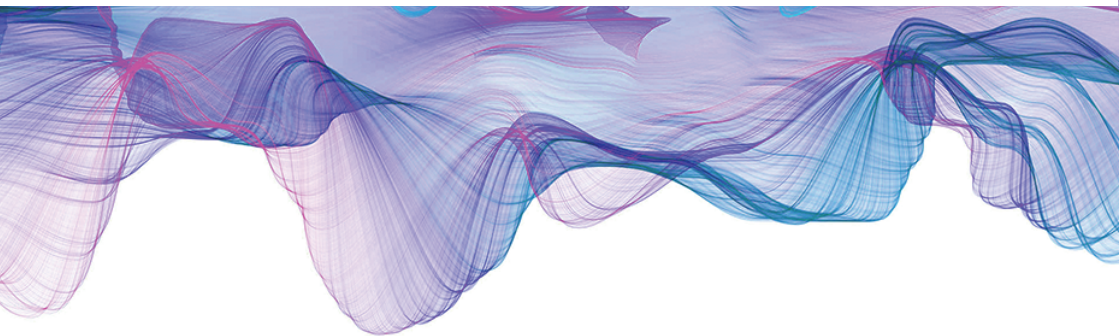


מדריך לרופא



ריברוקסבאן אס.קיי. 10 מ"ג
ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג
ריברוקסבאן אס.קיי. 20 מ"ג

עמוד

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

המלצות לקביעת מינון:

קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזדורים

8	שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non Valvular Atrial Fibrillation, NVAf)
8	• חולים עם הפרעה כלייתית.....
8	• משך הטיפול.....
9	• החמצת מנה.....
9	• מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (PCI) עם החדרת תומכן (stent) ...
9	• מטופלים העוברים היפוך קצב לב (cardioversion).....

קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (Deep vein thrombosis, DVT) ותסחיף

9	ריאתי (Pulmonary embolism, PE) ולמניעת הישנות PE-ו DVT
10	• חולים עם הפרעה כלייתית.....
10	• משך הטיפול.....
11	• החמצת מנה.....

מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים בוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת

11	ירך או ברך.....
11	• משך הטיפול.....
11	• החמצת מנה.....
11	הוראות לנטילה פומית.....
12	הנחיות טרם ניתוח או טיפול פולשני
12	הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים.....

עמוד

14	מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA) לריברוקסבאן אס.קיי.
15	מעבר מריברוקסבאן אס.קיי. לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)
16	מעבר מנוגדי קרישה פראנטראליים לריברוקסבאן אס.קיי.
16	מעבר מריברוקסבאן אס.קיי. לנוגדי קרישה פראנטראליים
16	תגובות בין תרופתיות
17	אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם
18	מינון יתר
19	טיפול במקרה של דימום
19	בדיקות קרישה
20	דיווח על תופעות לוואי
20	מידע נוסף
21	סיכום משטרי המינון

מדריך לרופא

מדריך זה כולל המלצות לשימוש בריברוקסבאן אס.קיי. במטרה למזער את הסיכון לדימום במהלך הטיפול בתכשיר. המדריך לרופא אינו מחליף את העלון לרופא. למידע נוסף יש לעיין בעלון העדכני לרופא.

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

חובה לתת לכל מטופל בריברוקסבאן אס.קיי. 10/15/20 מ"ג את "הכרטיס למטופל בנוגד הקרישה ריברוקסבאן אס.קיי." אנא תן כרטיס לכל מטופל שנרשמה עבורו התרופה ריברוקסבאן אס.קיי. כמו כן, יש להסביר למטופל את ההשלכות של הטיפול בנוגד קרישה. בפרט, יש לדון עם המטופל 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 ורופאי 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.

המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

בתחילת מדריך זה ברצוננו להסב את תשומת ליבך למספר הנחיות לשימוש מושכל ריברוקסבאן אס.קיי., במטרה להבטיח יעילות ובטיחות מירביות בעת השימוש בתכשיר:

• יש להתאים את המינון לתפקוד הכלייתי של המטופל.

