



אוקטובר 2018

פייזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ
רח' שנקר 9, ת.ד. 12133
הרצליה פיתוח, ישראל 46725
טל: 972-9-9700500 פקס: 972-9-9700501

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של **Eliquis 2.5mg, Eliquis 5mg** : המרכיב הפעיל:

Apixaban 2.5mg. Apixaban 5mg

Eliquis 2.5mg Indicated for:

Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA) age ≥ 75 years; hypertension; diabetes mellitus, symptomatic heart failure (NYHA Class $\geq II$).

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults.

Eliquis 5mg Indicated for:

Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf), with one or more risk factors, such as prior stroke or transient ischaemic attack (TIA); age ≥ 75 hypertension; diabetes mellitus, symptomatic heart failure (NYHA Class $\geq II$).

Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in adults

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

.....

Interaction with other medicinal products affecting haemostasis

Due to an increased bleeding risk, concomitant treatment with any other anticoagulants is contraindicated (see section 4.3).

The concomitant use of ELIQUIS with antiplatelet agents increases the risk of bleeding (see section 4.5). Care is to be taken if patients are treated concomitantly with **selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) or** non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including acetylsalicylic acid.

....

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

.....

Anticoagulants, platelet aggregation inhibitors, **SSRIs/SNRIs** and NSAIDs

Due to an increased bleeding risk, concomitant treatment with any other anticoagulants is contraindicated (see section 4.3).

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with apixaban (5 mg single dose), an additive effect on anti-Factor Xa activity was observed.

Pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were not evident when apixaban was co-administered with ASA 325 mg once a day.

Apixaban co-administered with clopidogrel (75 mg once a day) or with the combination of clopidogrel 75 mg and ASA 162 mg once daily, or with prasugrel (60 mg followed by 10 mg once daily) in Phase 1 studies did not show a relevant increase in template bleeding time, or further inhibition of platelet aggregation, compared to administration of the antiplatelet agents without apixaban. Increases in clotting tests (PT, INR, and aPTT) were consistent with the effects of apixaban alone.

Naproxen (500 mg), an inhibitor of P-gp, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max} , respectively. Corresponding increases in clotting tests were observed for apixaban. No changes were observed in the effect of naproxen on arachidonic acid-induced platelet aggregation and no clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of apixaban and naproxen.

Despite these findings, there may be individuals with a more pronounced pharmacodynamic response when antiplatelet agents are co-administered with apixaban. ELIQUIS should be used with caution when co-administered with **SSRIs/SNRIs** or NSAIDs (including acetylsalicylic acid) because these medicinal products typically increase the bleeding risk. A significant increase in bleeding risk was reported with the triple combination of apixaban, ASA and clopidogrel in a clinical study in patients with acute coronary syndrome (see section 4.4).

Medicinal products associated with serious bleeding are not recommended concomitantly with ELIQUIS, such as: thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, thienopyridines (e.g., clopidogrel), dipyridamole, dextran and sulfipyrazone.

4.8 Undesirable effects

...

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 shows the adverse reactions ranked under headings of System Organ Class and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data) for VTEp, NVAf, and VTEt respectively.

Table 2

System Organ Class	Prevention of VTE in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery (VTEp)	Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf, with one or more risk factors (NVAf)	Treatment of DVT and PE, and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>			
Anaemia	Common	Common	Common
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Common
<i>Immune system disorders</i>			
Hypersensitivity, allergic oedema and Anaphylaxis	Rare	Uncommon	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon	Uncommon*
<i>Nervous system disorders</i>			
Brain haemorrhage [†]	Not known	Uncommon	Rare
<i>Eye disorders</i>			
Eye haemorrhage (including conjunctival haemorrhage)	Rare	Common	Uncommon
<i>Vascular disorders</i>			
Haemorrhage, haematoma	Common	Common	Common
Hypotension (including procedural hypotension)	Uncommon	Common	Uncommon
Intra-abdominal haemorrhage	Not known	Uncommon	Not known
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>			
Epistaxis	Uncommon	Common	Common
Haemoptysis	Rare	Uncommon	Uncommon
Respiratory tract haemorrhage	Not known	Rare	Rare
<i>Gastrointestinal disorders</i>			
Nausea	Common	Common	Common
Gastrointestinal haemorrhage	Uncommon	Common	Common
Haemorrhoidal haemorrhage,	Not known	Uncommon	Uncommon
mouth haemorrhage	Not known	Uncommon	Common
Haematochezia	Uncommon	Uncommon	Uncommon

