



החוג
לפרמקותרפיה קרדיווסלקולרית



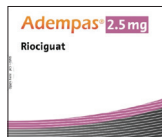
עלון
עדכוני
תרופות
מחצית 2024



תוכן

4	Bayer Adempas – Riociguat
6	Sanofi Alirocumab (Praluent)
8	Sanofi SYDNEY
10	Bristol Myers Squibb Camzyos (Mavacamten)
12	Sanofi Fabrazyme (agalsidase beta 35 mg)
14	Astrazeneca FORXIGA
16	Bayer Kerendia-Finerenone
18	Novartis Legvio 284 mg
20	Boehringer Ingelheim Jardiance
24	Medison Repatha (Evolocumab)
26	Medison Lojuxta (Lomitapide)
28	Novo nordisk Semaglutide as Ozempic Or Rybelsus
30	Novo nordisk Semaglutide as Wegovy
32	Neopharm Israel Vazkepa® (Icosapent-ethyl)
34	Pfizer VYNDAMAX (tafamidis) 61 mg





Adempas – Riociguat

הכללה חדשה בסל הבריאות 2024

לחולים ביתר לחץ-דם ריאתי עורקי (pulmonary arterial hypertension) PAH בדרגת תפקוד II או III לפי ה-WHO, בסיכון בינוני-נמוך, שמיצו טיפול משולב בתרופות ממשפחת ERA ו-PDE5i.

בהתוויה: לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי עורקי מסוגים מסוימים כגון יתר לחץ דם ריאתי עורקי אידיופטי, יתר לחץ-דם ריאתי עורקי תורשתי ויתר לחץ-דם ריאתי עורקי הנגרם ממחלה ברקמות החיבור. ניתן לטול Adempas כטיפול יחיד או בשילוב עם תרופות אחרות המטפלות ביתר לחץ דם ריאתי עורקי.

כמו-כן, Adempas מאושר ומוכלל בסל הבריאות לחולים ביתר לחץ-דם ריאתי משני לאירועים קרישיים-תסחיפיים כרוניים (CTEPH (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) בהתוויה: לטיפול ב-CTEPH במטופלים שמחלתם אינה מתאימה לטיפול באמצעות התערבות כירורגית או שמחלתם לא הגיבה או חזרה לאחר ההתערבות הכירורגית.

היעילות הצפויה לפי הספרות

במחקר REPLACE אשר בחן את יעילות המעבר מטיפול ב-PDE5i ל-Adempas במטופלי PAH בהשוואה להמשך טיפול ב-PDE5i במטופלים עם FC II/WHO III נצפה שיפור מובהק בזרוע של Adempas בתוצא היעילות העיקרי שכלל שיפור קליני משמעותי, ללא אירוע החמרה. כמו-כן, נצפה שיפור בתוצאי היעילות השניוניים: 6MWD, ירידה ברמות NT-pro-BNP ושיפור ב-FC ללא אירוע החמרה.

תופעות הלוואי

תופעות לוואי שכיחות מאוד

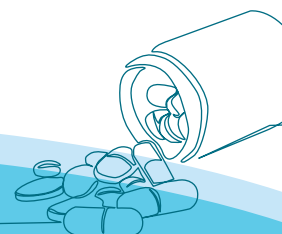
כאב ראש, סחרחורת, קשיי עיכול (דיספסיה), נפיחות בגפיים (בצקת פריפרית), שלשול בחילה או הקאה.

תופעות לוואי שכיחות

דלקת בקיבה (גסטריטיס), דלקת במערכת העיכול (גסטרואנטריטיס), ירידה בתאי דם אדומים (אנמיה) סימנים לכך: חיוורון, חולשה או קוצר נשימה. מודעות לדפיקות לב לא סדירות, חזקות או מהירות (פלפיטציות), לחץ דם נמוך (תת לחץ דם), דימום מהאף (גודש באף), כאב בקיבה, במעי או בבטן, צרבת (מחלת החזר קיבתי-ושטי), קושי בבליעה (דיספגיה), עצירות, נפיחות (התנפחות בטנית).

תופעות הלוואי החמורות ביותר

שיעול דמי (לא שכיח), דימום חריף מהריאות, שיכול לגרום לשיעול דמי, ונצפו מקרים שהסתיימו במוות (תופעת לוואי שאינה שכיחה העלולה להשפיע לכל היותר על משתמש אחד מתוך 100).



התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

- אין ליטול בהריון או הנקה
- אין ליטול בשילוב עם נוגדי PDE5
- אין ליטול בפגיעה כבדית חמורה (Child Pugh C)
- אין ליטול בשילוב עם ניטרטים או משפרי NO (nitric oxide donors)
- מטופלים את ל"ד סיסטולי נמוך מ-95 mmHg
- לא לשימוש עם תרופות נוספות ממשפחת SGc stimulators

המנגנון הפרמקולוגי

SGc stimulation

סטימולטור ישיר ל-SGc בלתי תלוי ברמות NO. גורם ליצור cGMP על ידי שחזור המסלול אשר נמצא בחסר וקישור ישיר לרצפטור.

מאמרים רלוונטיים

REPLACE: Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial - PubMed (nih.gov) ; Lancet Respir Med 2021 Jun;9(6):573-584

שירות תמיכה לרופאים ו/או למטופלים

לרופאים: מנהלת המוצר סיגלית פורטל 052-9404719

למטופלים: יעלה מאיר 052-8010733





Alirocumab (Praluent)

ההתוויה המאושרת

- לטיפול במבוגרים עם רמות כולסטרול גבוהות בדם (הסובלים מהיפרכולסטרולמיה ראשונית [משפחתית] הטרזיגוטית או לא משפחתית] או דיסליפידמיה מעורבת) בשילוב עם תזונה מותאמת.
 - לטיפול במבוגרים עם רמות כולסטרול גבוהות בדם ועם מחלה קרדיווסקולרית על מנת להפחית את הסיכון הקרדיווסקולרי.
- התרופה ניתנת: בשילוב עם תרופה מקבוצת הסטטינים או בשילוב עם תרופה מקבוצת הסטטינים ותרופות נוספות להורדת רמות שומנים בדם, במטופלים בהם המינון המקסימלי הנסבל של תרופה מקבוצת הסטטינים אינו מוריד את רמות הכולסטרול בדם בצורה מספקת או כטיפול יחיד (פראלואנט בלבד) או בשילוב עם תרופות נוספות להורדת רמות שומנים בדם במטופלים בהם תרופות מקבוצת הסטטינים לא נסבלות או לא ניתן להשתמש בהן.

מינון

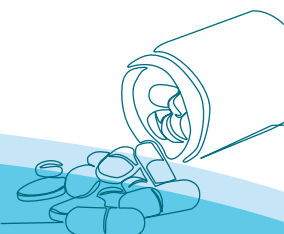
- פראלואנט 75 מ"ג/מ"ל - כל עט/מזרק מוכן לשימוש מכיל 75 מ"ג של אלירוקומאב alirocumab 75 mg
- פראלואנט 150 מ"ג/מ"ל - קיים בשני נפחים – 1 מ"ל, 2 מ"ל.
- כל עט/מזרק מוכן לשימוש בנפח של 1 מ"ל מכיל 150 מ"ג של אלירוקומאב alirocumab 150 mg.
- כל עט מוכן לשימוש בנפח של 2 מ"ל מכיל 300 מ"ג של אלירוקומאב alirocumab 300 mg.

היעילות הצפויה לפי הספרות

הפחתת LDLc של 60%

תופעות לוואי

- אם אתה מפתח תגובה אלרגית חמורה, הפסק את השימוש בפראלואנט ופנה לרופא מיד.
- נצפו לפעמים (עד מטופל אחד מתוך 1000) תגובות אלרגיות חמורות הכוללות:**
- רגישות יתר (קשיי נשימה), nummular eczema
 - כתמים אדמוניים על העור, לפעמים עם שלפוחיות ודלקת כלי דם על רקע רגישות יתר (hypersensitivity vasculitis)
 - צורה מיוחדת של תגובת רגישות יתר עם סימפטומים כמו שלשול, עם פריחה או נקודות סגולות על העור.
- תופעות לוואי נוספות: תופעות לוואי שכיחות (common) - תופעות שעשויות להופיע בעד מטופל 1 מתוך 10:**
- אדמומיות, גרד, נפיחות, כאב/רגישות במקום ההזרקה (תגובה מקומית במקום ההזרקה).
 - סימפטומים של דלקת בדרכי נשימה עליונות כמו כאבי גרון, נזלת, התעטשות.
 - גרד (פרורית).