הנחיות להתאמת מינון בהתאם לתפקוד הכלייתי בהתוויות השונות מופיעות בהמשך מדריך זה. השימוש בריברוקסבאן אס.קיי. אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פיבוי קריאטינין הנמוך מ- 15 מ"ל לדקה.

• לא קיימת הנחייה להתאמת מינון בהתאם לגיל המטופל או משקלו.

• יש להתחשב בתרופות הניתנות במקביל לריברוקסבאן אס.קיי., לרבות תרופות המשפיעות על המוסטזים כגון: תכשירי NSAIDs, חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין) או מעכבי הצמתת טסיות.

מידע נוסף על תגובות בין-תרופתיות מופיע בסעיפים "תגובות בין-תרופתיות" ו"אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם."

• אוכלוסיות בסיכון מוגבר לדמם:

- בדומה לכל נוגדי הקרישה, ריברוקסבאן אס.קיי. 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:
 - מטופלים עם הפרעה כלייתית (כמפורט במדריך זה).
 - מטופלים הנוטלים תרופות מסויימות במקביל לריברוקסבאן אס.קיי. (כמפורט במדריך זה)
 - מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם (כמפורט במדריך זה)
- ההחלטה לגבי הטיפול במטופלים אלה צריכה להתקבל לאחר הערכת התועלת שבטיפול אל מול הסיכון לדמם.

• מצבים בהם יש להפסיק את הטיפול

במקרה של דימום חמור יש להפסיק את הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי.. 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, לרבות ריברוקסבאן אס.קיי., מעלה את הסיכון להוצרות קרישי דם. אם הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. 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 טרומבואמוליים, נמצאים בסיכון מוגבר לשטף דם אפידורלי או ספינלי, העלול לגרום לשיתוק ארוך טווח או קבוע. אגא ראו מידע נוסף בנושא בהמשך המדריך.

התוויה	תכשיר
<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 - PE - במבוגרים.</p>	<p>ריברוקסבאן אס.קיי. 20 מ"ג ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג</p>
<p>מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) במבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת ירך או ברך.</p> <p>מניעת הישנות פקקת ורידית עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) במבוגרים (לאחר השלמת 6 חודשי טיפול לפחות ב-DVT/PE)</p>	<p>ריברוקסבאן אס.קיי. 10 מ"ג</p>

התוויות-נגד לטיפול:

בכל המינוחים:

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 לריברוקסבאן אס.קיי. כגון: הפריין, הפריין בעל משקל מלקולרי נמוך (אנוקספרין, 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 כדי 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 בריברוקסבאן אס.קיי.

מידע תרופתי:

המלצות לקביעת מינון

קביעת מינון למניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרודדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית (Non valvular atrial fibrillation, NVAF)

המינון המומלץ למניעת שבץ מוחי והיווצרות תסחיפים סיסטמיים בחולים בוגרים עם פרפור פרודדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית הוא 20 מ"ג פעם אחת ביום.

תכנית טיפול



טיפול רציף

חובה ליטול עם מזון



ריברוקסבאן אס.קיי. 20 מ"ג פעם ביום*

* אנא ראה בהמשך המדריך הוראות להתאמת מינון בחולים עם פרפור פרודדורים 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 בריברוקסבאן אס.קיי. אינו מומלץ עבור חולים עם קצב פינוי קריאטינין הנמוך מ-15 מ"ל לדקה. יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריברוקסבאן אס.קיי. בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות אשר נוטלים במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

משך הטיפול

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

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריברוקסבאן אס.קיי. 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 ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג פעם ביום בשילוב עם מעכבי P2Y₁₂ למשך תקופה של 12 חודשים לכל היותר, במטופלים עם פרפור פרודודורים 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 בריברוקסבאן אס.קיי. במטופלים שעשויים לעבור היפוך קצב לב.

במטופלים העוברים היפוך קצב לב המונחה על-ידי אקו לב דרך הוושט (Transesophageal echocardiograph, TEE), שלא קיבלו טיפול קודם בנוגדי קרישה, יש להתחיל את הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. לפחות 4 שעות לפני מועד היפוך הקצב בכדי להבטיח אנטיקואגולציה נאותה.

