקע שלהם. ניתן לחדש טיפול עם דביגטראן טבע® 24 שעות לאחר מתן פרקסביינד® (אידרוסיזומב), במידה והמטופל יציב קלינית והושג הומאוסטזיס.

ניתוחים/התערבויות פחות דחופים

יש להפסיק זמנית מתן דביגטראן טבע®. ניתוח/התערבות אמורים להדחות במידת האפשר לפחות עד ל- 12 שעות מנטילת המנה האחרונה. היעדר אפשרות לדחיית הניתוח מגביר סיכון לדמם. יש לשקול את הסיכון לדמם אל מול דחיפות ההתערבות. (להיפוך חשמלי ראה מעלה).

ניתוח אלקטיבי

במידת האפשר, יש להפסיק מתן דביגטראן טבע® לפחות 24 שעות לפני פעולה פולשנית או הליך ניתוחי. במטופלים בעלי סיכון גבוה לדמם או בניתוחים משמעותיים, כאשר נדרש הומאוסטזיס מלא יש לשקול הפסקת מתן דביגטראן טבע® 2-4 ימים לפני ניתוח. (ראה כללי הפסקה בטבלה 2)

טבלה 2 - כללי ההפסקה לפני הליכים פולשניים או כירורגיים

הפסקת מתן דביגטראן טבע® לפני ניתוח אלקטיבי		זמן מחצית חיים משוער (שעות)	תפקוד כלייתי (CrCl mL/min)
סיכון סטנדרטי	סיכון גבוה לדמם או ניתוח מג'ורי		
24 שעות לפני	יומיים לפני	~ 13	≥ 80
1-2 ימים לפני	2-3 ימים לפני	~ 15	≥ 50 - < 80
2-3 ימים לפני (יותר מ-48 שעות)	4 ימים לפני	~ 18	≥ 30 - < 50

הרדמה ספינלית/הרדמה אפידורלית/ ניקור מותני

הסיכון לשטף דם ספינלי או אפידורלי עלול להיות מוגבר במקרים של דיקור טראומטי או חוזר ובמקרה של שימוש ממושך בצנתרים אפידורליים. לאחר הסרת הצנתר, יש להמתין במשך שעתיים לפחות עד מתן המנה הראשונה של דביגטראן טבע®. מטופלים אלה זקוקים לבדיקות מעקב תכופות לגילוי סימנים נוירולוגיים ושל תסמינים של שטף דם ספינלי או אפידורלי.

בדיקות תפקודי קרישה ופיענוח

בהטיפול בדביגטראן טבע® אינו מחייב ניטור קליני שגרתי.^{3,4} במקרים של חשד למנת יתר או בחולים המטופלים בדביגטראן טבע® המגיעים לחדרי מיון, מומלץ להעריך את מצב האנטיקואגולציה.

International Normalised Ratio (INR)

בדיקת INR אינה אמינה במטופלי דביגטראן טבע®. לפיכך, אין לבצעה.

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

בדיקת aPTT מספקת אינדיקציה משוערת לעוצמת האנטיקואגולציה המושגת בעקבות מתן דביגטראן טבע®. עם זאת, אינה מתאימה לכימות מדויק של האפקט האנטיקואגולנטי.

Dilute Thrombin Time (dTT), Thrombin Time (TT), Ecarin Clotting Time (ECT)

קיימת התאמה צמודה בין ריכוז דביגטראן טבע® בפלסמה לבין מידת האפקט נוגד הקרישה.^{1,2} לצורך מדידה כמותית של ריכוזי דביגטראן טבע® בפלסמה, קיימות מספר בדיקות ריכוז דביגטראן טבע® מכילות המבוססות על dTT.⁵⁻⁸ ריכוז דביגטראן טבע® בפלסמה הגבוה מ-200 ng/mL לפני נטילת התרופה הבאה עלול להיות כרוך בסיכון מוגבר לדמם.¹ מדידת dTT תקינה מעידה על היעדר אפקט נוגד קרישה משמעותי מבחינה קלינית של דביגטראן טבע®. זמן תרומבין (TT) וזמן קרישת אקריין (ECT) עשויים לספק מידע שימושי, אך בדיקות אלו לא עברו תקנון (סטנדרטיזציה).

