



פברואר 2019

רופא/ה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:
Xarelto 2.5 mg
קסרלטו 2.5 מ"ג
Film coated tablets
Rivaroxaban

אנו מבקשים להודיעכם שאושרה תוספת התוויה לתכשיר ושהעלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר עודכנו.

ההתוויות המאושרות לתכשיר:

Xarelto, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA) alone or with ASA plus clopidogrel, is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients after an acute coronary syndrome (ACS) with elevated cardiac biomarkers.

ההתוויה הנוספת שאושרה:

Xarelto, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with coronary artery disease (CAD) or symptomatic peripheral artery disease (PAD) at high risk of ischaemic events.

בהודעה זו כלולים העידכונים המהותיים בלבד.
בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלונים, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו
תחתון, מחיקת טקסט מסומנת בקו ~~חוצה~~.

העדכונים בעלון לרופא

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

...

Excipient with known effect:

Each film-coated tablet contains ~~33.92~~ 35.70 mg lactose (as monohydrate), see section 4.4.

...

3. PHARMACEUTICAL FORM

...

(Minor change in the Black box warning):

WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

....

B. SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA

...

[see special warnings and precautions for use (4.4), and Undesirable effects (4.8)].



4.1 Therapeutic indications

...

Xarelto, co-administered with acetylsalicylic acid (ASA), is indicated for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with coronary artery disease (CAD) or symptomatic peripheral artery disease (PAD) at high risk of ischaemic events (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

...

- CAD/PAD

Patients taking Xarelto 2.5 mg twice daily should also take a daily dose of 75 - 100 mg ASA.

Duration of treatment should be determined for each individual patient based on regular evaluations and should consider the risk for thrombotic events versus the bleeding risks.

In patients with an acute thrombotic event or vascular procedure and a need for dual antiplatelet therapy, the continuation of Xarelto 2.5 mg twice daily should be evaluated depending on the type of event or procedure and antiplatelet regimen. Safety and efficacy of Xarelto 2.5 mg twice daily in combination with ASA plus clopidogrel has only been studied in patients with recent ACS (see section 4.1). Dual antiplatelet therapy has not been studied in combination with Xarelto 2.5 mg twice daily in patients with CAD/PAD (see sections 4.4 and 5.1).

...

Converting from Vitamin K Antagonists (VKA) to Xarelto

When converting patients from VKAs to Xarelto, International Normalised Ratio (INR) values will could be falsely elevated after the intake of Xarelto. The INR is not valid to measure the anticoagulant activity of Xarelto, and therefore should not be used (see section 4.5).

...

Elderly population

No dose adjustment (see sections 4.4 and 5.2).

The risk of bleeding increases with increasing age (see section 4.4).

...

Method of administration

...

There is no data regarding chewing or halving the tablets.

4.3 Contraindications

...

Concomitant treatment of CAD/PAD with ASA in patients with previous haemorrhagic or lacunar stroke, or any stroke within a month (see section 4.4).

...



4.4 Special warnings and precautions for use

...In ACS patients, efficacy and safety of Xarelto 2.5 mg have ~~has~~ been investigated in combination with the antiplatelet agents ~~aspirin and~~ ASA alone or ASA plus clopidogrel. Treatment in combination with other antiplatelet agents, e.g. prasugrel or ticagrelor, has not been studied and is not recommended.

In patients at high risk of ischaemic events with CAD/PAD, efficacy and safety of Xarelto 2.5 mg have only been investigated in combination with ASA.

...

Interaction with other medicinal products

...

~~After an acute coronary syndrome patients~~ Patients on treatment with Xarelto and ASA or with Xarelto and ASA plus clopidogrel should only receive concomitant treatment with NSAIDs if the benefit outweighs the bleeding risk.

Other haemorrhagic risk factors

...

It should be used with caution in ACS and CAD/PAD patients:

- > 75 years of age if co-administered with ASA alone or with ASA plus clopidogrel. The benefit-risk of the treatment should be individually assessed on a regular basis.
- with lower body weight (< 60 kg) if co-administered with ASA alone or with ASA plus clopidogrel.

...

Patients with prior stroke and/or TIA

...