בכל המטופלים, יש לוודא לפני היפוך הקצב שהמטופל אכן נטל ריברוקסבאן אס.קיי. 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 בפקקת ורידים עמוקים (Deep vein thrombosis, DVT) ותסחיף ריאתי (Pulmonary embolism, PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE

המינון המומלץ לטיפול ראשוני ב-DVT או PE אקוטיים 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. ריברוקסבאן אס.קיי. 10 מ"ג **אינו** מומלץ ב- 6 החודשים הראשונים לטיפול ב-DVT או PE.

חולים עם הפרעה כלייתית

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

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

יש לנקוט בזהירות בעת השימוש בריברוקסבאן אס.קיי. 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 ריברוקסבאן אס.קיי. 10 מ"ג

משך הטיפול

במטופלים עם DVT/PE שנגרם כתוצאה מגורמי סיכון מאג'וריים 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 איזופטי.

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.

החמצת מנה

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

קביעת מינון מניעת פקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים בוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך

המינון המומלץ של ריברוקסבאן אס.קיי. 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 פקת ורידית תסחיפית כתלות בסוג הניתוח האורטופדי:

- במטופלים העוברים ניתוח להחלפת מפרק הירך, משך הטיפול המומלץ הינו 5 שבועות
- במטופלים העוברים ניתוח להחלפת מפרק הברך, משך הטיפול המומלץ הינו 2 שבועות

החמצת מנה

במקרה של החמצת מנה, על המטופל ליטול ריברוקסבאן אס.קיי. 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

- **ריברוקסבאן אס.קיי. 10 מ"ג - ניתן ליטול עם או בלי מזון.**
 - **ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג ו- 20 מ"ג חובה ליטול עם מזון.** נטילת מינונים אלה יחד עם מזון באותו הזמן תומכת בספיגת התרופה ומבטיחה זמינות ביולוגית גבוהה. 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 ריברוקסבאן אס.קיי. המרוסקת דרך צינור הזנה לקיבה, לאחר ווידוא מיקום תקין של הצינור. יש לתת את הטבליה המרוסקת בכמות קטנה של מים דרך צינורהזנה לקיבה ולאחר מכן לשטוף בכמות נוספת של מים. לאחר מתן טבלייה מרוסקת של ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג או 20 מ"ג יש לתת מייד הזנה אנטרלית.

הנחיות טרם ניתוח או ההליך פולשני

אם יש צורך בהתערבות כירורגית או בהליך פולשני:

ריברוקסבאן אס.קיי. 10/15/20 מ"ג – יש להפסיק את מתן ריברוקסבאן אס.קיי. לפחות 24 שעות לפני ההתערבות זאת במידת האפשר ובהסתמך על שיקול דעתו של הרופא. אם אין אפשרות לדחות את ההליך, יש להעריך את הסיכון המוגבר לדמם לעומת דחיפות ההתערבות.

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

הרדמה או ניקור אפידורלים או ספינלים

בעת הרדמה נוירואקסיאלית (אפידורלית או ספינלית) או ניקור אפידורלי או ספינלי, חולים המטופלים בנוגדי קרישה, למניעת סיבוכים טרומבואמוליים, 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 נוירולוגית (כגון חוסר תחושה או חולשה ברגליים, פגיעה בתפקוד המעי או שלפוחית השתן). במקרים בהם זוהתה פגיעה נוירולוגית, יש צורך דחוף באיבחון ובטיפול. לפני התערבות נוירואקסיאלית 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 אפיידורלים או ספינאלים בהתאם להתוויות:

- מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרוזדורים שאינו על רקע מחלה מסתמית.

לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE) ולמניעת הישנות DVT ו-PE במבוגרים

לא קיים ניסיון קליני בשימוש בריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג או 20 מ"ג במצבים אלה. להפחתת הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריברוקסבאן בעת הרדמה נויורואקסיאלית (אפיידורלית או ספינלית) או ניקור ספינלי יש להתחשב בפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבאן.