תופעות לוואי נדירות (rare) - תופעות שעשויות להופיע בעד מטופל 1 מתוך 1000:
■ בליטות אדומות ומגרדות או סרפדת (urticaria).

שכיחות לא ידועה: תופעות הלוואי הבאות דווחו מאז שיווקו של פראלואנט, אך שכיחותן לא ידועה:
■ מחלה דמוית שפעת.

■ קשיי נשימה, או התנפחות של הפנים, השפתיים, הגרון או הלשון (אנגיואדמה).

התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.

המנגנון הפרמקולוגי

אלירוקומאב הינו נוגדן חד שבטי אנושי המסייע להורדת רמות הכולסטרול בדם

אישורי סל הבריאות: ההתוויה המאושרת לקבלה דרך סל הבריאות

התרופה תינתן למניעה שניונית של אירועים קרדיווסקולריים בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית ידועה שחוו בעבר אוטם שריר הלב או שבץ מוחי איסכמי לא אמבולי וערכי ה-LDL שלהם מעל 100 מ"ג/דצ"ל, למרות טיפול מרבי בסטטינים בשילוב עם Ezetimibe, למשך חודשיים לפחות. ב. תחילת הטיפול בתרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בליפידים או רופא מומחה בנירולוגיה.

שירות תמיכה לרופאים

שירות הדרכה למטופל: 1-700-707-189



SYDNEY

The SYDNEY Device Study: A Multicenter, Randomized, Open-label Usability Study of a 2-mL Alirocumab Autoinjector Device

Clin Ther. 2020 Jan;42(1):94-107.e5. DOI: [10.1016/j.clinthera.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.11.008)

אלירוקומאב הדגים ירידה משמעותית בערכי ה-LDL-C במינון של 300 מ"ג/חודש אשר ניתן כ-2 זריקות נפרדות של 150 מ"ג באמצעות מזרק אוטומטי של 1 מ"ל. לאחרונה פותח מזרק ה-SYDNEY בנפח 2 מ"ל המאפשר מתן מנה בודדת של 300 מ"ג של אלירוקומאב.

מחקר זה בא להעריך את המזרק החדש מבחינת התלונות הטכניות על המוצר (PTC), הפחתת LDL-C ותופעות הלוואי. מדובר במחקר אקראי, open label הנעשה על רקע סטטיניים ונמשך 16 שבועות. בהזרקה הראשונה 35 מטופלים טופלו במזרק ה-300 החדש ו-34 מטופלים קיבלו 2 זריקות של 150 מ"ג. בהזרקות הבאות בשבוע 4, 8 ו-12 שתי הקבוצות הזריקות באופן עצמאי אלירוקומאב 300 מ"ג בעזרת מזרק ה-SYDNEY. נקודת הסיום העיקרית הייתה השיעור של PTCs הקשורים למכשיר SYDNEY.

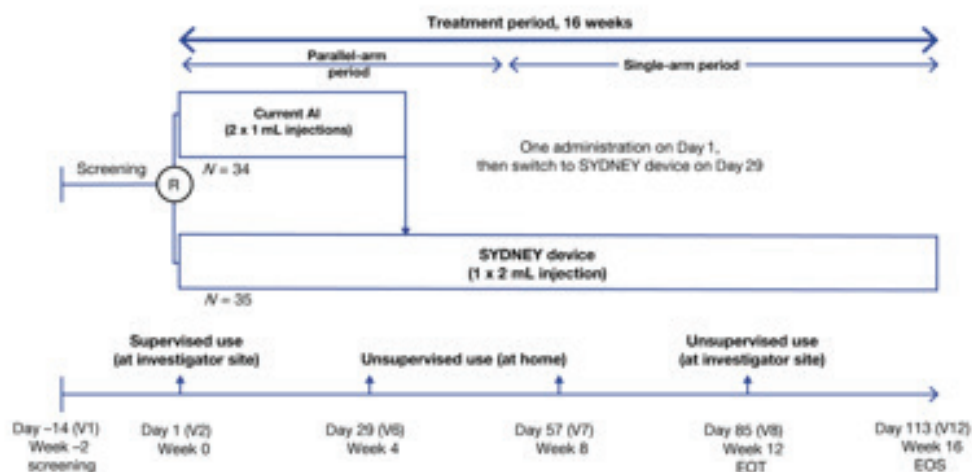
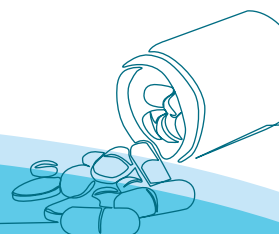


Figure 1. Study design. Blue arrow indicates alirocumab 300-mg SC administration. All administrations were self-injected, and training was given before day 1 self-injection. Supervised was defined as guidance provided, unsupervised as no guidance provided and patient was alone, and observed as no guidance provided and patient was on site. AI = autoinjector; EOS = end of study; EOT = end of treatment; R = randomization; V = visit.

תוצאות המחקר הדגמו שהפחתה הממוצעת של LDL-C מנקודת ההתחלה (בשבוע 4) הייתה 66.2% עם מזרק ה-SYDNEY ו-51.2% עם אלירוקומאב 150 מ"ג*2. הפחתת ה-LDL-C נמשכה כל 16 שבועות הניסוי. מקרה יחיד של תלונת PTC נרשמה בקבוצת ה-SYDNEY שויכה למטופל ולא למכשיר עצמו.



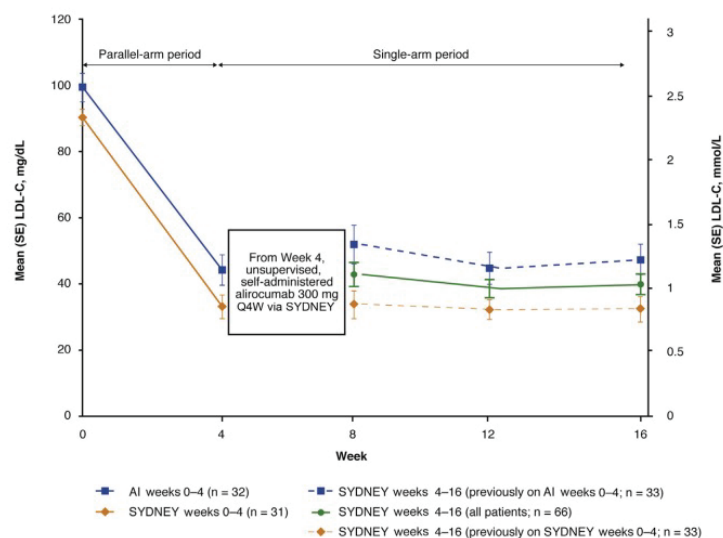


Figure 4. Mean (SE) LDL-C over time (modified intention-to-treat population). AI = autoinjector.

לסיכום מכשיר ה-SYDNEY מאפשר הזרקה חד חודשית בודדת של אלירוקומאב 300 מ"ג בנפח 2 מ"ל, מה שמספק הפחתות משמעותיות של LDL-C ללא בעיות טכניות של מוצר חדש או ללא דאגות בטיחות חדשות בהשוואה למכשיר הקיים. הבינה המלאכותית 1 מ"ל המשווק כיום.