Patients with CAD/PAD

CAD/PAD patients with previous haemorrhagic or lacunar stroke, or an ischaemic, non-lacunar stroke with in the previous month were not studied (see section 4.3).

...

Dermatological reactions

Serious skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis and DRESS syndrome, have been reported during post-marketing surveillance in association with the use of rivaroxaban (see section 4.8).

...

Information about excipients

Xarelto contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, ~~the~~ Lapp total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

...



4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 and P-gp inhibitors

...

Active substances strongly inhibiting only one of the rivaroxaban elimination pathways, either CYP3A4 or P-gp, are expected to increase rivaroxaban plasma concentrations to a lesser extent. Clarithromycin (500 mg twice a day), for instance, considered as a strong CYP3A4 inhibitor and moderate P-gp inhibitor, led to a 1.5 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.4 fold increase in C_{max} . ~~This increase is not considered clinically relevant. The interaction with clarithromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.~~ (For patients with renal impairment: see section 4.4).

Erythromycin (500 mg three times a day), which inhibits CYP3A4 and P-gp moderately, led to a 1.3 fold increase in mean rivaroxaban AUC and C_{max} . ~~This increase is not considered clinically relevant. The interaction with erythromycin is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.~~

In subjects with mild renal impairment erythromycin (500 mg three times a day) led to a 1.8 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. In subjects with moderate renal impairment, erythromycin led to a 2.0 fold increase in mean rivaroxaban AUC and 1.6 fold increase in C_{max} when compared to subjects with normal renal function. The effect of erythromycin is additive to that of renal impairment (see section 4.4).

...

Fluconazole (400 mg once daily), considered as a moderate CYP3A4 inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean rivaroxaban AUC and a 1.3 fold increase in mean C_{max} . ~~This increase is not considered clinically relevant. The interaction with fluconazole is likely not clinically relevant in most patients but can be potentially significant in high-risk patients.~~ (For patients with renal impairment: see section 4.4).

...

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of rivaroxaban has been evaluated in ~~twelve~~ thirteen phase III studies including ~~34,859~~ 53,103 patients exposed to rivaroxaban (see Table 1).



Table 1: Number of patients studied, maximum total daily dose and maximum treatment duration in phase III studies

Indication	Number of patients*	Total daily dose	Maximum treatment duration
...
<u>Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD</u>	<u>18,244</u>	<u>5 mg co-administered with ASA or 10 mg alone</u>	<u>47 months</u>

*Patients exposed to at least one dose of rivaroxaban

...

The most commonly reported bleedings ($\geq 4\%$) were epistaxis (5.8 4.5 %) and gastrointestinal tract haemorrhage (4.1 3.8 %).

~~In total about 65 % of patients exposed to at least one dose of rivaroxaban were reported with treatment emergent adverse events. About 21 % of the patients experienced adverse events considered related to treatment as assessed by investigators.~~

Table 2: Bleeding* and anaemia events rates in patients exposed to rivaroxaban across the completed phase III studies

Indication	Any bleeding	Anaemia
...
<u>Prevention of atherothrombotic events in patients with CAD/PAD</u>	<u>6.7 per 100 patient years</u>	<u>0.15 per 100 patient years**</u>

* For all rivaroxaban studies all bleeding events are collected, reported and adjudicated.

** In the COMPASS study, there is a low anaemia incidence as a selective approach to adverse event collection was applied

Tabulated list of adverse reactions

...

Table 3: All adverse reactions reported in patients in phase III clinical trials or through post-marketing use* ~~All treatment-emergent adverse reactions reported in patients in phase III studies~~



Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia (incl. respective laboratory parameters)	Thrombocytosis (incl. platelet count increased) ^A , <u>Thrombocytopenia</u>			
Immune system disorders				
	Allergic reaction, dermatitis allergic, <u>Angioedema and allergic oedema</u>		<u>Anaphylactic reactions including anaphylactic shock</u>	
...				
Hepatobiliary disorders				
<u>Increase in transaminases</u>	Hepatic impairment, <u>Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase^A, increased GGT^A</u>	Jaundice, <u>Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT), Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury)</u>		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Pruritus (incl. uncommon cases of generalised pruritus), rash, ecchymosis, cutaneous and subcutaneous haemorrhage	Urticaria		<u>Stevens-Johnson syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS syndrome</u>	
Investigations				
<u>Increase in transaminases</u>	<u>Increased bilirubin, increased blood alkaline phosphatase^A, Increased LDH^A, increased lipase^A, increased amylase^A, increased GGT^A</u>	<u>Bilirubin conjugated increased (with or without concomitant increase of ALT)</u>		
...				