באופן מיטבי, יש לבצע את ההחדרה או ההסרה של הצנתר האפיידורלי או הניקור המותני בעת שההשפעה האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן מוערכת כנמוכה. עם זאת, לא ידוע מהו התזמון המדויק בו ההשפעה האנטיגואגולנטית של ריברוקסבאן מוערכת כנמוכה מספיק עבור כל מטופל.

לצורך הסרה של הצנתר האפיידורלי, ובהתבסס על מאפיינים פרמקוקינטיים כלליים, לפחות כפליים זמן מחצית חיים ($2x$ half life) צריך לחלוף, כלומר לפחות 18 שעות במטופלים צעירים ו-26 שעות במטופלים קשישים, מאז מתן המנה האחרונה של ריברוקסבאן (ראה סעיף 5.2 בעלון לרופא).

לאחר הסרת הצנתר, יש להמתין לפחות 6 שעות לפני מתן המנה הבאה של ריברוקסבאן.


במקרה של ניקור טראומטי, יש לדחות את המתן של ריברוקסבאן ב-24 שעות.

- **מניעת פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בחולים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי**

להחלפת ירך או ברך

יש להתחשב בפרופיל הפרמקוקינטי של ריברוקסבאן בכדי להפחית את הסיכון הפוטנציאלי לדימום הכרוך בטיפול בריברוקסבאן בעת הרדמה נויורואקסיאלית (אפיידורלית/ספינלית).

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



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

מעבר מאנטגוניסטים של ויטמין K (antagonist, VKA) לריברוקסבאן אס.קיי. (Vitamin K)

חולים עם פרפור פרוזדורים שאינם על רקע מחלה מסתמית, המקבלים טיפול למניעת שבץ מוחי והיווצרות תסחיפים סיסטמיים, יש להפסיק את הטיפול ב- VKA ולהתחיל את הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. 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 בריברוקסבאן אס.קיי. כאשר ערך INR קטן או שווה ל- 2.5.

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן אס.קיי., ולכן אין להשתמש בה למטרה זו. טיפול בריברוקסבאן אס.קיי. בלבד אינו מחייב ניטור שגרתית של תפקודי קרישה.

מעבר מ- VKA לריברוקסבאן אס.קיי.



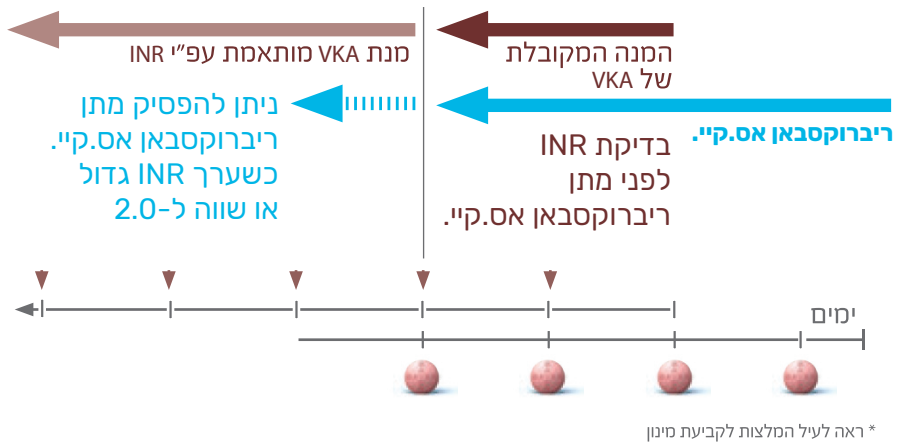
מעבר מריברוקסבאן אס.קיי. לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA)

קיים פוטנציאל לאנטיקואגולציה שאינה נאותה בעת המעבר מריברוקסבאן אס.קיי. ל- VKA. במהלך המעבר בין הטיפולים, חשוב ביותר להבטיח אנטיקואגולציה נאותה, תוך מזעור הסיכון לדם.

בעת המעבר ל- VKA יש לתת ריברוקסבאן אס.קיי. 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.