המנגנון הפרמקולוגי

מזרק SYDNEY אשר מכיל 300 מ"ג/2 מ"ל להזרקה חודשית:

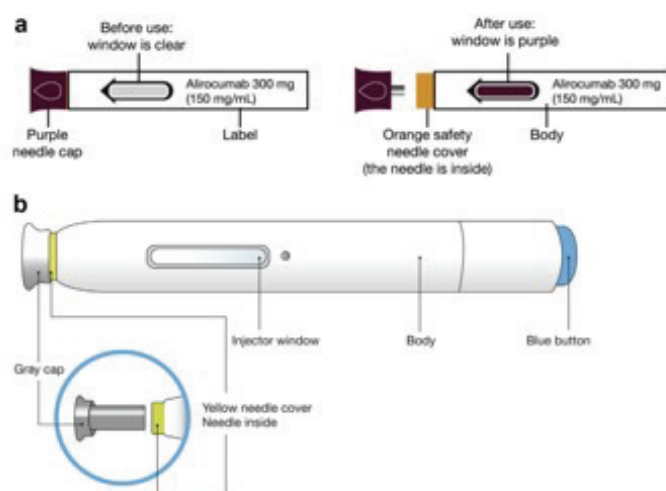


Figure 2. The 2-mL SYDNEY study device (A) and the autoinjector device (B).



Camzyos (Mavacamten)

ההתוויה המאושרת

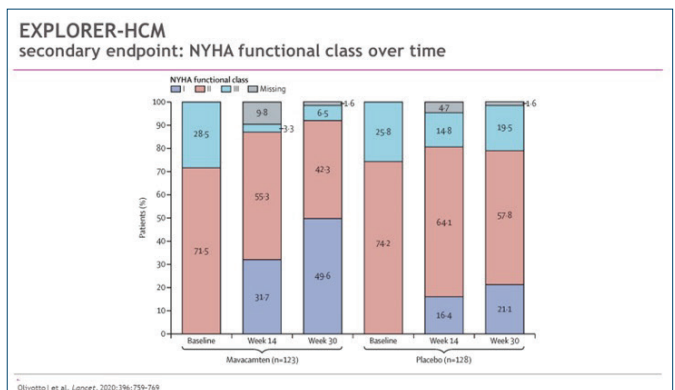
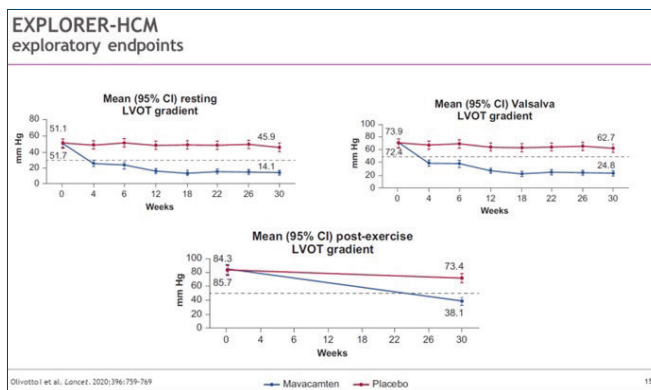
CAMZYOS is indicated for the treatment of adults with symptomatic New York Heart Association (NYHA) class II-III obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) to improve functional capacity and symptoms.

מחלת HCM מאופיינת בבקרה לא תקינה ועודף גשרים צולבים של אקטין-מיזין בשריר הלב. Mavacamten מעבד אלוסטרי רברסבילי סלקטיבי של מיזין קרדיאלי, שמחזיר את מאזן הגשרים הצולבים ובכך מוריד את כיווציות היתר של שריר הלב. הטיפול עם קמזיוס הראה שיפור משמעותי קליני בתפקוד ודרגת סימפטומים, ירידה במפל LVOT, ירידה ברמות טרופונין NT-proBNP וירידה משמעותית בשיעור המטופלים שנזקקים לניתוח מייקטומיה או אבליציה עם אלוהול.

מינון

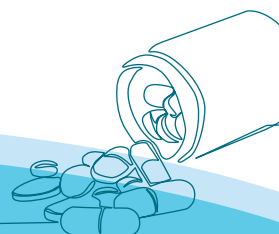
המינון ההתחלתי המומלץ הינו 5 מ"ג קמזיוס PO פעם ביום. יש להעריך את התגובה לטיפול באמצעות בדיקת Echo, כולל בדיקת מפל הלחץ LVOT בוולסלבה ו-LVEF בשבוע 4, 8, 12 ולאחר מכן כל 12 שבועות. יש לוודא כי LVEF $\geq 50\%$. קיימות קפסולות במינון פומי של: 2.5, 5, 10 ו-15 מ"ג לקפסולה.

במחקר Explorer² (מחקר פאזה III, כפול-סמיות, מבוקר-פלצבו) נכללו מטופלים עם oHCM סימפטומטית ומפל במוצא חדר שמאל של 50 מ"מ כספית ומעלה, עם מדד תסמינים בדרגה II-III לפי סולם NYHA. המשתתפים חולקו באקראי ביחס 1:1 לטיפול עם מבקמטן או פלצבו למשך 30 שבועות.



תופעות הלוואי

ירידה חולפת ב-LVEF מתחת ל-50% טכיקרדיה חדרית, פרפור פרוזדורים



לפני התחלת טיפול

יש להעריך LVEF באמצעות בדיקת Echo. אין להתחיל טיפול במטופלים עם LVEF מתחת ל 55%. יש לבדוק האם המטופל מקבל או עתיד לקבל טיפול עם תכשירים המהווים מעכבים או מאקטבים של CYP3A4 או CYP2C19. יש להתאים את הטיפול על פי ההוראות בעלון לרופא. יש לוודא בדיקת הריון שלילית ולייעץ למטופלות להשתמש באמצעי מניעה במהלך הטיפול ובמשך 4 חודשים מתום הטיפול עם קמזיוס. בנוסף, קמזיוס עלול להוריד את היעילות של אמצעי מניעה הורמונליים. יש לייעץ למטופלים להשתמש באמצעי מניעה נוסף שאיננו מושפע מ-CYP450 או להשתמש באמצעי מניעה שאיננו הורמונלי.

התכשיר רשום במשרד הבריאות וזמין בשב"ן של קו"ח מכבי והן במסגרת ביטוחים פרטיים. התכשיר טרם נכלל בסל הבריאות.

מקורות מידע

1. Camzyos prescribing information as was approved by Israeli MOH
2. Olivotto et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, Volume 396, Issue 10253, September 2020, Pages 759-769.
3. Rader et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results from the MAVA-LTE study, EXPLORER- LTE cohort JACC:HF Volume 12, Issue 1, January 2024, Pages 164-177

Dear Physician, for further information please refer to Camzyos Israeli Prescribing Information and Patient Leaflet

[Please see Camzyos PI at the link](#)



Fabrazyme (agalsidase beta 35 mg)

ההתוויה לפי הסכרות

Fabrazyme is indicated for long-term enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of Fabry disease (α -galactosidase A deficiency).

The recommended dose of Fabrazyme is 1 mg/kg body weight administered once every 2 weeks as an intravenous infusion.

פברזיים מותווה לשימוש כטיפול אנזימטי חלופי ארוך טווח בחולים עם אבחנה מאושרת של מחלת פברי.

מינון

פברזיים ניתן בעירוי תוך ורידי במינון 1 מ"ג/ק"ג משקל גוף, פעם אחת כל שבועיים.

היעילות הצפויה לפי הסכרות

- שיפור קליני משמעותי במבנה הלב נצפה בקרב חולים להם לא היתה פיברוזיס במצב בייסלין במסגרת מחקר תצפיתי שארך 3 שנים. (Weidemann F, et al. 2009)
- נירמול עובי ומסת דופן חדר שמאל הודגם בקרב חולים ללא פיברוזיס או היפרטרופיה לבבית מתונה במצב בייסלין לאחר 3 שנות טיפול בפברזיים. (Weidemann F, et al. 2009).
- פברזיים הוריד את הסיכון לחוות ארוע לבבי, כלייתי או מוחי ב-61% בהשוואה לקבוצת הפלסבו (Banikazemi et al 2007).
- במחקרי עוקבה שבחנו סוגים ומינונים שונים של טיפול אנזימטי חליפי, הודגם שטיפול בפברזיים 1 מ"ג/ק"ג אחת לשבועיים הוביל לירידה ב LVMi בקרב שיעור גבוה יותר מהחולים, הפחית את הירידה בתפקוד הכלייתי ואת תסמיני מחלת הפברי, בהשוואה לחולים שטופלו במינון נמוך יותר. (Arends M et al. 2018, Kramer J et al. 2018, Weidemann F et al. 2014)