A: observed in prevention of ~~venous thromboembolism (VTE)~~ in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery

B: observed in treatment of DVT, PE and prevention of recurrence as very common in women < 55 years

C: observed as uncommon in prevention of atherothrombotic events in patients after an ACS (following percutaneous coronary intervention)

* A pre-specified selective approach to adverse event collection was applied. As incidence of adverse reactions did not increase and no new adverse reaction was identified, COMPASS study data were not included for frequency calculation in this table.

...

Post-marketing observations

~~The following adverse reactions have been reported post-marketing in temporal association with the use of Xarelto. The frequency of these adverse reactions reported from post-marketing experience cannot be estimated.~~

~~Immune system disorders: Angioedema and allergic oedema (In the pooled phase III trials, these events were uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)).~~

~~Hepatobiliary disorders: Cholestasis, Hepatitis (incl. hepatocellular injury) (In the pooled phase III trials, these events were rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)).~~

~~Blood and lymphatic system disorders: Thrombocytopenia (In the pooled phase III trials, these events were uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)).~~

~~Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis (In the pooled phase III trials, these events were estimated as very rare ($< 1/10,000$)).~~

...

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antithrombotic agents, direct factor Xa inhibitors, ATC code: B01AF01

...

Clinical efficacy and safety

...

Paediatric population

~~The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Xarelto in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of thromboembolic events. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Xarelto in all subsets of the paediatric population in the prevention of thromboembolic events (see section 4.2 for information on paediatric use).~~

CAD/PAD

The phase III COMPASS study (27,395 patients, 78.0% male, 22.0% female) demonstrated the efficacy and safety of Xarelto for the prevention of a composite of CV death, MI, stroke in patients with CAD or symptomatic PAD at high risk of ischaemic events. Patients were followed for a median of 23 months and maximum of 3.9 years.



Subjects without a continuous need for treatment with a proton pump inhibitor were randomized to pantoprazole or placebo. All patients were then randomized 1:1:1 to rivaroxaban 2.5 mg twice daily/ASA 100 mg once daily, to rivaroxaban 5 mg twice daily, or ASA 100 mg once daily alone, and their matching placebos.

High risk patients are defined by COMPASS inclusion criteria

CAD patients had multivessel CAD and/or prior MI. Patients included in COMPASS were ≥ 65 years of age, or if < 65 years of age atherosclerosis or revascularization involving at least two vascular beds or at least two additional cardiovascular risk factors (smoking, diabetes mellitus, renal dysfunction with estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min, heart failure, non-lacunar ischemic stroke ≥ 1 month ago) were required.

PAD patients had previous interventions such as bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty or limb or foot amputation for arterial vascular disease or intermittent claudication with ankle/arm blood pressure ratio < 0.90 and/ or significant peripheral artery stenosis or previous carotid revascularization or asymptomatic carotid artery stenosis $\geq 50\%$.

Exclusion criteria included the need for dual antiplatelet or other non-ASA antiplatelet or oral anticoagulant therapy and patients with high bleeding risk, or heart failure with ejection fraction $< 30\%$ or New York Heart Association class III or IV, or any ischaemic, non-lacunar stroke within 1 month or any history of haemorrhagic or lacunar stroke.

Xarelto 2.5 mg twice daily in combination with ASA 100 mg once daily was superior to ASA 100 mg, in the reduction of the primary composite outcome of CV death, MI, stroke (see Table 7 and Figure 2).

There was a significant increase of the primary safety outcome (modified ISTH major bleeding events) in patients treated with Xarelto 2.5 mg twice daily in combination with ASA 100 mg once daily compared to patients who received ASA 100 mg (see Table 8).