מדידת INR אינה מתאימה להערכת הפעילות האנטיקואגולנטית של ריברוקסבאן אס.קיי. כאשר החולים מקבלים במקביל הן ריברוקסבאן אס.קיי. והן, VKA אין למדוד INR בטרם חלפו 24 שעות מנטילת המנה הקודמת של ריברוקסבאן אס.קיי., אך יש לבצע את המדידה לפני נטילת המנה הבאה של ריברוקסבאן אס.קיי. לאחר הפסקת הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי., ניתן למדוד INR באופן אמין לפחות 24 שעות לאחר נטילת המנה האחרונה.

מעבר מריברוקסבאן אס.קיי. ל- VKA



מעבר מנוגדי קרישה פראנטרליים לריברוקסבאן אס.קיי.

- עבור חולים המקבלים טיפול פראנטרלי תוך ורידי רציף (כגון טיפול בהפארין תוך ורידי רציף) יש להתחיל את הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. מיד עם הפסקת הטיפול הפראנטרלי.
- עבור חולים המטופלים בטיפול פראנטרלי במינון קבוע, כגון מינון קבוע של Low Molecular Weight Heparin: יש להפסיק את הטיפול הפראנטרלי ויש להתחיל את הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. 0-2 שעות לפני הזמן בו הייתה אמורה להינתן המנה הבאה של הטיפול הפראנטרלי.

מעבר מריברוקסבאן אס.קיי. לנוגדי קרישה פראנטרליים

- יש לתת את המנה הראשונה של נוגד קרישה פראנטרלי בזמן בו היתה אמורה להנתן המנה הבאה של ריברוקסבאן אס.קיי.

תגובות בין תרופתיות

- תרופות שהן משפיעות חזקות של פעילות CYP3A4 (כגון phenytoin carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, או St John's Wort) עלולות להוריד את הריכוז של ריברוקסבאן בפלסמה ולכן מומלץ להימנע משילוב שלהן עם ריברוקסבאן אס.קיי. 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 לריברוקסבאן אס.קיי'.

אוכלוסיות בעלות סיכון מוגבר לדמם

בדומה לכל נוגדי הקרישה, ריברוקסבאן אס.קיי. עלול להגביר את הסיכון לדמם.

יש לשים לב להתוויות הנגד לטיפול המופיעות לעיל.

הסיכון לדמם עולה עם הגיל.

קיימות מספר תת-אוכלוסיות של מטופלים הנמצאות בסיכון מוגבר לדמם ולפיכך צריכות להיות מנטרות 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** – אנא ראה במדריך זה המלצות להתאמת מינון למטופלים 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 בריברוקסבאן אס.קיי. במטופלים עם קצב פינוי קריאטינין של 15-29 מ"ל לדקה או במטופלים עם הפרעה בתפקוד הכליות * הנוטלים במקביל לריברוקסבאן אס.קיי. תרופות נוספות הגורמות לעלייה את ריכוזו ריברוקסבאן בפלסמה.

הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. 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 ריברוקסבאן אס.קיי. 10 מ"ג.

• מטופלים הנוטלים תרופות נוספות במקביל לקסרלטו:

- טיפול סיסטמי בתכשירים אנטי-פטרייתיים על בסיס azole (כגון ketoconazole
- itraconazole, voriconazole, posaconazole), או מעכבי פרטאזות של HIV (כגון ritonavir) - מתן ריברוקסבאן אס.קיי. אינו מומלץ.
- תרופות המשפיעות על המוסטזים כגון תכשירי Non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), חומצה אצטילסליצילית (כגון אספירין), מעכבי הצמתת תסיות, מעכבים סלקטיביים של ספיגה חוזרת של סרטונין (SSRIs) ומעכבים של ספיגה

חוזרת של סרטוני- נוראפינפרין (SNRIs) יש לנקוט בזהירות. עבור מטופלים הנמצאים בסיכון למחלקה כיבית במערכת העיכול ניתן לשקול טיפול מונע מתאים.

- dronedarone – בשל מיעוט מידע קליני, מומלץ להימנע משילוב עם ריברוקסבאן א.ס.קיי.
- 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 על תגובות בין תרופתיות נוספות עם ריברוקסבאן א.ס.קיי., אנא עיינו בעלון לרופא.

