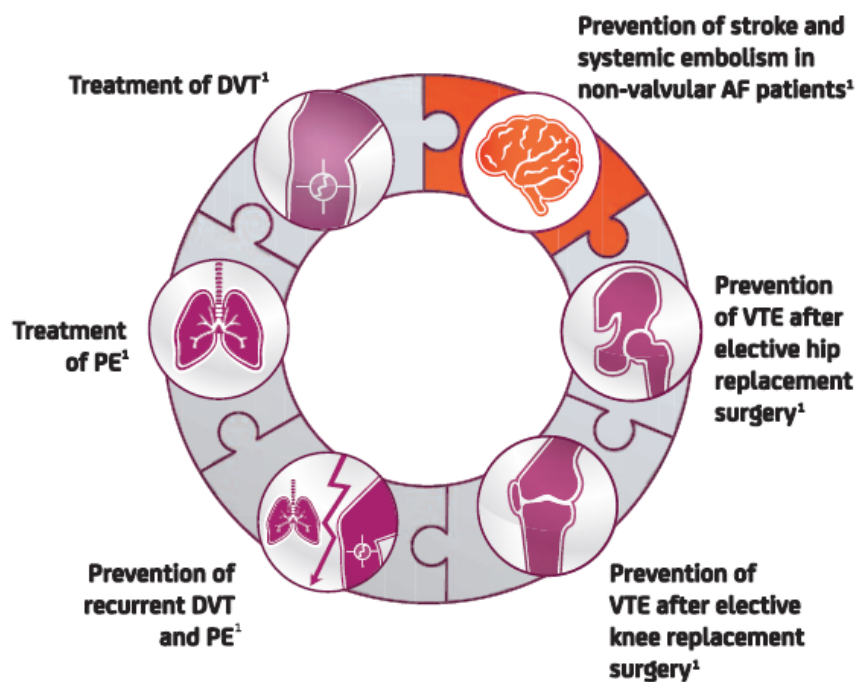


Eliquis[®] apixaban

כל מה שחשוב לדעת



תוכן העניינים

3	מדריך לרופא
3	כרטיס מידע בטיחותי למטופל
4	קביעת מינון למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שמקורו איננו במסתמי הלב (NVAf), ולפחות גורם סיכון אחד, כגון: שבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA) קודם; גיל 75 שנים ומעלה; יתר לחץ דם; סוכרת; אי ספיקת לב סימפטומטית (דרגת NYHA II ומעלה) ¹
4	מינון מומלץ
4	הפחתת המינון
5	מנה שהוחמצה
5	מטופלים עם פגיעה כליתית
6	מטופלים עם פגיעה כבדית
6	מטופלים שעוברים היפוך חשמלי
7	קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE), ולמניעת הישנות של DVT ו-PE במבוגרים ¹
7	מינונים מומלצים
8	מנה שהוחמצה
8	מטופלים עם פגיעה כליתית
8	מטופלים עם פגיעה כבדית
8	מטופלים הסובלים מתסחיף ריאתי ולא יציבים המודינמית או מטופלים הזקוקים להמסת קריש דם (תרומבוליזה) או לניתוח הסרת תסחיף ריאתי (אמבולקטומיה)
8	מטופלים עם סרטן פעיל
9	קביעת מינון למניעת אירועים של פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בקרב מטופלים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק הברך או הירך ¹
9	מינונים מומלצים
9	מנה שהוחמצה
10	מטופלים עם פגיעה כליתית
10	מטופלים עם פגיעה כבדית
11	החלפה לטיפול עם אליקוויס® או מטיפול באליקוויס® לטיפול אחר ¹
12	אוכלוסיות העוללות להימצא בסיכון מוגבר לדימום ¹
15	ניתוחים והליכים פולשניים ^{1,2}
15	הפסקה זמנית ¹
16	הרדמה או ניקור שדרתיים/אפידורליים ¹
17	טיפול במינון יתר ובדימום ¹
18	שימוש בבדיקות קרישה ¹
19	מקורות
19	דיווח תופעות לוואי

מדריך לרופא

החומר העיוני מובא כאן כדי למזער ככל הניתן את הסיכון לדימום הכרוך בשימוש באליקוויס[®], וכדי להנחות את אנשי מקצועות הבריאות בניהול סיכון זה. מדריך זה אינו מהווה תחליף לעלון לרופא של אלקוויס[®]. למידע המלא על רישום התרופה, נא לעיין בעלון לרופא העדכני המופיע באתר משרד הבריאות.

כרטיס מידע בטיחותי למטופל

חובה לספק לכל מטופל שמקבל מרשם לאליקוויס[®] כרטיס מידע בטיחותי למטופל. יש להסביר למטופל את החשיבות ואת ההשלכות של טיפול נוגד קרישה.

על נותן המרשם לשוחח עם המטופלים או המטפלים שלהם במיוחד על החשיבות של היענות לטיפול, הסימנים והתסמינים של דימום, ובאילו מקרים יש לפנות לטיפול של גורם רפואי.

