

חוברת מידע לרופא



תוכן עניינים

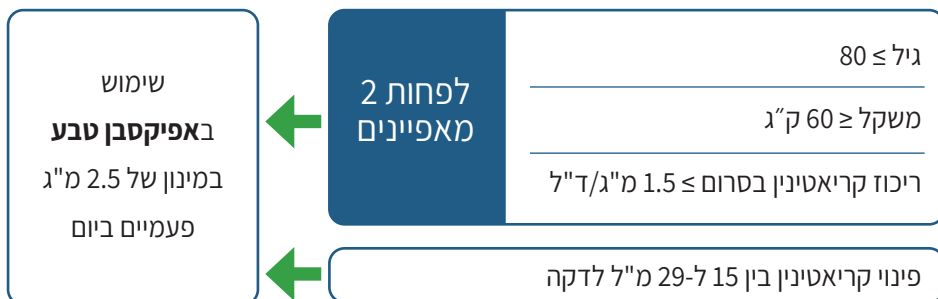
3	1. המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה	
4	1.1 מקרים בהם יש להפחית את מינון אפיקסבן טבע במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי	
4	1.2 שינויים במינון אפיקסבן טבע במטופלים קשישים	
5	1.3 שימוש באפיקסבן טבע במטופלים עם אי ספיקת כליות או פגיעה בתפקוד הכבד	
5	1.4 שימוש באפיקסבן טבע בנשים הרות/ מניקות	
6	1.5 הפסקת השימוש באפיקסבן טבע לפני פעולות כירורגיות אלקטיביות	
6	1.6 האם ניתן לשלב את השימוש ב אפיקסבן טבע עם שימוש באספירין ו/או קלופידוגרל?	
6	1.7 אינטראקציות בין תרופתיות עם אפיקסבן טבע	
7	1.8 ניטור הפעילות של אפיקסבן טבע	
7	1.9 מטופלים עם סרטן פעיל	
8	2. בטיחות הטיפול	
8	2.1 פרופיל תופעות הלוואי של אפיקסבן טבע	
8	2.2 הנחיות לניהול מנת יתר או דמם	
9	3. התוויות	
10	4. התוויות נגד	
11	5. מידע תרופתי	
11	5.1 פרמקוקינטיקה	
11	5.2 האם יש ליטול את התרופה לפני/ אחרי אוכל?	
11	5.3 זמן מחצית החיים של אפיקסבן טבע	
11	5.4 כמה מהר מגיע אפיקסבן טבע לריכוז השיא שלו?	
11	5.5 פינוי אפיקסבן טבע מהגוף	
11	5.6 התחלת השימוש עם אפיקסבן טבע במטופלים בוורפרין	
12	5.7 מעבר מאפיקסבן טבע לשימוש בוורפרין במידת הצורך	
12	5.8 ההתמדה בטיפול עם אפיקסבן טבע	
12	5.9 אינטראקציות בין תרופתיות עם אפיקסבן טבע	
12	5.10 שימוש ב אפיקסבן טבע בזמן Cardioversion	

1. המידע הבטיחותי החשוב ביותר לרושם התרופה

- הפסקה של הטיפול ב**אפיקסבן טבע** בהיעדר טיפול בנוגד קרישה אחר מעלה את הסיכון לאירוע תרומבואמבולי
- יש לנטר תפקוד כלייתי לפני תחילת הטיפול ב**אפיקסבן טבע** ובמהלכו (סעיף 1.3) במקרים מסויימים של ירידה בתפקוד הכלייתי יש צורך בהפחתת מינון
- השימוש ב**אפיקסבן טבע** אינו מומלץ למטופלים עם פינוי כלייתי נמוך מ 15 מ"ל/ דקה וכן למטופלים העוברים טיפולי דיאליזה
- תופעת הלוואי השכיחה ביותר של **אפיקסבן טבע** היא דימום, אשר עלול להיות במקרים מסויימים מסכן חיים ואף קטלני, ולכן דורש פניה מיידית לרופא
- במקרים של דימום יש להפסיק טיפול. במקרים של דימום משמעותי, יש להפנות את המטופל לחדר מיון (סעיף 2.2)
- שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה **אפיקסבן טבע**, יחד עם מעכבי טסיות, SSRI/SNRI (selective serotonin reuptake inhibitor/ serotonin norepinephrine reuptake inhibitor), 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 אפיקסבן טבע במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי¹