For the primary efficacy outcome, the observed benefit of Xarelto 2.5 mg twice daily plus ASA 100 mg once daily compared with ASA 100 mg once daily was HR=0.89 (95% CI 0.7-1.1) in patients ≥ 75 years (incidence: 6.3% vs 7.0%) and HR=0.70 (95% CI 0.6-0.8) in patients < 75 years (3.6% vs 5.0%). For modified ISTH major bleeding, the observed risk increase was HR=2.12 (95% CI 1.5-3.0) in patients ≥ 75 years (5.2% vs 2.5%) and HR=1.53 (95% CI 1.2-1.9) in patients < 75 years (2.6% vs 1.7%).



Table 7: Efficacy results from phase III COMPASS

<u>Study Population</u>	<u>Patients with CAD/PAD ^{a)}</u>					
<u>Treatment Dosage</u>	<u>Xarelto 2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od</u> <u>N=9152</u>		<u>ASA 100 mg od</u> <u>N=9126</u>			
	<u>Patients with events</u>	<u>KM %</u>	<u>Patients with events</u>	<u>KM %</u>	<u>HR (95% CI)</u>	<u>p-value ^{b)}</u>
<u>Stroke, MI or CV death</u>	<u>379 (4.1%)</u>	<u>5.20%</u>	<u>496 (5.4%)</u>	<u>7.17%</u>	<u>0.76 (0.66;0.86)</u>	<u>p = 0.00004*</u>
- <u>Stroke</u>	<u>83 (0.9%)</u>	<u>1.17%</u>	<u>142 (1.6%)</u>	<u>2.23%</u>	<u>0.58 (0.44;0.76)</u>	<u>p = 0.00006</u>
- <u>MI</u>	<u>178 (1.9%)</u>	<u>2.46%</u>	<u>205 (2.2%)</u>	<u>2.94%</u>	<u>0.86 (0.70;1.05)</u>	<u>p = 0.14458</u>
- <u>CV death</u>	<u>160 (1.7%)</u>	<u>2.19%</u>	<u>203 (2.2%)</u>	<u>2.88%</u>	<u>0.78 (0.64;0.96)</u>	<u>p = 0.02053</u>
<u>All-cause mortality</u>	<u>313 (3.4%)</u>	<u>4.50%</u>	<u>378 (4.1%)</u>	<u>5.57%</u>	<u>0.82 (0.71;0.96)</u>	
<u>Acute limb ischaemia</u>	<u>22 (0.2%)</u>	<u>0.27%</u>	<u>40 (0.4%)</u>	<u>0.60%</u>	<u>0.55 (0.32;0.92)</u>	

a) intention to treat analysis set, primary analyses

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-value

* The reduction in the primary efficacy outcome was statistically superior.

bid: twice daily; CI: confidence interval; KM %: Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence risk calculated at 900 days; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; od: once daily

Table 8: Safety results from phase III COMPASS

<u>Study population</u>	<u>Patients with CAD/PAD ^{a)}</u>		
<u>Treatment Dose</u>	<u>Xarelto 2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od, N=9152</u> <u>n (Cum. risk %)</u>	<u>ASA 100 mg od</u> <u>N=9126</u> <u>n (Cum.risk %)</u>	<u>Hazard Ratio (95 % CI)</u> <u>p-value ^{b)}</u>
<u>Modified ISTH major bleeding</u>	<u>288 (3.9%)</u>	<u>170 (2.5%)</u>	<u>1.70 (1.40;2.05)</u> <u>p < 0.00001</u>
- <u>Fatal bleeding event</u>	<u>15 (0.2%)</u>	<u>10 (0.2%)</u>	<u>1.49 (0.67;3.33)</u> <u>p = 0.32164</u>
- <u>Symptomatic bleeding in critical organ (non-fatal)</u>	<u>63 (0.9%)</u>	<u>49 (0.7%)</u>	<u>1.28 (0.88;1.86)</u> <u>p = 0.19679</u>