כרטיס המידע הבטיחותי למטופל מספק מידע לאנשי מקצועות הבריאות על הטיפול נוגד הקרישה, ומכיל פרטי קשר חשובים למקרי חירום.

יש להנחות מטופלים או את המטפלים שלהם לשאת את כרטיס המידע הבטיחותי למטופל בכל עת ולהציג אותו לכל גורם רפואי המעורב בטיפולם. כמו כן, יש להזכיר להם שאם הם נזקקים לניתוח או להליך פולשני, עליהם ליידע גורמים רפואיים המעורבים בטיפולם שהם נוטלים אלקוויס[®].

קביעת מינון למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם פרפור פרוזדורים שמקורו איננו במסתמי הלב (NVAF), ולפחות גורם סיכון אחד, כגון: שבץ או אירוע איסכמי חולף (TIA) קודם; גיל 75 שנים ומעלה; יתר לחץ דם; סוכרת; אי ספיקת לב סימפטומטית (דרגת II NYHA ומעלה)¹

מינון מומלץ

המינון המומלץ של אליקוויס® הוא 5 מ"ג פעמיים ביום בנטילה דרך הפה עם מים ועם או בלי מזון. יש להמשיך את הטיפול לטווח הארוך (איור 1).

איור 1



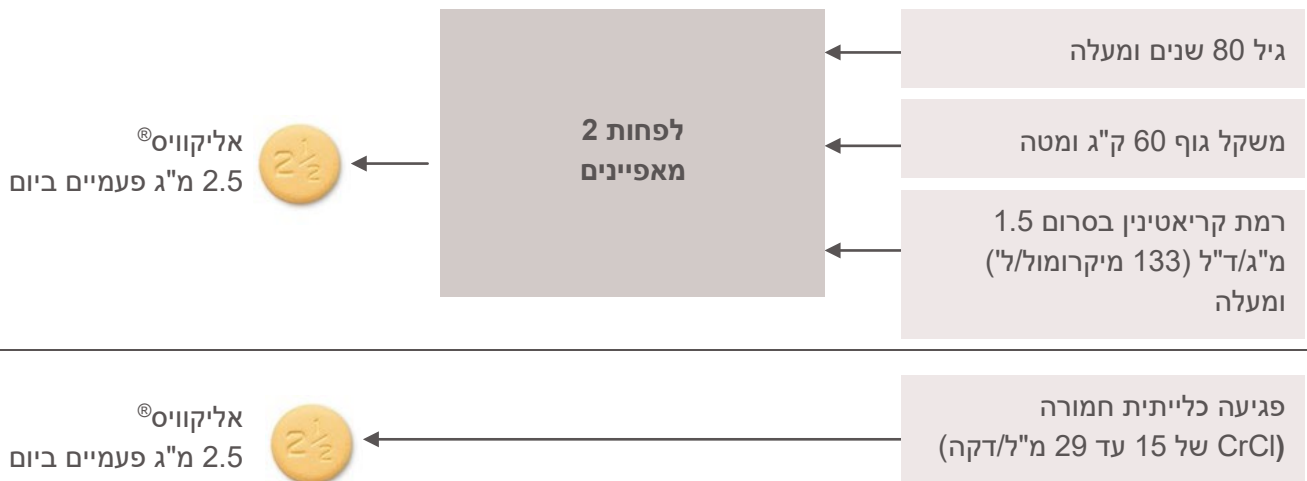
עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אליקוויס® וליצור תרחיף במים, במים עם 5% גלוקוז (G5W) או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מיד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אליקוויס® וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מיידי דרך צינור הזנה אפי-קיבתי (זונדה). טבליות אליקוויס® מרוסקות הנן יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות.

הפחתת המינון

המינון המומלץ של אליקוויס® הוא 2.5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום בקרב מטופלים עם NVAF ולפחות שניים מהמאפיינים הבאים: גיל 80 שנים ומעלה, משקל גוף 60 ק"ג ומטה או רמת קריאטינין בסרום של 1.5 מ"ג/דצ"ל (133 מיקרומול/ל) ומעלה (איור 2).

למניעת שבץ ותסחיפים סיסטמיים בקרב מטופלים מבוגרים עם NVAF ופגיעה כלייתית חמורה (פינוי קריאטינין [CrCl] של 15 עד 29 מ"ל/דקה), יש לתת את המינון הנמוך של אליקוויס® 2.5 מ"ג פעמיים ביום (איור 2).

קריטריונים למינון של אליקוויס® 2.5 מ"ג פעמיים ביום



מנה שהוחמצה

יש ליטול מנה שהוחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי-ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	הפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	5 מ"ג פעמיים ביום. אין צורך בהתאמת מינון, אלא אם המטופל עומד בקריטריונים להפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום על בסיס הגיל, משקל הגוף ו/או רמת הקריאטינין בסרום (עיין בסעיף "הפחתת המינון")

פגיעה כבדית

מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ

פגיעה כבדית קלה או מתונה [צ'יילד-פיו (Child Pugh) דרגה A או B] יש לנקוט משנה זהירות אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת הטיפול עם אליקוויס[®], יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עליה ברמות אנזימי הכבד אלנין אמינוטרנספראז (ALT)/אספרטט אמינוטרנספראז (AST) מעל פי 2 מהגבול העליון של הנורמה (ULN) או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה- ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באליקוויס[®] בקרב אוכלוסיה זו.