תופעות הלוואי

- 67% מהחולים חוו לפחות תופעת לוואי אחת הקשורה לעירוי. תדירות תופעות אלו פוחתת עם הזמן.
- לפי העלון לרופא, להלן רשימת תופעות הלוואי השכיחות ביותר (עלולות להופיע ביותר ממשמש 1 מתוך 10): צמרמורת, חום, תחושת קור, בחילות, הקאות, כאב ראש ותחושות חריגות בעור כגון צריבה או עקצוץ.
- תופעות לוואי שכיחות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100: כאב בחזה, ישנוניות, תשישות, קושי בנשימה, קצב לב מוגבר, סומק, חיוורון, כאב בטן, כאב, גרד, כאב גב, לחץ בגרון, הפרשת דמעות חריגה, פריחה, סחרחורת, תחושת חולשה, קצב לב נמוך, דפיקות לב (פלפיטציות), טנטון, רדמת (לתרגיה), ירידה ברגישות לכאב, גודש ב אף, איבוד הכרה (סינקופה), תחושת צריבה, שלשול, שיעול, צפצופים, אודם, אי נוחות בבטן, סרפדת, כאבי שרירים, נפיחות פתאומית בפנים או בגרון, ירידה בלחץ דם, גלי חום, בצקות בגפיים, אי נוחות בחזה, תחושת חום, ורטיגו, בצקת בפנים, חום גבוה (היפותרמיה), אי נוחות בקיבה, החמרת קושי בנשימה, ירידה ברגישות הפה, עוויתות שרירים, מתח בשרירים, נוקשות שרירים ועצמות.



התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

תגובה אלרגית חמורה ומסכנת חיים (תגובה אנפילקטואידית) לחומר הפעיל או כל אחד מהחומרים הלא פעילים הבאים: מניטול, סודיום פוספאט חד בסיסי מונוהידראט, סודיום פוספט דו בסיסי הפטהידראט.

המנגנון הפרמקולוגי

הרעיון העומד מאחורי טיפול אנזימטי חליפי הוא שמירת רמת פעילות האנזים באופן כזה שתוכל לנקות את חומר האגירה ברקמות האיברים ולפיכך למנוע ולבלום את הירידה המתקדמת בתפקוד איברים אלו לפני הופעת נזק בלתי הפיך. לאחר החדרת העירוי, פברזיים חוזר לליזוזום -אברון המטרה דרך היצמדות שיירי מאנוז--פוספט, הקיימים בו לרצפטורים הנמצאים על פני ממברנת התא.

אישורי סל הבריאות

הבריאות: כלול בסל הבריאות מאז 2004.

מאמרים רלוונטיים

- Weidemann F., et al. Long-term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a Better Outcome With Early Treatment Circulation. 2009 Feb 3;119(4):524-9.
[Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy | Circulation \(ahajournals.org\)](http://ahajournals.org)
- Banikazemi et al. Agalsidase-beta Therapy for Advanced Fabry Disease: A Randomized Trial Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):77-86.
[Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease: A Randomized Trial: Annals of Internal Medicine: Vol 146, No 2 \(acpjournals.org\)](http://acpjournals.org)

שירות תמיכה לרופאים ו/או למטופלים

medical.israel@sanofi.com



FORXIGA

בפברואר 2024 התעדכן העלון לרופא של FORXIGA.
פורסיגה 5 TM מ"ג ו-10 מ"ג Dapagliflozin טבליות מצופות.

ההתוויות הרשומות עבור פורסיגה¹

Type 2 diabetes

פורסיגה ניתנת לטיפול בסוכרת מסוג 2 במבוגרים מגיל 18 ומעלה, כאשר הסוכרת אינה מאוזנת מספיק, ובשילוב עם דיאטה ופעילות גופנית. כטיפול יחיד במקרה של אי סבילות למטפורמין. בנוסף לתרופות אחרות לטיפול בסוכרת סוג 2.

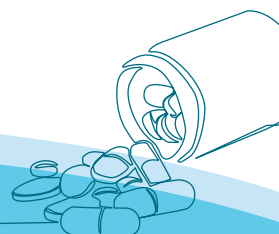
Heart Failure

אי ספיקת לב - פורסיגה ניתנת לטיפול במבוגרים באי ספיקת לב כרונית סימפטומטית.
לפי ² ESC 2023, פורסיגה מומלצת כקו טיפול ראשון לאי ספיקת לב.

Chronic Kidney disease

מחלת כליות כרונית - פורסיגה ניתנת לטיפול במבוגרים עם מחלת כליות כרונית.
לפי ² ESC 2023, פורסיגה מומלצת כקו טיפול ראשון לטיפול במחלת כליות.
ההתוויה של FORXIGA (Dapagliflozin) לטיפול בחולים עם אי ספיקת לב (HF) כרונית סימפטומטית הורחבה לאחרונה לכל טווח מקטע הפליטה (LVEF) בהתבסס על תוצאי מחקר ה- DELIVER³ שמצא כי Dapagliflozin מפחיתה את הסיכון לאשפוז עקב HF או תמותה מגורם קרדיו-וסקולרי בחולים עם HFpEF ו HFmrE.
התוצאות החיוביות ממחקר ה- DELIVER ומהמטה-אנליזה⁴ שבדקה תוצאות מחולים מה- DELIVER וגם ממחקר ה- DAPA-HF⁵ קיבלו התייחסות נרחבת בגיידליינז המעודכנים ESC 2023.
באותה מטה-אנליזה דאפאגליפלוזין נמצאה כמפחיתה סיכון ל-MACE, אשפוזים עקב HF ומוות מגורם CV בחולי אי ספיקת לב ללא תלות במקטע פליטה שלהם. מדובר בתרופה הראשונה שהוכיחה הפחתה של 14% בסיכון לתמותה קרדיווסקולרית והפחתה של 10% בסיכון לתמותה מכל סיבה באוכלוסייה רחבה של חולים עם אי ספיקת לב, ללא תלות במקטע הפליטה.
ההתוויה של FORXIGA לטיפול בחולי מחלת כליות כרונית התבססה על מחקר ה- DAPA-CKD⁶ שהדגים הפחתה של 31% בסיכון להתדרדרות כליתית או מוות מגורם קרדיוורנאלי והפחתה בסיכון לתמותה מכל סיבה ב 31%.

התוצאות החיוביות הללו הובילו את כותבי הגיידליינז להמליץ על טיפול ב SGLT2i במטופלי HF או CKD כקו טיפולי ראשון עם חוזק ראיות שהוביל לדירוג ההמלצה כ - class 1A.



פורסיגה כלולה בסל הבריאות לחולי אי ספיקת לב על פני כל הספקטרום של מקטע הפליטה. בנוסף כלולה פורסיגה בסל לחולים עם מחלת כליות כרונית וחולים עם סוכרת סוג 2 כמפורט בטבלה:

מטופלים עם סוכרת סוג 2 A1c $\geq 7\%$ FORXIGA / XIGDUO XR*	מטופלים עם אי ספיקת לב ללא תלות בערכי מקטע הפליטה (NYHA class II-IV)	מטופלים עם מחלת כליות כרונית (CKD) מטופלים ב ACEi /ARB
מחלת לב מוכחת המוגדרת כמחלה מתבאית: "אסם שריר הלב" CABG* "מחלת לב איסכמית" IK eGFR בין 30 ל 60 mL/min/1.73m² IK UACR שווה או גבוה מ-30 mg/g	EF $\leq 40\%$ לאחר מינון טיפולי מיטבי (BB, ARB/ACE) EF $\geq 40\%$	eGFR 25-45 mL/min/1.73m² eGFR 45-90 mL/min/1.73m² וגם UACR ≥ 200 mg/g

1 https://mohpublic.z6.web.core.windows.net/IsraelDrugs/Rishum01_3_769977422.pdf.

2. Bauersachs J, Soltani S. Herzinsuffizienz: Leitlinien-Update der ESC 2023 [Heart failure: update of the ESC 2023 guidelines]. Herz. 2024;49(1):19-21. doi:10.1007/s00059-023-05221-2

3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286

4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303

5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816

6. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER [published online ahead of print August 27, 2022]. Nat Med. 2022. doi:10.1038/s41591-022-01971-4





Kerendia-Finerenone

ההתוויה לפי הספרות + מינון

Kerendia is indicated to reduce the risk of sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2D).