- **מטופלים עם גורמי סיכון נוספים לדמם:**
בדומה לנוגדי קרישה אחרים, הטיפול בריברוקסבאן א.ס.קיי. 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
 - ברונכיאלקטזיות או היסטוריה של דימום ריאתי

מינון יתר

בשל ספיגה מוגבלת, צפוי שבמינונים של 50 מ"ג ויותר, שהינם מעל הטווח התרפויטי, יתקיים אפקט תקרה ללא עליה נוספת ברמה הממוצעת בפלסמה. במקרה של מינון יתר ניתן לשקול שימוש בפחם פעיל להפחתת הספיגה.

טיפול במקרה של דימום

במקרה של אירוע דם בחולה המטופל בריברוקסבאן אס.קיי. יש לדחות את מתן המנה הבאה של ריברוקסבאן אס.קיי. או להפסיק את הטיפול בהתאם למצב. הטיפול בדמם צריך להיות מותאם אישית בהתאם לחומרת הדימום ומיקומו. טיפול פרטני מותאם באירוע דם עשוי לכלול:

- טיפול סימפטומטי כגון לחץ מכאני, התערבות כירורגית, מתן נוזלים
 - תמיכה המודינמית - עירוי מוצרי דם או מרכיבי דם
 - במקרה של אירוע דם מסכן חיים שאינו ניתן לשליטה באמצעים המפורטים לעיל, יש לשקול מתן מוצר פרו-קואגולנטי כגון Prothrombin complex concentrate (PCC) או פקטור VIIa רקומביננטי (r-FVIIa). עם זאת, נכון להיום, הניסיון הקליני עם מוצרים אלה באנשים המטופלים בריברוקסבאן אס.קיי. הוא מוגבל.
- לאור מידת הקישור הגבוהה לחלבוני הפלסמה, ריברוקסבאן אס.קיי. אינו צפוי להיות מפונה באמצעות דיאליזה.

בדיקות קרישה

הטיפול בריברוקסבאן אס.קיי. אינו מחייב ניטור שגרת של תפקודי קרישה. עם זאת, מדידת הרמות של ריברוקסבאן אס.קיי. עשויה להיות לעזר במקרים חריגים בהם ידיעת רמת החשיפה לתכשיר תסייע בקבלת החלטות רפואיות למשל במצבים של מינון יתר או צורך בניתוח 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 ריברוקסבאן אס.קיי. אין לבסס החלטות לגבי מינון או טיפול על סמך ערך INR, למעט מקרים של מעבר מריברוקסבאן אס.קיי. 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/>

כמו כן, ניתן לדווח על תופעות לוואי ופגמי איכות ליחידת המעקב התרופתי של
קיי.אס.קים אינטרנשיונל בע"מ, יגאל אלון 94, תל-אביב-יפו, 6789139.
ישראל:


דואר אלקטרוני: report@sk-pharma.com
פקס: 03-7512601

מידע נוסף

לפרטים נוספים יש לעיין בעלון העדכני לרופא.
לפרטים נוספים ניתן לפנות לחברת קיי.אס.קים אינטרנשיונל בע"מ ישראל:
כתובת: יגאל אלון 94, תל-אביב-יפו, 6789139.
טלפון: 03- 6114543
פקס: 03-7512601