מטופלים שעוברים צריבה בצנתור

ניתן להמשיך טיפול באליקוויס[®] במטופלים שעוברים צריבה בצנתור עקב פרפור פרודורים.

מטופלים שעוברים היפוך חשמלי

ניתן להתחיל טיפול עם אליקוויס[®] או להמשיך בטיפול בקרב מטופלים עם NVAf שעשויים להזדקק להיפוך חשמלי.

עבור מטופלים שלא טופלו קודם בנוגדי קרישה, יש לשקול שימוש באמצעים הדמתיים [למשל, אקו לב (אקוקרדיוגרפיה) דרך הוושט (TEE) או סריקת טומוגרפיה ממוחשבת (CT)] כדי לשלול קריש דם בעליה השמאלית לפני היפוך חשמלי, בהתאם לקווי המנחה הרפואיים המקובלים. עבור מטופלים אצלם זוהה בעבר קריש דם תוך-לבבי, יש לפעול על פי קווי המנחה הרפואיים המקובלים בטרם ביצעו היפוך חשמלי.

מצב המטופל	האם המטופל מתאים להפחתת מינון?	משטר מינון
התחלת הטיפול באמצעות אליקוויס [®]	לא	5 מ"ג פעמיים ביום למשך 2.5 ימים לפחות (5 מנות בודדות) לפני ההיפוך החשמלי
	כן	2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 2.5 ימים לפחות (5 מנות בודדות) לפני ההיפוך החשמלי
אין מספיק זמן לפני ההיפוך החשמלי* כדי לאפשר את השלמת המשטר הצפוי של 5 מנות בודדות של אליקוויס [®] פעמיים ביום במשך 2.5 ימים	לא	מנת העמסה של 10 מ"ג, שעתיים לפחות לפני ההיפוך החשמלי, ולאחר מכן 5 מ"ג פעמיים ביום
	כן	מנת העמסה של 5 מ"ג, שעתיים לפחות לפני ההיפוך החשמלי, ולאחר מכן 2.5 מ"ג פעמיים ביום

* על הרופאים לשקול בדיקה לאיתור קריש דם חדרי לפני ההיפוך החשמלי.

עבור כל מטופל שעובר היפוך חשמלי, יש לנסות לאמת לפני ההיפוך כי המטופל נטל אליקוויס[®] בהתאם להנחיות. בעת קבלת החלטות בנוגע להתחלת הטיפול ומשכו, יש לקחת בחשבון את ההמלצות הרשמיות של קווי המנחה המקובלים לטיפול נוגד קרישה בקרב מטופלים שעוברים היפוך חשמלי.

קביעת מינון לטיפול בפקקת ורידים עמוקים (DVT) ותסחיף ריאתי (PE), ולמניעת הישנות של DVT ו-PE במבוגרים¹

מינונים מומלצים

המינון המומלץ של אליקוויס® לטיפול ב-DVT חריף ולטיפול ב-PE הוא 10 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום למשך 7 הימים הראשונים, ולאחר מכן 5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום, עם מים ועם או בלי מזון.

על פי קווי המנחה הרפואיים הקיימים, משך טיפול קצר (3 חודשים לפחות) צריך להתבסס על גורמי סיכון חולפים (למשל ניתוח לאחרונה, חבלה או חוסר ניידות).

המינון המומלץ של אליקוויס® למניעת הישנות של DVT או PE הוא 2.5 מ"ג דרך הפה פעמיים ביום עם מים ועם או בלי מזון.

כאשר קיימת התוויה למניעת הישנות של DVT או PE, יש להתחיל את המינון של 2.5 מ"ג פעמיים ביום לאחר השלמת 6 חודשים של טיפול באמצעות אליקוויס® 5 מ"ג פעמיים ביום או באמצעות נוגד קרישה אחר, כפי שמצוין באיור 3.

איור 3

מינון יומי	לילה 🌙	בוקר ☀️	לוח זמני הנטילה
טיפול ב-DVT חריף או PE (3 חודשים לפחות):			
20 מ"ג			
	אליקוויס® 5 מ"ג	אליקוויס® 5 מ"ג	אליקוויס® 5 מ"ג
10 מ"ג			
	אליקוויס® 5 מ"ג	אליקוויס® 5 מ"ג	
מניעת הישנות של DVT ו/או PE לאחר השלמת 6 חודשים של טיפול נוגד קרישה:			
5 מ"ג			
	אליקוויס® 2.5 מ"ג	אליקוויס® 2.5 מ"ג	

יש להתאים באופן אישי את משך הטיפול הכולל לאחר בחינה קפדנית של התועלת מהטיפול לעומת הסיכון לדימום.

עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אליקוויס® וליצור תרחיף במים, ב-G5W או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מיד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אליקוויס® וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מידי דרך זונדה. טבליות אליקוויס® מרוסקות הן יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות.

יש ליטול מנה שהוחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי-ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	יש לנקוט משנה זהירות
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	אין צורך בהתאמת מינון

מטופלים עם פגיעה כבדית

פגיעה כבדית	
מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה [צ'יילד-פיו (Child Pugh) דרגה A או B]	יש לנקוט משנה זהירות אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת הטיפול עם אליקוויס[®], יש לבדוק תפקודי כבד מטופלים עם עליה ברמות אנזימי הכבד ALT/AST מעל פי 2 מה-ULN או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באליקוויס[®] בקרב אוכלוסיה זו.

מטופלים הסובלים מתסחיף ריאתי ולא יציבים המודינמית או מטופלים הזקוקים להמסת קריש דם (תרומבוליזה) או לניתוח הסרת תסחיף ריאתי (אמבולקטומיה)

אליקוויס[®] אינה מומלצת כתחליף עבור הפריין בקרב מטופלים עם PE שאינם יציבים המודינמית או שעשויים לעבור המסת קריש דם או ניתוח להסרת תסחיף ריאתי, משום שהבטיחות והיעילות של אליקוויס[®] לא הוכחה במצבים קליניים אלו.

מטופלים עם סרטן פעיל

מטופלים עם סרטן פעיל עשויים להימצא בסיכון גבוה הן לפקקת ורידים תסחיפית והן לאירועי דימום.

כאשר נשקל שימוש באליקוויס[®] לטיפול ב-DVT או ב-PE בקרב חולי סרטן, יש לבחון בקפדנות את התועלות כנגד הסיכונים.

קביעת מינון למניעת אירועים של פקקת ורידים תסחיפית (VTE) בקרוב מטופלים מבוגרים העוברים ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק הברך או הירך¹

מינונים מומלצים

המינון המומלץ של אליקוויס® הוא 2.5 מ"ג פעמיים ביום בנטילה דרך הפה עם מים ועם או בלי מזון. יש ליטול את המנה ההתחלתית 12 עד 24 שעות לאחר הניתוח.

בעת קבלת ההחלטה על מועד מתן הטיפול בתוך חלון זמנים זה, הרופאים יכולים לשקול את היתרונות האפשריים של טיפול נוגד קרישה בשלב מוקדם יותר למניעת VTE, כמו גם את הסיכון לדימום בתר-ניתוחי.

בקרוב מטופלים שעוברים ניתוח להחלפת מפרק הירך, משך הטיפול המומלץ הוא 32 עד 38 ימים.

בקרוב מטופלים שעוברים ניתוח להחלפת מפרק הברך, משך הטיפול המומלץ הוא 10 עד 14 ימים.

עבור מטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות שלמות, ניתן לרסק טבליות של אליקוויס® וליצור תרחיף במים, ב-G5W או במיץ תפוחים, או לערבב עם רסק תפוחים, וליטול מיד דרך הפה. לחלופין, ניתן לרסק טבליות של אליקוויס® וליצור תרחיף ב-60 מ"ל מים או G5W למתן מידי דרך זונדה. טבליות אליקוויס® מרוסקות הנן יציבות במים, ב-G5W, במיץ תפוחים וברסק תפוחים למשך עד 4 שעות.

מנה שהוחמצה

יש ליטול מנה שהוחמצה בהקדם האפשרי באותו היום ולחדש את מתן התרופה פעמיים ביום. אין להכפיל את המינון כדי לפצות על המנה שנשכחה.

מטופלים עם פגיעה כלייתית

פגיעה כלייתית	
דיאליזה	לא מומלץ
אי-ספיקת כליות (CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה)	לא מומלץ
פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה)	יש לנקוט משנה זהירות
פגיעה כלייתית קלה (CrCl של 51 עד 80 מ"ל/דקה) או מתונה (CrCl של 30 עד 50 מ"ל/דקה)	אין צורך בהתאמת מינון

מטופלים עם פגיעה כבדית

פגיעה כבדית	
מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום	התוויית נגד
פגיעה כבדית חמורה	לא מומלץ
פגיעה כבדית קלה או מתונה [צ'יילד-פיו (Child Pugh) דרגה A או B]	יש לנקוט משנה זהירות אין צורך בהתאמת מינון

בטרם התחלת הטיפול עם אליקוויס[®], יש לבדוק תפקודי כבד. מטופלים עם עליה ברמות אנזימי הכבד ALT/AST מעל פי 2 מה-ULN או עם רמת בילירובין כולל גבוהה פי 1.5 ומעלה מה-ULN לא נכללו במחקרים קליניים. לכן, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באליקוויס[®] בקרב אוכלוסיה זו.

החלפה לטיפול עם אליקוויס® או מטיפול באליקוויס® לטיפול אחר¹

ניתן להחליף את הטיפול מנוגדי קרישה תוך-ורידיים לאליקוויס® (ולהפך) במועד המנה המתוכננת הבאה.

אין לתת תכשירים אלו במקביל.