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



1.2 שנויים במינון אפיקסבן טבע 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 באפיקסבן טבע במטופלים עם אי-ספיקת כליות או פגיעה בתפקודי כבד¹

המלצות רישום	שינויים בתפקודי כליות
לא נדרשת התאמת מינון אלא במניעת שבץ בפרפור פרוזדורים לא מסתמי במקרים בהם המטופל 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 פרוזדורים 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)
לטיפול 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 באפיקסבן טבע
אין צורך בהתאמת מינון. השימוש הינו תוך הפעלת שיקול דעת זהיר	פגיעה קלה או בינונית בתפקודי כבד (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 באפיקסבן טבע בנשים הרות/ מניקות¹

נשים הרות: אין נתונים בנוגע לשימוש באפיקסבן טבע בנשים הרות. מחקרים בבעלי חיים אינם מספקים הוכחות ישירות או עקיפות בנוגע לפגיעה במערכת הרבייה. השימוש באפיקסבן טבע אינו מומלץ במהלך היריון.

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

1.5 הפסקת השימוש באפיקסבן טבע 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 אמצעי זהירות ולקחת בחשבון את הסיכון לדמם. יש לשקול את דחיפות הניתוח לעומת הסיכון לדמם.

1.6 האם ניתן לשלב את השימוש באפיקסבן טבע עם שימוש באספירין או/קלופידוגרל^{1,2}?

שימוש בתרופות המעכבות את מערכת הקרישה, ובכלל זה **אפיקסבן טבע**, יחד עם מעכבי טסיות דוגמת אספירין וקלופידוגרל, מעלה את הסיכון לאירועי דמם. השימוש בשילוב עם אספירין הינו תוך הפעלת שיקול דעת זהיר. השימוש בשילוב קלופידוגרל או אספירין וקלופידוגרל אינו מומלץ.¹

במחקר קליני על מטופלים עם פרפור פרוזדורים, שימוש יחד עם אספירין הגדיל את הסיכון לדימומים מג'וריים על אפיקסבן 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 אפיקסבן טבע¹

השימוש ב**אפיקסבן טבע** 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 לאפיקסבן טבע:

St. John's Wort, 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 אפיקסבן טבע 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 בחוזה את פעילות החלבונים CYP3A4 ו-P-gp, מעלות את החשיפה לאפיקסבן טבע

- אזולים אנטי פטרייתיים (כדוגמת voriconazole, itraconazole, ketoconazole 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, clopidogrel, dextran, dipyridamole)

1.8 ניטור הפעילות של אפיקסבן טבע¹

השימוש באפיקסבן טבע אינו מחייב מעקב מעבדתי באופן שגרתי. 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 המאשר ע"י משרד הבריאות הישראלי.

1.9 מטופלים עם סרטן פעיל¹

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

2. בטיחות הטיפול

2.1 פרופיל תופעות הלוואי של אפיקסבן טבע^{1,2}

בטיחות השימוש באפיקסבן הוערכה באוכלוסיה של יותר מ-21,000 נבדקים, כאשר מתוכם יותר מ-11,000 מטופלים השתתפו במחקרי האינדיקציה לפרפור פרוזדורים שאינו על רקע מסתמי.

במחקר, ARISTOTLE שכיחות הדימומים המג'וריים התוך מוחיים עם אפיקסבן 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 אפיקסבן היתה 0.76% לשנה (בדומה לשכיחות 0.86% עבור וורפרין).

אפיקסבן לא העלה את שכיחות הדימומים במערכת העיכול ביחד לוורפרין.

השכיחות של דימומים תוך-עיניים מג'וריים הייתה 0.18% עם אפיקסבן.

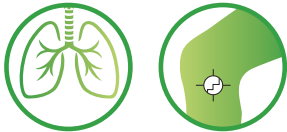
סה"כ השכיחות שכוללת של תופעות הלוואי הקשורות בדימומים במהלך הטיפול באפיקסבן, במחקר NVAf, הייתה 24.3%. תופעות אלו כללו בין היתר: אפיסטקסיס, חבלות שטחיות של העור, המטוריה, המטומות, דימומים בעיניים ודימומים ממערכת העיכול.

2.2 הנחיות להתנהלות במצבים של נטילת מנת יתר או סיבוכי דמם¹

- הפסקת הטיפול באופן מיידי
 - איתור מקור הדמם
 - יש לשקול שימוש בעירוי פלסמה טרייה קפואה (FFP) או surgical hemostasis
 - במקרים של מנת יתר או דמם מתן של פחם פעיל עשוי להיות יעיל
- במקרה של דמם מסכן חיים, שלא ניתן לשליטה באמצעים הנ"ל, יש לשקול מתן PCC (prothrombin complex concentrate) או פקטור קרישה VIIa רקומביננטי.