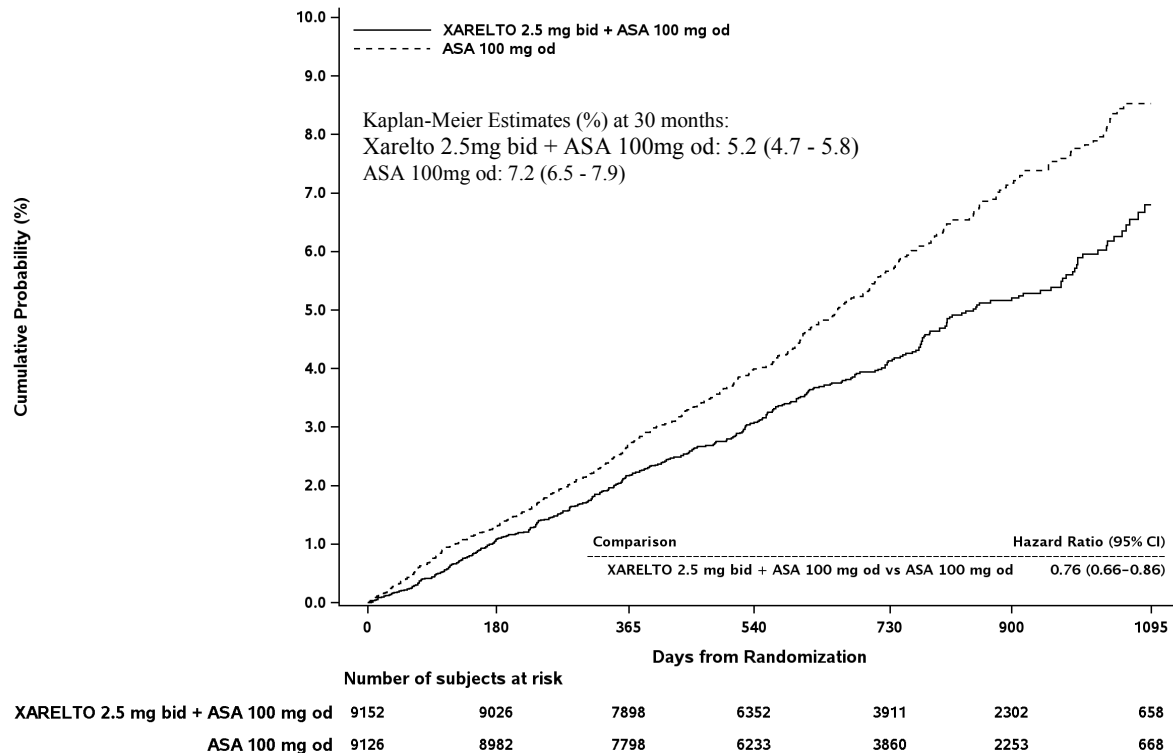
<u>Study population</u>	<u>Patients with CAD/PAD ^{a)}</u>		
<u>Treatment Dose</u>	<u>Xarelto 2.5 mg bid in combination with ASA 100 mg od, N=9152 n (Cum. risk %)</u>	<u>ASA 100 mg od N=9126 n (Cum.risk %)</u>	<u>Hazard Ratio (95 % CI) p-value ^{b)}</u>
- <u>Bleeding into the surgical site requiring reoperation (non-fatal, not in critical organ)</u>	<u>10 (0.1%)</u>	<u>8 (0.1%)</u>	<u>1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119</u>
- <u>Bleeding leading to hospitalisation (non-fatal, not in critical organ, not requiring reoperation)</u>	<u>208 (2.9%)</u>	<u>109 (1.6%)</u>	<u>1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001</u>
- <u>With overnight stay</u>	<u>172 (2.3%)</u>	<u>90 (1.3%)</u>	<u>1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001</u>
- <u>Without overnight stay</u>	<u>36 (0.5%)</u>	<u>21 (0.3%)</u>	<u>1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983</u>
<u>Major gastrointestinal bleeding</u>	<u>140 (2.0%)</u>	<u>65 (1.1%)</u>	<u>2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001</u>
<u>Major intracranial bleeding</u>	<u>28 (0.4%)</u>	<u>24 (0.3%)</u>	<u>1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858</u>

a) intention-to-treat analysis set, primary analyses

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-value

bid: twice daily; CI: confidence interval; Cum. Risk: Cumulative incidence risk (Kaplan-Meier estimates) at 30 months; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; od: once daily

Figure 2: Time to first occurrence of primary efficacy outcome (stroke, myocardial infarction, cardiovascular death) in COMPASS



bid: twice daily; od: once daily; CI: confidence interval

...