החלפת טיפול מאנטגוניסט של ויטמין K (VKA) לאליקוויס®

בעת העברת מטופלים מ-VKA לאליקוויס®, יש להפסיק את הטיפול עם וורפרין או עם VKA אחר ולהתחיל את הטיפול עם אליקוויס® כאשר היחס הבינלאומי המתוקנן (INR) נמוך מ-2.0 (איור 4).

איור 4



* עיין במינונים המומלצים לפי ההתוויה

החלפת טיפול מאליקוויס® ל-VKA

בעת העברת מטופלים מאליקוויס® ל-VKA, יש להמשיך לתת אליקוויס® במשך יומיים לפחות לאחר תחילת הטיפול עם VKA. לאחר מתן במקביל של אליקוויס® יחד עם VKA במשך יומיים, יש לבדוק את ה-INR לפני המנה המתוכננת הבאה של אליקוויס®. יש להמשיך לתת אליקוויס® ו-VKA במקביל עד שה-INR מגיע ל-2.0 לפחות.

אוכלוסיות העלולות להימצא בסיכון מוגבר לדימום¹

מספר תת-קבוצות של מטופלים נמצאות בסיכון מוגבר לדימום. יש לנטר מטופלים אלה בקפידה במטרה לאתר סימנים ותסמינים של סיבוכי דימום. יש לנקוט משנה זהירות בשימוש באליקוויס® במצבים עם סיכון מוגבר לדימום. אם מתרחש דימום חמור, יש להפסיק ליטול אלקוויס®.

נגע או מצב שנחשב כגורם סיכון לדימום משמעותי

כולל:

- דימום פעיל ומשמעותי קלינית
- מחלת כבד הקשורה בהפרעה בקרישת הדם ובסיכון משמעותי קלינית לדימום
- כיב במערכת העיכול, כעת או לאחרונה
- נוכחות של גידולים ממאירים בסיכון גבוה לדימום
- פגיעה לאחרונה במוח או בעמוד השדרה
- ניתוח לאחרונה במוח, בעמוד השדרה או בעיניים
- דימום תוך-גולגולתי לאחרונה
- הימצאות או חשד להימצאות דליות בוושט, מומים עורקיים-ורידיים, מפרצות בכלי הדם או חריגות משמעותיות בכלי דם תוך-שדרתיים או תוך-מוחיים

תגובות עם תכשירים אחרים המשפיעים על עצירת דימומים

נוגדי קרישה

- הפרין (UFH), תכשירי הפרין במשקל מולקולרי נמוך (למשל, אנוקספרין, דלטפרין), נגזרות של הפרין (למשל, פונדפרינוקס)
- נוגדי קרישה פומיים (למשל, וורפרין, ריברוקסבן, דביגטרן)

עקב סיכון מוגבר לדימום, ישנה התווית נגד לטיפול במקביל באמצעות אלקוויס® יחד עם כל תרופה נוגדת קרישה אחרת, למעט בנסיבות הספציפיות הבאות: החלפת טיפול נוגד קרישה; או כאשר UFH ניתן במינונים הנדרשים לשמירה על צנתר מרכזי ורידי או עורקי פתוח; או כאשר UFH ניתן במהלך צריבה בצנתור לטיפול בפרפור פרודדורים

שימוש במקביל באליקוויס® ובנוגדי טסיות מגביר את הסיכון לדימום יש לנקוט משנה זהירות בעת מתן במקביל של אליקוויס® יחד עם מעכבי קליטה חוזרת סלקטיבים של סרוטונין (SSRIs)/מעכבי קליטה חוזרת של סרוטונין ונוראפינפרין (SNRIs) ו/או נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs). במטופלים עם פרפור פרודורים ובמצבים בהם נדרש טיפול נוגד טסיות יחיד או משולב (מעכבי ASA/P2Y12), יש לבצע הערכה זהירה של התועלת הפוטנציאלית לעומת הסיכונים האפשריים לפני שילוב טיפול זה עם אליקוויס®. קיים ניסיון מוגבל בלבד של מתן במקביל יחד עם מעכבים אחרים של התלכדות טסיות (כגון אנטגוניסטים לקולטן GPIIb/IIIa, דיפירידמול, דקסטרן [dextran] או סולפינפירזון [sulfapyrazone]) או תרופות ממיסות קרישי דם (תרומבוליטיות). מאחר שתורפות מסוג זה מגבירות את הסיכון לדימום, לא מומלץ לתת במקביל תכשירים אלה לצד אליקוויס®

גורמים שעלולים להגביר את החשיפה לאליקוויס®/להגביר את הרמות של אליקוויס® בפלזמה

פגיעה כלייתית

- ראה הסעיפים על אודות מטופלים עם פגיעה כלייתית תחת המינונים המומלצים עבור כל התוויה בנפרד
- לא מומלץ לשימוש במטופלים עם CrCl נמוך מ-15 מ"ל/דקה או במטופלים שעוברים דיאליזה
 - אין צורך בהתאמת מינון עבור מטופלים עם פגיעה כלייתית קלה או מתונה