טבלה 3 - ערכי סף של בדיקות קרישה בשפל (דהיינו לפני נטילת התרופה הבאה) העלולים להיות כרוכים בסיכון מוגבר לדמם.

נא לשים לב: ב- 2-3 הימים הראשונים לאחר ניתוח, ייתכנו ערכים מוארכים כוזבים²⁻³

	בדיקה (ערך בשפל)
גדול מ-200	dTT [ng/mL]
גדול מ-3	ECT [X הגבול העליון של הנורמה]
גדול מ-2	aPTT [X הגבול העליון של הנורמה]
אין לבצע	INR

נקודת זמן: מדדי נוגד הקרישה תלויים בזמן לקיחת דגימת הדם יחסית לנטילת המנה הקודמת. דגימת דם שנלקחה כעבור שעתיים לאחר נטילת דביגטראן טבע® (~רמת שיא) תדגים תוצאות שונות (גבוהות יותר) בכל בדיקות הקרישה בהשוואה לדגימת דם שנלקחה כעבור 10-16 שעות (רמת שפל) לאחר נטילת אותה המנה.

מנת יתר^{1,2}

במקרה של חשד למנת יתר, בדיקות קרישה עשויות לעזור בהערכת הסיכון לדמם. עודף אנטיקואגולציה עשוי לדרוש הפסקת הטיפול בדביגטראן טבע[®]. מאחר שדביגטראן טבע[®] מופרשת בעיקר דרך הכליות, יש לשמור על דיאורזיס הולם. מאחר שמידת הקישור לחלבון היא נמוכה, ניתן לסלק דביגטראן טבע[®] בדיאליזה; קיים ניסיון קליני מוגבל להדגמת היעילות של גישה זו במחקרים קליניים.

מנת יתר של דביגטראן טבע[®] עלולה לגרום לדמם. במקרה של סיבוכי דמם, יש להפסיק את הטיפול ולחקור את מקור הדימום (ראה סעיף "ניהול סיבוכי דמם"). יש לשקול שימוש באמצעים תומכים כלליים, כמו מתן כמוסות פחם פעיל באופן פומי, על מנת להפחית את ספיגת דביגטראן טבע[®].

ניהול סיבוכי דמם^{1,2,9}

במקרים בהם נדרש היפוך מהיר של פעולתה נוגדת הקרישה של דביגטראן טבע[®] (דימום מסכן חיים או דימום בלתי נשלט או ניתוח/הליך פולשני דחוף), קיים תכשיר ייחודי (Praxbind[®], Idarucizumab) הסותר את פעולתה. בהתחשב במצב הרפואי, יש לבצע טיפול הולם כגון - המוסטזיס כירורגי והשלמת נפח הדם. יש לשקול שימוש בדם טרי מלא, פלסמה קפואה טריה ו/או תרכיז טסיות במקרים של טרומבוציטופניה או שימוש בנוגדי טסיות בעלי פעילות ארוכת טווח. ניתן לשקול מתן תרכיז פקטורי קרישה (אקטיבי ולא אקטיבי) או Factor VIIa. אך הנתונים לגבי יעילותם במסגרות קליניות מוגבלים ביותר.

כרטיס המידע הבטיחותי וייעוץ למטופל בדביגטראן טבע®

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 ספק שירותי בריאות. יש לייעץ למטופל לגבי הצורך בהיענות לטיפול וכן לגבי סימני דמם, ולהנחות אותו לגבי מקרים בהם יש לפנות לעזרה רפואית.

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות באמצעות:

<https://sideeffects.health.gov.il>

ניתן גם לדווח לבעל הרישום, טבע ישראל בע"מ דרך:

safety.israel@teva.co.il

מידע נוסף

לפרטים נוספים יש לעיין בעלון העדכני לרופא לפרטים נוספים ניתן לפנות לחברת טבע ישראל:
ת.ד. 3190 דבורה הנביאה 124, תל אביב טלפון: 1-800-805-005

References:

1. PRADAXA® Israeli Prescribing Information.
2. Van Ryn J et al. Thromb Haemost 2010; 103:1116–1127.
3. Liesenfeld K-H et al. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527–537.
4. Stangier J et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292–303.
5. Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur Oise, France). www.clottingtesting.com
6. HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont
8. INNOVANCE (R) DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany). <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015;373:511-20.