העדכונים בעלון לצרכן

חומרים בלתי פעילים ואלרגנים: ראה סעיף 6 "מידע נוסף" וסעיף 2 "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה".

...

1) למה מיועדת התרופה?

קסרלטו, בשילוב עם חומצה אצטילסליצית (הידועה בשם אספירין) או בשילוב עם חומצה אצטילסליצית וקלופידוגרל, מיועדת למניעת אירועים אטרורובוטיים (אירועים קרישתיים) במטופלים מבוגרים לאחר תסמונת כלילית חריפה (קבוצת מצבים הכוללים התקף לב ותעוקת חזה בלתי יציבה, שהיא סוג חמור של כאב בחזה) ושיש להם עליה בסמנים לבביים מסוימים בבדיקות דם.

קסרלטו, בשילוב עם חומצה אצטילסליצית (הידועה בשם אספירין), מיועדת למניעת אירועים אטרורובוטיים (אירועים קרישתיים) בחולים מבוגרים עם מחלת עורקים כלילית או מחלת עורקים פריפרית סימפטומטית אשר נמצאים בסיכון גבוה לאירועים איסכמיים.

הרופא ירשום לך קסרלטו 2.5 מ"ג במקרים הבאים: ש



אובחנה אצלך תסמונת כלילית חריפה (קבוצת מצבים הכוללים התקף לב ותעוקת חזה בלתי יציבה, שהיא סוג חמור של כאב בחזה).

קסרלטו 2.5 מ"ג לא ינתן לך כטיפול בפני עצמו, אלא בשילוב עם אחת מהתרופות הבאות, אותן ירשום לך הרופא:

— חומצה אצטילסליצילית הידועה בשם אספירין או

— חומצה אצטילסליצילית יחד עם קלופידוגרל.

...

קסרלטו 2.5 מ"ג מפחיתה במבוגרים את הסיכון ללקות בהתקף לב חוזר, מפחיתה את הסיכון למות ממחלת לב או ממחלה בכלי הדם.

2) לפני השימוש בתרופה ☒ אין להשתמש בתרופה אם:

...

- הנך סובל ממחלת עורקים כלילית או ממחלת עורקים פריפרית והיה לך בעבר דימום במוח (שבץ מוחי) או שהיתה חסימה של עורקים קטנים המספקים דם לרקמת המוח העמוקה (שבץ לאקונארי) או אם היה לך קריש דם במוח (שבץ מוחי איסכמי, לא לאקונארי) בחודש הקודם.

...

אל תיטול קסרלטו 2.5 מ"ג וספר לרופא שלך אם אחד מהמצבים המתוארים מעלה חל עליך.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- תרופות מסויימות נגד זיהומים פטריטיים (כגון: קטקונאזול, פלוקונאזול, איטראקונזול, ווריקונאזול, פוסאקונאזול), פרט לאלו שמיועדות רק למריחה על העור.
- טבילות המכילות קטקונאזול לטיפול בתסמונת קושינג' – מצב בו הגוף מייצר עודף של קורטיזול.
- תרופות מסויימות לטיפול בזיהומים חידקיים (כגון: קלאריתרומיצין, אריתרומיצין)
- תרופות נוגדות קרישה אחרות (כגון: אנוקסאפארין, קלופידוגרל או אנטגוניסטים לויטמין K כגון וארפארין ואצנוקומרול, פראסוגרל וטיקאגלור (ראה בסעיף 2 "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").
- תרופות נוגדות דלקת ומשככות כאב (כגון: נפרוקסן או חומצה אצטילסליצילית [אספירין]).
- ...

...

- **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה**

התרופה מכילה לקטוז ונתרן.

אם נאמר לך על-ידי הרופא שהנך סובל מאי סבילות לסוכרים מסויימים, פנה לרופא לפני שאתה מתחיל ליטול קסרלטו 2.5 מ"ג.