מטופלים עם NVAF

- על מטופלים עם פגיעה כלייתית חמורה (CrCl של 15 עד 29 מ"ל/דקה) לקבל את המינון הנמוך של אליקוויס® 2.5 מ"ג פעמיים ביום
- על מטופלים עם רמת קריאטינין בסרום של 1.5 מ"ג/דצ"ל (133 מיקרומול/ל) ומעלה, בגיל 80 ומעלה או במשקל גוף 60 ק"ג ומטה, לקבל את המינון הנמוך של אליקוויס® 2.5 מ"ג פעמיים ביום
- אין צורך בהתאמת מינון

קשישים

מטופלים עם NVAF

- אין צורך בהתאמת מינון, מלבד במקרה של שילוב עם גורמים נוספים
- אין צורך בהתאמת מינון

מבוגרים במשקל גוף של 60 ק"ג ומטה

מטופלים עם NVAF

- אין צורך בהתאמת מינון, מלבד במקרה של שילוב עם גורמים נוספים

שימוש במקביל יחד עם מעכבים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp

- אליקוויס® אינה מומלצת בקרב מטופלים שמקבלים במקביל טיפול סיסטמי, לדוגמה עם תרופות אנטי-פטרייתיות ממשפחת האזולים (למשל קטוקונזול, איטראקונזול, ווריקונזול ופוסקונזול) ועם מעכבי פרוטאז HIV (למשל, ריטונביר)
- לא נדרשת התאמת מינון של אליקוויס® בעת מתן במקביל, לדוגמה, של אמיודרון, קלריתרומיצין, דילטיאזם, פלוקונזול, נפרוקסן, קינידין ו-ורפמיל
- למרות היותו מעכב של P-gp ומעכב חזק של CYP3A4, על-פי הנתונים הפרמקוקינטיים הידועים, אין צורך בהתאמת מינון בעת מתן מקביל עם קלריתרומיצין

שימוש במקביל יחד עם תרופות שאינן נחשבות כמעכבים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp

גורמים שעלולים להפחית את החשיפה לאליקוויס®/להפחית את הרמות של אליקוויס® בפלזמה

שימוש במקביל יחד עם משפיעים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp

- שימוש באליקוויס® במקביל למשפיעים חזקים של CYP3A4 וגם P-gp (למשל, ריפמפיצין, פניטואין, קרבמזפין, פנוברביטל והיפריקום [St. John's wort]) עלול להוביל להפחתה של כ-50% בחשיפה לאליקוויס®. ויש לנקוט משנה זהירות במקרים כאלה

טיפול ב-DVT או ב-PE

- אליקוויס® אינה מומלצת

ניתוחים והליכים פולשניים^{1,2}

יש להפסיק את הטיפול באמצעות אליקוויס® לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי (למעט היפוך חשמלי או צריבה בצנתור) עם סיכון לדימום (ראה הטבלה להלן).

אם לא ניתן לדחות ניתוחים או הליכים פולשניים, יש לנקוט בזהירות הראויה ולקחת בחשבון את הסיכון המוגבר לדימום. יש לשקול את הסיכון לדימום כנגד דחיפות ההתערבות.

במקרה שמטופל שמקבל אליקוויס® נזקק להליך אלקטיבי, כגון ניתוח או הליך פולשני הכרוך בסיכון מוגבר לדימום, יש להפסיק את השימוש באליקוויס® למשך פרק זמן מספק לפני ההליך לשם הפחתת הסיכון לדימום הקשור לטיפול נוגד קרישה. זמן מחצית החיים של אליקוויס® הוא כ-12 שעות. אליקוויס® הינה מעכב הפיך של פקטור Xa, לכן הפעילות נוגדת הקרישה שלה אמורה לשכון תוך 24 עד 48 שעות לאחר המנה האחרונה.

הפסקת השימוש באליקוויס® לפני ניתוח/הליך פולשני אלקטיבי

24 שעות לפחות לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי

סיכון נמוך לדימום (לרבות התערבויות שהדימום הכרוך בהן, אם יתרחש, יהיה מזערי, במיקום לא קריטי ו/או ניתן לשליטה בקלות)

48 שעות לפחות לפני ניתוח או הליך פולשני אלקטיבי

סיכון בינוני או גבוה לדימום (לרבות התערבויות שלא ניתן לשלול את הסבירות לדימום משמעותי קליני הכרוך בהן, או שהסיכון לדימום הכרוך בהן בלתי מתקבל על הדעת)

הפסקה זמנית¹

הפסקת נוגדי קרישה, לרבות אליקוויס®, בגין דימום פעיל, ניתוחים אלקטיביים או הליכים פולשניים מעמידה את המטופלים בסיכון גבוה לפקקת. יש להימנע מהפוגות בטיפול, ואם יש צורך להפסיק באופן זמני את הטיפול נוגד הקרישה באמצעות אליקוויס® מכל סיבה שהיא, יש לחדש את הטיפול בהקדם האפשרי אם המצב הקליני מאפשר זאת ואם המטופל נמצא שוב במצב יציב (הומאוסטאזיס).