טבליות פינרנון פותחו למתן פומי חד יומי. הן זמינות בשני מינונים של 10 מ"ג ו-20 מ"ג. המינון האופטימלי המומלץ (וכן המקסימלי היומי) הוא 20 מ"ג פעם ביום.

התאמות מינון נעשות על פי תפקוד כלייתי כדלקמן:

- המינון היומי הינו 20 מ"ג פעם ביום כאשר $eGFR \geq mL/min/1.73 m^2$.
- המינון היומי הינו 10 מ"ג פעם ביום כאשר $eGFR \geq 25$ to $\leq 60 mL/min/1.73 m^2$.
- פינרנון אינו מומלץ בערכי $GFR < 25 mL/min/1.73 m^2$.

היעילות הצפויה לפי הספרות

יעילות ובטיחות פינרנון בחולים עם DKD בהפחתת אירועים קרדיו-רנלים נבדקה בשני מחקרי פאזה שלישית גדולים: FIDELIO-DKD ו-FIGARO DKD על סמך שני מחקרים אלו בוצעה אנליזה בשם FIDELITY שבחנה את פרופיל היעילות והבטיחות של פינרנון על פני טווח רחב של חומרת מחלת הכליות הכרונית ובקרב מספר משתתפים רב שעמד על 13,026 חולי T2D ו-CKD. התוצאים שנבדקו במטה אנליזה כללו:

1. זמן עד למוות קרדיוסקולרי, התקף לב או שבץ שאינם פאטאלים, או אשפוזים על רקע אי ספיקת לב.
2. זמן עד לכשל כלייתי*, ירידה עקבית של $eGFR \geq 57\%$ מהבסיס לאורך 4 שבועות לפחות או מוות כלייתי.

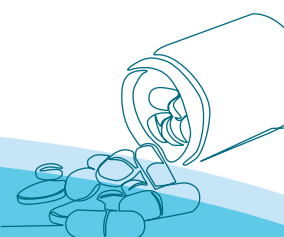
הממצאים הראו כי טיפול בפינרנון כתוספת ל-SoC מפחית ב-23% באופן משמעותי סטטיסטי את הסיכון להתדרדרות כלייתית לעומת פלצבו ($P=0.0002$). בנוסף, פינרנון הפחית ב-14% באופן משמעותי סטטיסטי את הסיכון לאירוע קרדיוסקולרי לעומת פלצבו ($P=0.0018$) (19).

פרופיל הבטיחות הדגים כי קיימת סבילות גבוהה לטיפול בפינרנון עם פרופיל תופעות לוואי דומה לפלצבו. עם זאת, נצפה במחקרים כי שכיחות היפרקלמיה בקבוצת פינרנון היתה גבוהה יותר מקבוצת הפלצבו (תואם מנגנון התרופה של עיכוב רצפטור ה-MR). לציין כי שכיחות של היפרקלמיה שהובילה לאשפוזים או הפסקת טיפול היתה בשיעורים נמוכים וכן לא דווחו מקרים של היפרקלמיה שגרמו למוות.

תופעות הלוואי

תופעות לוואי נפוצות מאוד: היפרקלמיה

תופעות לוואי נפוצות: היפותרמיה, לחץ דם נמוך, ירידה בקצב הסינון הגלומרולרי, עליה קלה בחומצה אורית בדם



התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

רגישות יתר לחומר הפעיל או לכל אחד ממרכיבי התרופה

- מתן במקביל למעכבי CYP3A4 חזקים.
- אי ספיקת אדרנל
- הנקה
- מחלת כבד חמורה (Child Pugh C)

המנגנון הפרמקולוגי

פינרנן היא מולקולה באלקית סלקטיבית מסוג Nonsteroidal Mineral Corticoid Antagonist (MRA), כלומר אנטגוניסט סלקטיבי לרצפטור המינרל-קורטיקואיד. רצפטור זה מאוקטב באופן טבעי על ידי אלדוסטרון וקורטיזול ואחראי על תיווך שיעתוק גנים. פינרנן חוסם את הרצפטור ובכך מונע תיווך ספיגה מחדש של נתרן ואקטיבציה יתר של רצפטור ה-MR בתאים אפיתליאלים (כמו תאי הכליה) ותאים לא אפיתליאלים (כמו תאי הלב וכלי הדם). לפינרנן סלקטיביות ופוטנטיות גבוהה לרצפטור ה-MR והוא איננו אפיני לאנדרוגנים, פרוגסטרון, אסטרון ולרצפטורים גלוקוקורטיקואידים. הקישור לרצפטור מפוזר באופן מאוזן בין תאי הכליה לתאי הלב (ביחס של 1:1) ועל פי מידע פרה קליני פינרנן אינו חדיר למערכת העצבים המרכזית:

Kerendia כלולה במסגרת סל הבריאות לפי הקריטריונים הבאים

התרופה תינתן לטיפול במחלת כליה כרונית הקשורה בסוכרת סוג 2 שלב 3 ו-4 עם יחס אלבומין/קראטינין בשתן של 300 מ"ג/ג'רם ומעלה ו-eGFR בין 25 ל-60 מ"ל/דקה, בחולים העונים על אחד מאלה:

1. בחולים המטופלים במעכבי SGLT2 ולא השיגו את ערכי המטרה של פרוטאינוריה מעל 300 (בתוך ארבעה שבועות).
2. בחולים שלא יכולים לקבל טיפול ב-SGLT2i.

לעניין זה חולים שלא יכולים לקבל טיפול ב-SGLT2i יוגדרו כאחד מאלה:

מטופלים הנושאים קטטר שתן קבוע, bladder outlet obstruction, מטופלים שחוו אירוע של קטואצידוזיס, זיהומים גניטליים חמורים או חוזרים למרות טיפול מניעתי, מטופלים עם מחלת כלי דם פריפרית חמורה הנמצאים בסיכון לכריתה

מאמרים רלוונטיים

FIDELIO-DKD Trial | Bakris, George L et al. "Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes." The New England journal of medicine vol. 383,23 (2020): 2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845

FIGARO-DKD Trial | Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956

FIDELITY pooled analysis | Garwal, Rajiv et al. "Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis." European heart journal vol. 43,6 (2022): 474-484. doi:10.1093/eurheartj/ehab777

שירות תמיכה לרופאים

מירב בציה – מנהלת מוצר | מייל: Mayrav.batsia@bayer.com | נייד: 052-8010750





Leqvio 284 mg

התוויה רשומה ומינון

Leqvio is indicated in adults with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidemia, as an adjunct to diet: a) in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin, or b) alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

המינון הרשום הוא 284 מ"ג אינקליסירן בתמיסה להזרקה תת-עורית במזרק מוכן לשימוש: הזרקה בהתחלה, לאחר 3 חודשים, ולאחר מכן כל 6 חודשים¹.

רופא/ה נכבד/ה למידע נוסף יש לפנות לעלון לרופא ולצרכן שנערכו בהתאם להנחיות משרד הבריאות הישראלי

היעילות הצפויה לפי הספרות

לקוויו נחקרה ב-3 מחקרי רישום שכללו למעלה מ-3500 מטופלים לאורך 18 חודשי מחקר. מתוך מחקרי הרישום ORION-9,10,11 נצפתה הפחתה של 50% בהפחתת LDL-C מול קבוצת הפלצבו².

מחקר ORION-8, שהוצג בכנס ESC 2023, מספק נתוני בטיחות ויעילות ארוכות טווח לאינקליסירן, מעבר ל-6 שנות נסיון כולל מחקרי הליבה. זהו מחקר הארכה בתווית גלויה ל-3 שנים נוספות למחקרי אוריון 3,9,10,11, וזהו המחקר הגדול ביותר שנערך על חשיפה לאינקליסירן שפורסם עד כה (3274 משתתפים). 78.4% מהחולים הגיעו לערכי המטרה כפי שהוגדרו מראש, עם הורדה של 49.4% בערכי ה-LDL-C עם אינקליסירן בסוף המחקר. יעילות ובטיחות הטיפול עקביות עם תוצאות מחקרי הדגל, ללא סיגנל בטיחות חדש³.