סיכום משטרי המינון

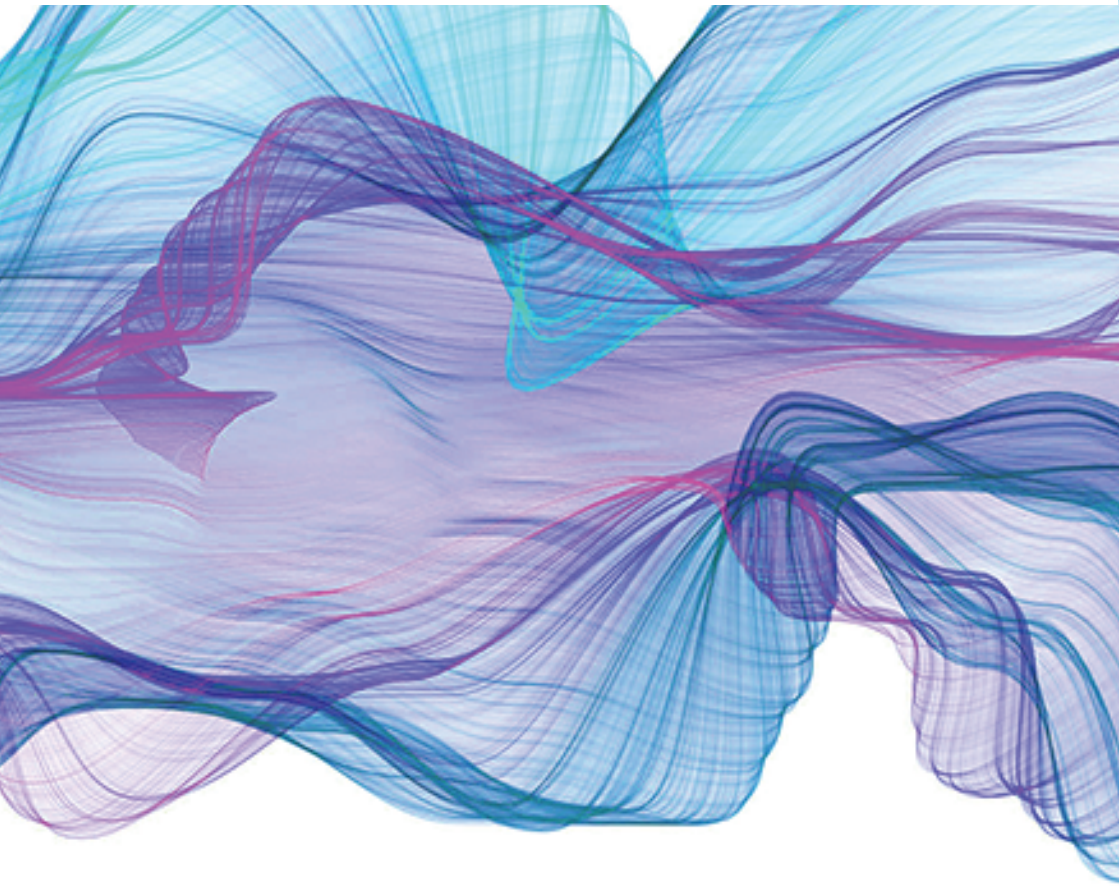
התוויה	מינון מומלץ	מינון מומלץ באוכלוסיות מיוחדות
<p>מניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים במבוגרים עם פרפור פרודורים שאינו על רקע מחלה מסתמית, בעלי גורם סיכון אחד או יותר כגון אי-ספיקת לב, יתר לחץ דם, גיל 75 שנים ומעלה, סוכרת, שבץ מוחי או התקף איסכמי חולף בעבר.</p>	<p>20 מ"ג פעם ביום</p>	<p>מטופלים עם הפרעה בתפקוד הכלייתי (קצב פינוי קריאטינין 15-49 מ"ל/דקה)*</p> <p>ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג אחת ליום</p> <p>ראו במדריך מידע לגבי מטופלים העוברים התערבות כלילית מלעורית (Percutaneous coronary intervention, PCI עם (stent) החדרת תומכן</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 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 :</p> <p>ריברוקסבאן אס.קיי. 15 מ"ג פעמיים ביום.</p> <p>לאחר מכן ריברוקסבאן אס.קיי. 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>	



ריברוקסבאן אס.קיי 15 מ"ג ו- 20 מ"ג חובה ליטול עם מזון
ריברוקסבאן אס.קיי 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 בריברוקסבאן אס.קיי בחולים עם קצב פינוי
קריאטינין 15-29 מ"ל לדקה ובמטופלים עם בפרעה כלייתית אשר נוטלים
במקביל תרופות נוספות אשר גורמות לעלייה ברמות ריברוקסבאן בפלסמה.

**ריברוקסבאן אס.קיי אינו מומלץ כחלופה ל- unfractionated heparin בחולים
עם PE שאינם יציבים המודינמית או שעשויים לקבל טיפול טרומבוליטי או לעבור
pulmonary embolectomy. גירסה 1,
חוברת זו ותוכנה נבדקו ואושרו על ידי משרד הבריאות בתאריך



SK-PHARMA