הרדמה או ניקור ספינלי/אפידורלי¹

בעת ביצוע הרדמה נורואקסיאלית (הרדמה ספינלית/אפידורלית) או ניקור ספינלי/אפידורלי, מטופלים תחת טיפול בתרופות נוגדות פקקת למניעת סיבוכים של פקקת תסחיפית מצויים בסיכון להתפתחות שטף דם אפידורלי או ספינלי שעלול לגרום לשיתוק ארוך טווח או קבוע. יש להסיר צנתרים בתר-ניתוחיים אפידורליים או תוך-שדרתיים לפחות 5 שעות לפני המנה הראשונה של אליקוויס®.

הנחיות לשימוש באליקוויס® בקרב מטופלים עם צנתרים תוך-שדרתיים או אפידורליים

אין ניסיון קליני עם השימוש באליקוויס® במטופלים עם צנתרים תוך-שדרתיים או אפידורליים. אם יש צורך בכך, יש להמתין פרק זמן של 20 עד 30 שעות (כלומר שתי מחציות חיים) בין המנה האחרונה של אליקוויס® לבין שליפת הצנתר, ויש להשמיט מנה אחת לפחות לפני שליפת הצנתר. זאת על סמך המאפיינים הפרמקוקינטיים הכלליים של אליקוויס®. ניתן לתת את המנה הבאה של אליקוויס® 5 שעות לפחות לאחר הסרת הצנתר. כמו עם כל תרופה נוגדת קרישה חדשה, הניסיון בשימוש עם חסם נורואקסיאלי הנו מוגבל, ולפיכך מומלץ לנקוט זהירות יתרה בעת שימוש באליקוויס® בזמן חסימה נורואקסיאלית (איור 5).

יש לנטר מטופלים לעתים תכופות לאיתור סימנים ותסמינים של פגיעה עצבית (למשל חוסר תחושה או חולשה ברגליים, פגיעה בתפקוד של המעי או של שלפוחית השתן). אם נצפית פגיעה עצבית, דרושים אבחנה וטיפול דחופים.

איור 5



טיפול במינון יתר ובדימום¹

מינון יתר של אליקוויס® עלול להוביל לסיכון גבוה יותר לדימום. במקרה של סיבוך מסוג דימום, יש להפסיק את הטיפול ולאחר את מקור הדימום. יש לשקול התחלת טיפול הולם, לדוגמה עצירה כירורגית של הדימום, עירוי פלזמה טרייה קפואה או מתן תרופה לסתירת הפעילות של מעכבי פקטור Xa.

במחקרים קליניים מבוקרים, לא היו תגובות חריגות רלוונטיות מבחינה קלינית לאליקוויס® שניתנה פומית לנבדקים מבוגרים במינונים של עד 50 מ"ג ליום במשך 3 עד 7 ימים (25 מ"ג פעמיים ביום ל-7 ימים או 50 מ"ג פעם ביום ל-3 ימים).

בקרב נבדקים מבוגרים בריאים, מתן פחם פעיל שעתיים ו-6 שעות לאחר נטילת מינון של 20 מ"ג אליקוויס® הפחית את השטח הממוצע מתחת לעקומה (AUC) ב-50% ו-27%, בהתאמה, ולא הייתה לו השפעה על הריכוז המרבי (Cmax). זמן מחצית החיים הממוצע ירד מ-13.4 שעות כאשר אליקוויס® ניתנה לבדה, ל-5.3 שעות ו-4.9 שעות, בהתאמה, כאשר ניתן פחם פעיל שעתיים ו-6 שעות לאחר אליקוויס®. לפיכך, מתן פחם פעיל עשוי להיות טיפול יעיל במקרה של מינון יתר או נטילה בשוגג של אליקוויס®.

המודיאליזה הקטינה את ה-AUC ב-14% בקרב נבדקים עם מחלת כליות סופנית, כאשר ניתנה מנה בודדת של אליקוויס® 5 מ"ג דרך הפה. אי לכך, קרוב לוודאי שהמודיאליזה אינה שיטה יעילה לטיפול במינון יתר של אליקוויס®.

עבור מצבים בהם יש צורך לסתור את הפעולה נוגדת הקרישה עקב דימום מסכן חיים או בלתי נשלט, קיימת תרופה זמינה למבוגרים שסותרת את הפעילות של מעכבי פקטור Xa (אנדקסנט אלפא [andexanet alfa]). ניתן לשקול גם מתן prothrombin complex concentrate (PCC) או פקטור VIIa רקומביננטי. בסוף מתן עירוי PCC המכיל 4 פקטורי קרישה למשך 30 דקות לנבדקים בריאים, ניתן היה להתרשם מסתירת ההשפעות הפרמקודינמיות של אליקוויס®, כפי שהודגמה על ידי השינויים בתבחין יצירת תרומבין, עם הגעה לערכי הבסיס תוך 4 שעות מתחילת העירוי. אולם, אין כל ניסיון קליני בשימוש במוצרי PCC המכילים 4 פקטורי קרישה לסתירת דימום בקרב אנשים שקיבלו אליקוויס®. נכון לעת הזו, אין כל ניסיון בשימוש בפקטור VIIa רקומביננטי בקרב אנשים המקבלים אליקוויס®. ניתן לשקול מתן חוזר של פקטור VIIa רקומביננטי עם טיטרציה בהתאם לשיפור בדימום.