תופעות הלוואי

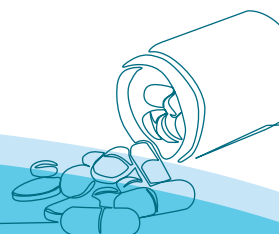
תופעות הלוואי הן כאב באיזור ההזרקה (ב-8.2% באינקליסירן לעומת 1.8% בפלצבו)¹.

התוויות נגד: רגישות לחומר הפעיל ולחומרים הלא פעילים בתרופה כמפורט בעלון לרופא¹.

ניתן להשתמש ב לקוויו גם באי ספיקה כלייתית קלה עד חמורה, ובאי ספיקה כבדית קלה עד בינונית ללא התאמת מינון¹.

המנגנון הפרמקולוגי

לקוויו פועלת במנגנון SiRNA (small interfering RNA) הראשון והיחיד מסוגו לטיפול בהפחתת LDL-C. זהו RNA סינתטי דו-גדילי קטן, המצומד ל-GalNAc (triantennary N-Acetylgalactosamine carbohydrates). ה-GalNAc מסייע בקליטה ספציפית של אינקליסירן לתוך תא הכבד. בתא הכבד, הגדיל הנגדי לרצף (antisense) המחובר לקומפלקס RISC (RNA-inducing silencing complexes) משפעל את חיתוך ה-mRNA של PCSK9 וכך מונע תרגום של חלבון ה-PCSK9. ירידה ברמות ה-PCSK9 התוך כבדיות מעלה את רמות הביטוי של הקולטן ל-LDL-C על פני תא הכבד, ועל ידי כך מעלה קליטה של LDL-C ממחזור הדם לתוך תא הכבד. כתוצאה מכך ישנה ירידה ברמות ה-LDL-C בדם⁴.



מסגרת ההכללה בסל הבריאות

א. התרופה תינתן לטיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה שחוו אוטם שריר הלב או שבץ מוחי איסכמי לא אמבולי בשלוש השנים טרם ההערכה וערכי ה-LDL שלהם מעל 100 מ"ג/דצ"ל, למרות טיפול מרבי בסטטינים בשילוב עם Ezetimibe למשך חודשיים לפחות. ב. תחילת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בליפידים או רופא מומחה בנירולוגיה⁵.

מאמרים להמשך קריאה

Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials⁶

ממצאים ממחקר זה, שפורסם לאחרונה, מוכיחים כי טיפול ארוך טווח עם אינקליסירן נסבל היטב באוכלוסייה מגוונת, ללא סיגנל בטיחות חדש, התומכים בביטחון של אינקליסירן בחולים עם דיסליפידמיה. תופעות הלוואי היחידות הקשורות לאינקליסירן היו תופעות לוואי באתר ההזרקה (בעיקר קלות, ואף אחת מהן לא הייתה חמורה או מתמשכת).

Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials⁷

במחקר שפורסם ע"י פרופ' Ray KK ואחרים, הוצג פוטנציאל של 25% הפחתה ב-MACE בטיפול באינקליסירן בהשוואה לפלצבו (על טיפול בסטטינים במינון מקסימלי נסבל). תוצאות אלו מ-pooled analysis של מחקרי ORION 9, 10 ו-11, הציגו MACE שהוגדר מראש במחקרי הדגל על בסיס דיווחי בטיחות של החוקרים. ממצאים אלה ממתינים לאישור מחקרי ה-CVOT הגדולים המתנהלים.

שירות תמיכה למטופלים

ידוע כי התמדה בטיפול בעלת חשיבות מכרעת להצלחת הטיפול ושמירה על הגעה ליעדים במטרה למנוע תחלואה בעתיד. לכן אנו מתזכרים: שירות תמיכה וסיוע שמעמידה NOVARTIS עבור מטופלי Leqvio. השירות ניתן על ידי אח/ות מוסמך/ת ובמידת הצורך גם על ידי דיאטן/ית קליני/ת לשיחות, לתמיכה והתמודדות עם המחלה*. שירותי תזכורת הכוללים- תזכורת למתן הזריקה לפני המועד הצפוי, חידוש מרשם, קביעת תור לרופא וביצוע בדיקות. התכנית בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

* ניתן ע"י אנשי מקצוע שהוכשרו לכך בעלי רקע פרה רפואי

References:

1. Leqvio prescribing information as updated according to Ministry of Health regulation.
2. Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2021 Mar 9;77(9):1182-1193.
3. RS Wright, et al. ESC 2023. Oral presentation (Late-breaking science on pharmacology).
4. German CA, Shapiro MD. BioDrugs. 2020 Feb;34(1):1-9
5. מאגר תרופות משרד הבריאות <https://israelidrug.health.gov.il/#!/medDetails/167%2093%2036715%2099>
6. Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2023 Dec 12;82(24):2251-2261. 7. Ray KK, et al. Eur Heart J. 2023 Jan 7;44(2):129-138.



Jardiance

ג'ארדיאנס 10 מ"ג (Empagliflozin 10 mg)

ג'ארדיאנס 25 מ"ג (Empagliflozin 25 mg)

התוויה רשומה ומינון

ג'ארדיאנס 10 מ"ג ו- 25 מ"ג מיועדת:

- לשיפור השליטה ברמת הסוכר בדם במבוגרים עם סוכרת מסוג 2 בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית.
- להפחתת הסיכון לתמותה ממחלת לב וכלי דם בחולים מבוגרים הסובלים מסוכרת מסוג 2 וממחלת לב וכלי דם קיימת.

ג'ארדיאנס 10 מ"ג מיועדת:

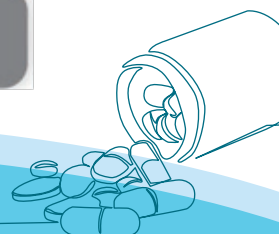
- להפחתת הסיכון לתמותה ממחלת לב וכלי דם ואשפוז כתוצאה מאי ספיקת לב במבוגרים עם אי ספיקת לב.
- **חדש 2024** - להפחתת הסיכון לירידה מתמשכת בתפקוד הכליה, למחלת כליות סופנית (ESKD), לתמותה ממחלת לב וכלי דם ולאשפוז במבוגרים עם מחלת כליות כרונית.
- **חדש 2024** - לשיפור השליטה ברמת הסוכר בדם בילדים ובמתבגרים מעל גיל 10 עם סוכרת מסוג 2 בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית.

אישורי סל הבריאות:

ג'ארדיאנס זמין למטופלים שלך בסל הבריאות 2024¹⁻²

 HF זמין לרישום דרך סל הבריאות²	 CKD זמין לרישום דרך סל הבריאות²	 T2D זמין לרישום דרך סל הבריאות²
לחולי אי ספיקת לב^{1*} עם מקטע פליטה ירוד $LVEF \leq 40\%$ אשר נותרו סימפטומטיים למרות מיצוי טיפול מיטבי למחלתם. לעניין זה טיפול מיטבי יכלול תרופות ממשפחת מעכבי ACE/ARB, BB עם מקטע פליטה שמור $LVEF > 40\%$ וגם NYHA class II-IV	לחולי מחלת כליה כרונית^{1*} המטופלים ב- ACEi/ARB ועונים על אחד מאלה^{1*}: $45 \leq eGFR \leq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ וגם $UACR \geq 200 \text{ mg/g}$ או $20 \leq eGFR \leq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ללא תלות בערכי יחס אלבומין/קראטינין (UACR) בשתן	לחולי סוכרת סוג 2^{1*} $HbA1c \geq 7\%$ על אף טיפול קודם למחלתם $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ובנוסף אבחנה של אחד מאלה: ◀ מטופל עם מחלה קרדיאלית אוטם בשריר הלב או ניתוח מעקפים או מחלת לב איסכמית ◀ מטופל עם מחלה כלייתית $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ או $UACR > 30 \text{ mg/g}$ ◀ טיפול בסוכרת סוג 2 בילדים בני 10 שנים ומעלה ^{1*}
למטופל שאינו עונה על קריטריוני הסל ג'ארדיאנס זמין לרישום: • דרך הביטוחים המשלימים של כל קופות החולים בהשתתפות הקופה • סופרפארם - במחיר מיוחד במתן מרשם פרטי		

* בהתאם לתנאי הרישום



היעילות הצפויה לכי הספרות

סוכרת סוג 2

- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו הפחית בצורה משמעותית את הסיכון להאירעות או החמרה של נפרופתיה ב 39% (HR 0.61, 95% CI 0.53, 0.70), $p < 0.001$.
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו הפחית בצורה משמעותית את הסיכון לאירועי MACE ב 14% (HR 0.86, 95% CI 0.74, 0.99), $p < 0.04$.
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו הפחית בצורה משמעותית את הסיכון לאירועי תמותה על רקע קרדיוסקולרי ב 38% (HR 0.62, 95% CI 0.49, 0.77), $p < 0.001$.
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו הפחית בצורה משמעותית את הסיכון לאישפוזים על רקע אי ספיקת לב ב 35% (HR 0.65, 95% CI 0.50, 0.85), $p < 0.002$.