System Organ Class	Prevention of VTE in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery (VTEp)	Prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAf, with one or more risk factors (NVAf)	Treatment of DVT and PE, and prevention of recurrent DVT and PE (VTEt)
Rectal haemorrhage, gingival bleeding	Rare	Common	Common
Retroperitoneal haemorrhage	Not known	Rare	Not known
<i>Hepatobiliary disorders</i>			
Liver function test abnormal, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased	Uncommon	Uncommon	Uncommon
gamma-glutamyltransferase increased	Uncommon	Common	Common
Alanine aminotransferase increased	Uncommon	Uncommon	Common
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			
Skin rash	Not known	Uncommon	Common
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>			
Muscle haemorrhage	Rare	Rare	Uncommon
<i>Renal and urinary disorders</i>			
Haematuria	Uncommon	Common	Common
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			
Abnormal vaginal haemorrhage, urogenital haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Common
<i>General disorders and administration site conditions</i>			
Application site bleeding	Not known	Uncommon	Uncommon
<i>Investigations</i>			
Occult blood positive	Not known	Uncommon	Uncommon
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>			
Contusion	Common	Common	Common
Post procedural haemorrhage (including post procedural haematoma, wound haemorrhage, vessel puncture site haematoma and catheter site haemorrhage) wound secretion, incision site haemorrhage (including incision site haematoma), operative haemorrhage	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Traumatic haemorrhage	Not known	Uncommon	Uncommon

* There were no occurrences of generalized pruritus in CV185057 (long term prevention of VTE)

† The term "Brain haemorrhage" encompasses all intracranial or intraspinal haemorrhages (ie., haemorrhagic stroke or putamen, cerebellar, intraventricular, or subdural haemorrhages).

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

2. לפני שימוש בתרופה

תגובות בין תרופתיות

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

- התרופות הבאות עלולות להגביר את ההשפעה של אליקוויס ולהעלות את הסיכוי לדימום לא רצוי:
 - תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בזיהום פטרייתי (כגון: קטוקונזול, איטרקונזול, ווריקונזול ופוסאקונזול)
 - תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בתסמונת כשל חיסוני נרכש (HIV/אייДС) (כגון: ריטונאביר),

- תרופות המשמשות לטיפול ביתר לחץ דם או בעיות לב (כגון: דילתיאזם)
- תרופות נוספות אשר משמשות להפחתת היווצרות קרישי דם (כגון אנוקספריין)
- תרופות נוגדות דלקת או משככות כאבים כגון:נאפרוקסן או אספירין.במיוחד אם הנך מעל גיל 75 ולוקח אספירין הנך בסיכון מוגבר לדימומים.
- תרופות נוגדות דיכאון ממשפחת מעכבים סלקטיביים של קליטה חוזרת של סרוטונין (SSRI) או מעכבים של קליטה חוזרת של סרוטונין נוראפינפריין (SNRI).
- התרופות הבאות עלולות להוריד את ריכוז אליקוויס בדם ועל כן עלולות להפחית מיעילותו: תרופות לטיפול בשחפת או זיהומים אחרים (כגון:ריפאמפין אנטיביוטיקה), תרופות לטיפול באפילפסיה או פרכוסים (כגון:פניטואין, פנוברביטל וקארבמזפין), היפריקום (St. John's Wort) צמח מרפא המשמש לטיפול בדיכאון.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באליקוויס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי, יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. תופעות הלוואי ושכיחותן יכולות להיות שונות בין ההתוויות השונות והן מפורטות בהמשך עבור כל התוויה. תופעת הלוואי השכיחה ביותר של אליקוויס היא דימום, אשר עלול להיות מסכן חיים ועל כן דורש פנייה מיידית לרופא.

תופעות לוואי האופייניות למתן אליקוויס בטיפול למניעת ארועים של פקקת ורידית בחולים מבוגרים לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הברך או הירך:

.....

תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את השכיחות מהמידע הקיים)

- דימום הכולל: דימום מוחי, דימום בעמוד השדרה, דימום בריאות או בגרון, דימום בפה, דימום בחלל הבטן או דימום לתוך המרווח מאחורי חלל הבטן, דימום מטחורים, בדיקות המראות דם בצואה או בשתן.
- פריחה בעור.

תופעות לוואי האופייניות למתן אליקוויס בטיפול למניעת שבץ ותסחיפים בחולים מבוגרים עם פרפור פרודוריים (שמקורו איננו במסתמי הלב) ולפחות גורם סיכון אחד נוסף.

תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע ב-1 מתוך 10 איש)

- דימום הכולל: דימום בעיניים, דימום בקיבה או במעי, דימום בפי הטבעת, דם בשתן, דימום מהאף, דימום מהחניכיים, חבלות ונפיחות.
- אנמיה המתבטאת בעייפות או חיוורון
- לחץ דם נמוך אשר עלול לגרום לתחושת עילפון או לדופק מואץ.
- בחילה (הרגשת חולי)
- בדיקות דם אשר יתכן ויראו עליה בגמא-גלוטאמיל טרנספראז (GGT)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עשויות להופיע ב-1 מתוך 100 איש)

- דימום הכולל: דימום מוחי, דימום בעמוד השדרה, דימום מהפה, שיעול דמי, דימום לתוך חלל הבטן, דימום מהנרתיק, דם בהיר/אדום בצואה, דימום בעקבות ניתוחים, כולל חבלות ונפיחות, הפרשת דם או נוזלים מהחתך או מקום ההזרקה, דימום מטחורים, בדיקות המראות דם בצואה או בשתן.
- ירידה במספר הטסיות בדם שלך (עלול להשפיע על הקרישתיות).
- שינויים בבדיקות דם אשר יתכן ויראו תוצאות תפקודי כבד חריגות, עליה באנזימי כבד, עלייה בבילירובין – תוצר פרוק של תאי דם אדומים המתבטא בהצהבת העור והעיניים.
- פריחה בעור.
- גרד
- תגובה אלרגית (רגישות יתר) אשר עלולה לגרום לנפיחות בפנים, בשפתיים, בפה, בלשון ו/או בגרון וקשיי נשימה. יש לפנות מייד לרופא אם אתה חווה אחד מתסמינים אלה.

תופעות לוואי נדירות (עלולות להופיע ב-1 מתוך 1000 איש)

דימום בריאות או בגרון, דימום לתוך המרווח שמאחורי חלל הבטן, דימום לתוך השריר.

תופעות הלוואי הבאות הינן ידועות אם הנך נוטל אליקוויס לטיפול או למניעת הישנות קרישי דם בוריד הרגליים או בכלי הדם בריאות

תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע ב-1 מתוך 10 איש)

- דימום הכולל: דימום מהאף, דימום מהחניכיים, דם בשתן חבלות ונפיחות, דימום בבטן, דימום במעי ודימום בפי הטבעת, דימום בפה, דימום מהנרתיק.
- אנמיה המתבטאת בעייפות או חיוורון
- ירידה במספר הטסיות בדם שלך (עלול להשפיע על הקרישתיות).
- בחילה (הרגשת חולי).
- פריחה בעור
- בדיקות דם אשר יתכן ויראו עליה בגמא-גלוטאמיל טרנספראז (GGT) או אלאנין אמינוטרנספראז (ALT).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עשויות להופיע ב-1 מתוך 100 איש)

- לחץ דם נמוך אשר עלול לגרום לתחושת עילפון או לדופק מואץ.
- דימום הכולל: דימום בעיניים, דימום בפה או שיעול דמי, דם אדום/בהיר בצואה, בדיקות המראות דם בצואה או בשתן, דימום בעקבות ניתוחים, כולל חבלות ונפיחות הפרשת דם או נוזלים מהחתך או מקום ההזרקה, דימום מטחורים, דימום לתוך השריר
- גרד
- תגובה אלרגית (רגישות יתר) אשר עלולה לגרום לנפיחות בפנים, בשפתיים, בפה, בלשון ו/או בגרון, קשיי נשימה. יש לפנות לרופא מייד אם אתה חווה אחד מתסמינים אלה.
- שינויים בבדיקות דם (אשר יתכן ויראו תוצאות תפקודי כבד חריגות, עליה באנזימי כבד, עלייה בבילירובין – תוצר פרוק של תאי דם אדומים המתבטא בהצהבת העור והעיניים)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את השכיחות מהמידע הקיים)
 דימום הכולל: דימום לתוך חלל הבטן או דימום לתוך המרווח שמאחורי חלל הבטן .

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלונים המעודכנים זמינים באתר משרד הבריאות.

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

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פייזר פרמצבטיקה ישראל בע"מ, שנקר 9, ת.ד. 12133 הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
 מרגריטה פולישצ'וק
 רוקחת ממונה