3. התוויות

התחלת שימוש באפיקסבן טבע על פיה אינדיקציות השונות¹:

המינון המומלץ: 5 מ"ג פעמיים ביום. הפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום, נדרשת במקרים הבאים: • כאשר יש למטופל לפחות 2 מתוך 3 קריטריוני ABC הבאים: • Age ≥ 80 years • Body weight ≤ 60 • Creatinine level in the serum $\geq 1.5\text{mg/dl}$ או פינוי קריאטינין 15-29 מ"ל/דקה	 SPAF למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי במטופלים עם פרפור פרוזדורים לא מסתמי (NVAF)
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^{**}	 טיפול בקרישי דם בווריד הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)
המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום בטיפול המשכי לאחר השלמת 6 חודשי טיפול באפיקסבן טבע 5 מ"ג פעמיים ביום או בנוגד קרישה אחר[§]	 למניעת הישנות קרישי דם בווריד הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)
המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 32-38 ימים המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 10-14 ימים	 למניעת אירועים של פקקת ורידית: לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הירך לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הברך

*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. התוויות נגד

התוויות נגד לשימוש באפיקסבן טבע¹

- 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 מג'ורי 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 במוח או בעמוד השדרה
- ניתוח מוח, ניתוח עמוד שדרה או ניתוח עיניים אשר אירע לאחרונה
- שימוש במקביל לתרופות נוגדות קרישה אחרות: הפרין ונגזרותיו, וורפרין, דביגטרן, ריברוקסבן וכו'. פרט למקרים ספציפיים של החלפה בין נוגדי הקרישה (מטיפול באפיקסבן טבע לוורפרין) או במידה ומותקן צנתר תוך ורידי או עורקי לצורך שמירה על פתח צנתר וריד/עורק מרכזי פתוח

5. מידע תרופתי

5.1 פרמקוקינטיקה¹

לתרופה **אפיקסבן טבע** 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 מהמעי 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 אפיקסבן טבע¹

זמן מחצית החיים של התרופה הוא כ- 12 שעות.

5.4 כמה מהר מגיע אפיקסבן טבע לריכוז השיא שלו?¹

אפיקסבן טבע מגיע לריכוז מקסימאלי (Cmax) 3 עד 4 שעות לאחר נטילת הטבליה.

5.5 פינוי אפיקסבן טבע מהגוף¹

רק כ- 27% מהתרופה מפונים בכליות. שאר התרופה מתפנה בצואה בצורתה המקורית או לאחר פירוק למטבוליטים בלתי פעילים בכבד.

במקרים מסויימים 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 אפיקסבן טבע במטופלים בוורפרין¹

יש להפסיק שימוש בוורפרין ולעקוב אחרי ערך ה INR
את השימוש באפיקסבן טבע יש להחיל רק לאחר ירידת ערך ה- INR מתחת ל- 2

5.7 מעבר מאפיקסבן טבע לשימוש בוורפרין במידת הצורך¹

כאשר מחליפים טיפול מאפיקסבן טבע לוורפרין, יש להמשיך לקחת אפיקסבן טבע לפחות יומיים ביחד עם וורפרין. לאחר יומיים, יש לבצע בדיקת INR לפני נטילת המנה הבאה של אפיקסבן טבע. יש להמשיך במתן טיפול באפיקסבן טבע ובוורפרין עד קבלת $INR \geq 2$.

5.8 ההתמדה בטיפול עם אפיקסבן טבע¹

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 אפיקסבן טבע¹

השימוש באפיקסבן טבע 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 באפיקסבן טבע בזמן Cardioversion¹

מטופלים יכולים להמשיך את הטיפול באפיקסבן טבע בזמן היפוך חשמלי. עליך לתת את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל שלך. עליך להדריך את המטופל לשאת עמו תמיד את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל ולהציג אותו בעת ביקור אצל גורם רפואי. עליך להדריך את המטופל 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 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 גם לדווח לבעל הרישום, טבע ישראל בע"מ דרך: safety.israel@teva.co.il

הנוסח הינו בלשון זכר מטעמי נוחות בלבד. הכרטיס מיועד לנשים וגברים כאחד. כרטיס זה אושר בהתאם להוראות משרד הבריאות במרץ 2023.