אי ספיקת לב עם מקטע פליטה ירוד

- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת לב עם מקטע פליטה ירוד ($EF < 40\%$) הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא הראשי המשולב של תמותה קרדיוסקולרית או אישפוזים על רקע אי ספיקת לב ב 25% (HR 0.75 (95% CI 0.65, 0.86), $p < 0.001$.
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת לב עם מקטע פליטה ירוד ($EF < 40\%$) הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא השניוני הראשון של אישפוזים על רקע אי ספיקת לב ב 30% (אישפוז ראשון ואישפוזים חוזרים) (HR 0.70 (95% CI 0.58, 0.85).
- טיפול ב- empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת לב עם מקטע פליטה ירוד ($EF < 40\%$) הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא השניוני השני, השניוני בשיפוע של ה- eGFR מהבייסליין. ההבדל בין הקבוצות היה $+1.73$ mL/min פר שנה ($p < 0.001$).

אי ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור

- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור ($EF > 40\%$) הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא הראשי המשולב של תמותה קרדיוסקולרית או אישפוזים על רקע אי ספיקת לב ב 21% (HR 0.79 (95% CI 0.69, 0.90), $p < 0.001$.
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור ($EF > 40\%$) הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא השניוני הראשון של אישפוזים על רקע אי ספיקת לב (אישפוז ראשון ואישפוזים חוזרים) ב-27% (HR 0.73 (95% CI 0.61, 0.88).



- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור ($EF > 40\%$) הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא השניוני השני, השינוי בשיפוע של ה- eGFR מהבייסליין. ההבדל בין הקבוצות היה 1.36 mL/min פר שנה ($p < 0.001$).

אי ספיקת כליות

- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת כליות הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא הראשי המשולב של תמותה קרדיווסקולרית או התקדמות של מחלת כליות ב-28% ($HR 0.72$, $95\% \text{ CI: } 0.64, 0.82$, $p < 0.001$).
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת כליות הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא השניוני של אישפוזים מכל סיבה (אישפוז ראשון ואישפוזים חוזרים) ב-14% ($HR 0.86$, $95\% \text{ CI: } 0.78, 0.95$).
- טיפול ב- Empagliflozin לעומת פלסבו בחולי אי ספיקת כליות הפחית משמעותית את הסיכון לתוצא של שינוי בשיפוע של ה- eGFR מהבייסליין. ההבדל בין הקבוצות היה 1.37 mL/min + פר שנה ($95\% \text{ CI: } 1.16, 1.59$).

תופעות לוואי

תופעות לוואי חמורות:

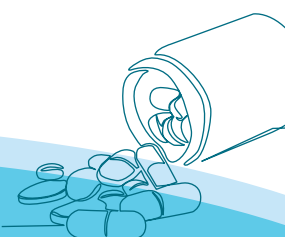
- חמצת קטוטית (שכיחות לא ידועה)
- התייבשות (תופעות לוואי שאינה שכיחה - מופיעה ב-1 עד 10 משתמשים מתוך 1000)
- Fournier's gangrene - זיהום חיידקי נדיר אך מסכן חיים ברקמות התת עוריות באזור הגניטלי (עד פי הטבעת) (שכיחות לא ידועה)
- זיהומים חמורים בדרכי השתן (שכיחות לא ידועה)
- רמת סוכר נמוכה בדם (היפוגליקמיה) (מופיעות ביותר ממשתמש 1 מתוך 10)
- זיהום פטרייתי בנרתיק (תופעת לוואי שכיחה - מופיעה ב-1 עד 10 משתמשים מתוך 100)
- זיהום פטרייתי בעור אשר מסביב לפין (זיהום בעט רת הפין בלבד או בעטרת הפין והעורלה בקרב גברים לא נימולים) (תופעת לוואי שכיחה - מופיעה ב-1 עד 10 משתמשים מתוך 100)
- כריתות (קטיעות) מעכבי SGLT2 עלולים להגביר את הסיכון לקטיעות גפיים תחתונות.
- תגובות אלרגיות חמורות (שכיחות לא ידועה) תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש 1 מתוך 10):

- זיהומים בדרכי השתן בקרב נשים

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב-1 עד 10 משתמשים מתוך 100):

- זיהומים בדרכי השתן בקרב גברים
- זיהומים בדרכי הנשימה העליונות
- השתנה מרובה
- שינויים בפרופיל השומנים בדם
- כאבי מפרקים
- בחילה
- צמא



תופעות לוואי לא שכיחות (מופיעות ב- 1 עד 10 משתמשים מתוך 1000):

■ ירידה בנפח הדם

התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

■ ג'ארדיאנס אינה מומלצת למטופלים עם סוכרת סוג 1 או לטיפול בחמצת קטוטית של סוכרת (Diabetic ketoacidosis)

■ ג'ארדיאנס לא מומלצת לשימוש לשיפור השליטה ברמת הסוכר במטופלים עם סוכרת מסוג 2 וערכי הערכת קצב סינון פקעית הכליה (eGFR) הקטנים מ- 30ml/min/1.73m^2

■ ג'ארדיאנס לא מומלצת במטופלים עם מחלה פוליציסטית של הכליה או במטופלים הנוטלים או שנטלו לאחרונה סוגים מסוימים של טיפול המדכא את המערכת החיסונית על מנת לטפל במחלת כליה.

המנגנון הפרמקולוגי

ג'ארדיאנס (Empagliflozin) הינה מעכב פומי, ספיציפי וסלקטיבי של נשא נתרן-גלוקוז 2 (sodium-glucose co-transporter-2). ע"י עיכוב ה-SGLT2, ג'ארדיאנס (Empagliflozin) מפחיתה את הספיגה מחדש של הגלוקוז בכיליה ומגבירה את ההפרשה של הגלוקוז בשתן. השפעה זו גורמת לירידה בעומס הנוזל, לירידה בלחץ על החדרים בלב ומפחיתה את הסיכון ל-cardiac decompensation אשר תורמים למנגנון המורכב שמפחית את הסיכון לתמותה קרדיוסקולרית.

מאמרים רלוונטיים

[Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes](#) | New England Journal of Medicine, 2015

[Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure](#) | New England Journal of Medicine, 2020

[Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction](#) | New England Journal of Medicine, 2021

[Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease](#) | New England Journal of Medicine, 2023





Repatha (Evolocumab)

ההתוויה לפי הספרות + מינון

רפאטה ניתנת במינון יחיד של 140 מ"ג, ללא צורך בטטרציה.

■ דיסליפדמיה משפחתית – הומוזיגוטית והטרוזיגוטית מגיל 10.

■ מחלה טרשתית מבוססת של הלב וכלי הדם - למבוגרים עם מחלה טרשתית מבוססת של הלב וכלי הדם, כדי להוריד את הסיכון לאירוע בלב ובכלי הדם ע"י הורדת רמות הכולסטרול. התרופה ניתנת כתוספת על מנת להוריד גורמי סיכון אחרים.

היעילות הצפויה לפי הספרות

ירידה של 59% בערכי ה-LDL לערך ממוצע של 30mg/dl כבר תוך 4-7 ימים, ירידה של 19% בתחלואה קרדיווסקולרית, התחלה מוקדמת של רפאטה מורידה ב-23% תמותה מסיבות קרדיווסקולריות.