התרופה מכילה פחות מ- 1 מילימול נתרן (23 מ"ג) בכל טבליה ועל כן נחשבת במהותה "נטולת נתרן".

3) כיצד תשתמש בתרופה?

...

יש להתחיל את הטיפול בקסרלטו 2.5 מ"ג אחרי תסמונת כלילית חריפה בהקדם האפשרי לאחר השגת התייצבות התסמונת הכלילית החריפה, לכל המוקדם 24 שעות לאחר האישפוז בבית-החולים ובזמן שבדרך כלל מפסיקים את טיפול נוגד הקרישה שניתן באמצעות זריקה. הרופא שלך ינחה אותך מתי להתחיל את הטיפול בקסרלטו 2.5 מ"ג אם אובחנת עם מחלת עורקים כלילית או מחלת עורקים פריפרית.

...

במידה וקשה לך לבלוע את הטבליה בשלמותה, דבר עם הרופא שלך על דרכים אחרות ליטול קסרלטו 2.5 מ"ג.



ניתן לרסק את הטבליה ולערבב עם מים או מחית תפוחים, מיד לפני נטילתה.
במידת הצורך, הרופא שלך יתן לך קסרלטו 2.5 מ"ג מרוסק דרך צינור הזנה לקיבה.
אין מידע לגבי חציה/ לעיסה.

4) תופעות לוואי

תופעות לוואי אפשריות אשר יכולות להוות סימן לתגובה עורית חמורה:

- יש לפנות מיד לרופא אם** הנך סובל מתגובה עורית מתגובות עוריות כגון:
- פריחה אינטינסיבית מתפשטת על העור, שלפוחיות או פצעים ברקמה רירית, למשל בפה או בעיניים (Toxic Epidermal Necrolysis/ Stevens-Johnson syndrome). התדירות של תופעת לוואי זו הינה נדירה מאוד (פחות ממשתמש אחד עד משתמש 1 מתוך 10,000)
 - תגובה לתרופה הגורמת לפריחה, חום, דלקת של איברים פנימיים, חריגות המטולוגיות (של הדם) וחולי מערכתי (תסמונת DRESS). התדירות של תופעת לוואי זו הינה נדירה מאוד (עד משתמש 1 מתוך 10,000).

תופעות לוואי אפשריות אשר יכולות להוות סימן לתגובה אלרגית חמורה:

- יש לפנות מיד לרופא אם** אתה חווה כל אחת מתופעות הלוואי הבאות:
- התנפחות הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הגרון; קשיי בליעה; סרפדת וקשיי נשימה; צניחה פתאומית של לחץ הדם. התדירות של תופעות לוואי אלה הינן נדירות מאוד (תגובות אנאפילקטיות, כולל שוק אנאפילקטי; עלולות להשפיע על עד משתמש 1 מתוך 10,000) ואינן שכיחות (אנגיואדמה ובצקת אלרגית; עלולות להשפיע על עד משתמש 1 מתוך 100).

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שאינן שכיחות (Uncommon) (תופעות שעלולות להשפיע לכל היותר על עד משתמש אחד מתוך 100):

- טרומבוציטופניה (מספר נמוך של טסיות דם, שהן תאים שמסייעים לקרישת הדם)

תופעות לוואי נדירות (Rare) (תופעות שעלולות להשפיע לכל היותר על עד משתמש אחד מתוך 1,000):

- כולסטזיס (זרימה מופחתת של מרה), דלקת הכבד (הפאטיטיס) כולל פגיעה בתאי הכבד (כבד דלקתי כולל פגיעה כבדית)

תופעות הלוואי המופיעות להלן דווחו מאז אושר התכשיר לשיווק:

- אנגיואדמה ובצקת אלרגית (התנפחות של הפנים, השפתיים, הפה, הלשון או הלוע)
- כולסטזיס (זרימה מופחתת של מרה), צהבת הכוללת פגיעה בתאי הכבד (כבד דלקתי כולל פגיעה כבדית)
- טרומבוציטופניה (מספר נמוך של טסיות דם, שהן תאים שמסייעים בקרישת דם)

העלון לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>

ניתן לקבל מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700.

בברכה,

באייר ישראל