כתלות בזמינות באזור, יש לשקול יעוץ עם מומחה קרישה במקרה של דימום משמעותי.

שימוש בבדיקות קרישה¹

על אף שהשימוש באליקוויס® אינו דורש ניטור שגרת של החשיפה, תבחין כמותי מכויל של פעילות נוגדת פקטור Xa עשוי להיות שימושי במצבים יוצאי דופן בהם מידע על החשיפה לאליקוויס® יכול לסייע בקבלת החלטות קליניות, לדוגמה מינון יתר וניתוח חירום.

Prothrombin time (PT), INR, activated partial thromboplastin time (aPTT)

במבוגרים, השינויים שנצפו בבדיקות קרישה אלו במינון הטיפול הצפוי היו קטנים ועם שונות גבוהה. בדיקות אלו אינן מומלצות להערכת ההשפעות הפרמקודינמיות של אלקוויס®. בתבחין יצירת תרומבין, אלקוויס® הפחיתה את הפוטנציאל האנדוגני של תרומבין, מדד של יצירת תרומבין בפלזמה האנושית.

תבחינים לפעילות נוגדת פקטור Xa (FXa)

אלקוויס® הדגימה גם פעילות נוגדת FXa (AXA), אשר באה לידי ביטוי בהפחתה בפעילות אנזים FXa במספר ערכות anti-FXa מסחריות; עם זאת, התוצאות נבדלו בין ערכות שונות. נתונים ממחקרים קליניים במבוגרים קיימים רק עבור התבחין הכרומוגני להפרין רוטכרום® (Rotachrom®). ה-AXA מציגה קשר ליניארי ישיר הדוק עם ריכוז אלקוויס® בפלזמה, ומגיעה לערכים מרביים כאשר הריכוז של אלקוויס® בפלזמה בשיאו. היחס בין הריכוז של אלקוויס® בפלזמה לבין ה-AXA הנו ישר בקירוב, על פני טווח מינונים רחב של אלקוויס®.

טבלה 3 מציגה את החשיפה הצפויה במצב יציב ואת ה-AXA עבור כל התוויה במבוגרים. במטופלים הנוטלים אלקוויס® למניעת VTE לאחר ניתוח החלפת מפרק ירך או ברך, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 1.6 בין רמות השיא והשפל. במטופלים עם NVAf הנוטלים אלקוויס® למניעת שבץ ותסחיף מערכתי, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 1.7 בין רמות השיא והשפל. במטופלים הנוטלים אלקוויס® לטיפול ב-DVT וב-PE או למניעת הישנות של DVT ו-PE, התוצאות הדגימו תנודתיות של פחות מפי 2.2 בין רמות השיא והשפל.

טבלה 3

החשיפה הצפויה לאלקוויס® במצב יציב והפעילות נוגדת פקטור Xa במבוגרים

אלקוויס® ריכוז מרבי (Cmax; נ"ג/מ"ל)	אלקוויס® ריכוז מזערי (Cmin; נ"ג/מ"ל)	אלקוויס® ריכוז מרבי (Cmax; נ"ג/מ"ל)	אלקוויס® ריכוז מזערי (Cmin; נ"ג/מ"ל)	אלקוויס® מזערי AXA (יחב"ל/מ"ל)
[אחוזון 5, 95] חציון				
מניעת VTE: ניתוח אלקטיבי להחלפת מפרק ירך או ברך				
2.5 מ"ג פעמיים ביום	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
מניעת שבץ ותסחיף מערכתי: NVAf				
2.5 מ"ג פעמיים ביום*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 מ"ג פעמיים ביום	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
טיפול ב-DVT, טיפול ב-PE ומניעת הישנות של DVT ושל PE				
2.5 מ"ג פעמיים ביום	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.0 [0.46, 2.5]	0.49 [0.17, 1.4]
5 מ"ג פעמיים ביום	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.91, 5.2]	1.0 [0.33, 2.9]
10 מ"ג פעמיים ביום	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.2 [1.8, 10.8]	1.9 [0.64, 5.8]

* אכולוסיה מותאמת מינון על סמך לפחות 2 מתוך 3 קריטריונים להפחתת מינון, כפי שמוצג באיור 2.

1. ELIQUIS® Prescribing Information.
2. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:669–76.

דיווח תופעות לוואי

למידע רפואי נוסף ניתן לפנות לפייזר ישראל בדואר אלקטרוני Medical.information@pfizer.com 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 על ידי כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il> ניתן לדווח על תופעות לוואי גם לפייזר במייל: isr.aereporting@pfizer.com

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה מדריך זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

מדריך זה ותוכנו אושרו ע"י משרד הבריאות ביולי 2025

Version 5.0