תופעות לוואי

תופעות לוואי שכיחות: תופעות שמופיעות ב 10-1 מטופלים מתוך 100:

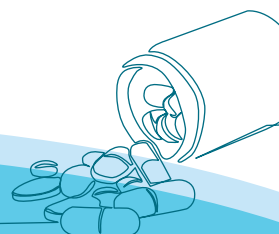
שפעת, תגובות במקום ההזרקה, כמו חבלה, אודם, דימום, כאב או נפיחות, תגובות אלרגיות כולל פריחה בעור.

התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

רגישות יתר ל-Evolocumab או לאחד מהרכיבים בתרופה.

המנגנון הפרמקולוגי

רפאטה מכילה את החומר הפעיל אוולוקומב, נוגדן חד שבטי. אוולוקומב תוכנן להיצמד לחומר שנקרא PCSK9 אשר משפיע על יכולת הכבד להכניס אליו את הכולסטרול. התרופה, על ידי היצמדות וניטרול ה-PCSK9, מעלה את כמות הכולסטרול שנכנס לכבד וכך מורידה את רמת הכולסטרול בדם.



אישורי סל הבריאות

1. מניעה שניונית של אירועים קרדיווסקולריים בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית ידועה וערכי ה-LDL שלהם מעל 100 מ"ג/דצ"ל, למרות טיפול מרבי בסטטינים בשילוב עם Ezetimibe, למשך חודשיים לפחות. מרשם יינתן ע"י רופא קרדיולוג או ליפידולוג או רופא מומחה בנירולוגיה
2. טיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולה הסובל מ-HoFH לאחר מיצוי טיפול של סטטינים עם Ezetimibe. מרשם יינתן ע"י רופא קרדיולוג או ליפידולוג.

מאמרים רלוונטיים

- FOURIER – Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease – Sabatine, Marc S., et al. "Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease." New England journal of medicine 376.18 (2017): 1713-1722.
- FOURIER-OLE – Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease – O'Donoghue, Michelle L., et al. "Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease." Circulation 146.15 (2022): 1109-1119.
- FOURIER-OLE analysis – Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE – Gaba, Prakriti, et al. "Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE." Circulation 147.16 (2023): 1192-1203.

שירות תמיכה לרופאים ו/או למטופלים

שירות אחיות מלוות "מקול הלב" – 5634*





Lojuxta (Lomitapide)

ההתוויה לפי הספרות + מינון

לוג'וקסטה הינה טיפול פומי המגיע בשלושה מינונים – 5mg, 10mg, 20mg. ניתן לטפל במינון של עד 60mg. לוג'וקסטה משמשת כתוספת לדיאטה דלת שומן ולטיפולים אחרים להפחתת שומנים בדם, בחולים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הומוזיגוטית (HoFH) לשם הורדת: כולסטרול LDL, כולסטרול כללי, אפוליפופרוטאין, כולסטרול non-HDL.

היעילות הצפויה לפי הספרות

הפחתת ערכי ה-LDL ב- 50% תחת טיפול במינון ממוצע של 40mg/d בנוסף לטיפול להפחתת לפידיים.

תופעות הלוואי

תופעות לוואי חמורות

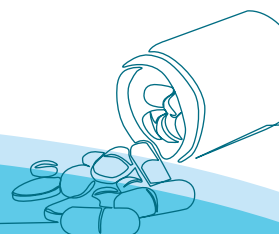
בדיקות דם חריגות לתפקודי כבד דווחו בתדירות גבוהה (עלולות להופיע ב-עד 1 מתוך 10 אנשים). הסימנים והתסמינים של בעיות כבד כוללות: בחילות, הקאות, כאבי בטן, כאבי שרירים, חום, הצהבת העור או העיניים, עייפות יתר, הרגשה דמוית שפעת

תופעות לוואי נוספות תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להופיע ביותר מ-1 מתוך 10 אנשים)

שלשול, בחילות והקאות, כאבי בטן, אי נוחות או נפיחות בטנית, ירידה בתיאבון, הפרעות עיכול, גזים, עצירות, ירידה במשקל

התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל (לומיטאפיד) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה
- יש לך בעיות בכבד או בדיקות כבד חריגות שאינן מוסברות
- יש לך בעיות במעיים או שיש לך בעיה בספיגת המזון במעיים
- אתה נוטל יותר מ-40 מ"ג סימבסטטין מדי יום (תרופה נוספת המשמשת להורדת כולסטרול)
- אתה נוטל אחת מתרופות ממשפחה מעכבת CYP 3A4
- את בהיריון, מנסה להיכנס להיריון או חושבת שאת בהיריון



המנגנון הפרמקולוגי

לוג'קסטה מכילה את החומר הפעיל שנקרא לומיטאפיד הפועל על ידי חסימת הפעולה של "חלבון העברת טריגליצרידים מיקרוזומלי". חלבון זה ממוקם בכבד ובתאי המעי, שם הוא מעורב בהרכבת חומרים שומניים לחלקיקים גדולים יותר שמשתחררים לאחר מכן לזרם הדם. על ידי חסימת חלבון זה, התרופה מורידה את רמת השומנים והכולסטרול בדם.

אישורי סל הבריאות

התרופה תינתן לטיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולה הסובל מ- HoFH לאחר מיצוי טיפול בסטטינים, Ezetimibe ומעכבי PCSK9 במינון מרבי למשך 3 חודשים.

מאמרים רלוונטיים

Cuchel, Marina, et al. "Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study." The Lancet 381.9860 (2013): 40-46.

שירות תמיכה לרופאים ו/או למטופלים

שירות אחיות ודיאטניות מלוות "מקול הלב" – 5634*





Semaglutide as Ozempic Or Rybelsus

ההתוויה לפי הספרות + מינון

Rybelsus/Ozempic is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control as an adjunct to diet and exercise

- As monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications
- In combination with other medicinal products for the treatment of diabetes.

היעילות הצפויה לפי הספרות

SC semaglutide - ירידה של HbA_{1c} 1.5% + 3.6 ק"ג ירידה במשקל לעומת פלסבו.

Oral semaglutide - ירידה של HbA_{1c} 1.1% + 3.7 ק"ג ירידה במשקל לעומת פלסבו.

תופעות הלוואי

בחילות 15-19.9%, שלשול 10-13.3%, הקאות 6.4-8.4% מהמטופלים

התוויות נגד מוחלטות ויחסיות

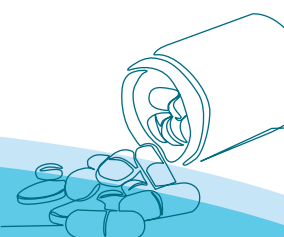
רגישות לחומר פעיל או לאחד הרכיבים הנוספים

המנגנון הפרמקולוגי

GLP1-RA

אישורי סל הבריאות: ההתוויה המאושרת לקבלה דרך סל הבריאות

המולקולה בשתי הפורמולציות, נכנסה השנה לסל הבריאות בהתוויה לסוכרת סוג 2, בהתאם למסגרת ההכללה בסל שתרכפות ממשפחת האנלוגיים ל- GLP1



מאמרים רלוונטיים

- Once weekly semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and heart failure with reduced left ventricular ejection fraction; Rev Esp Cardiol, 16 JAN 2024
- Real world Use of Oral and Subcutaneous Semaglutide in Routine Clinical Practice in the UK: A Single-Centre, Retrospective Observational Study; Diabetes Therapy, 1 MARCH 2024
- Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA_{1c} in diabetes: the SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials; European Heart Journal 27 FEB 2024
- The effect of semaglutide on blood pressure in patients with type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis; 15 DEC 2023 Endocrine

שירות תמיכה לרופאים ו/או למטופלים

למטופלים- 1-700-50-41-22

לרופאים- אפליקציית NovoCare for HCP





Semaglutide as Wegovy

Therapeutic indications

Adults: Wegovy® is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesity), or
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ to $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity e.g. dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or cardiovascular disease.

Adolescents (≥ 12 years): Wegovy® is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adolescents ages 12 years and above with obesity (BMI ≥ 95 th percentile as defined on sex- and age-specific BMI growth charts -CDC.gov), and body weight above 60 kg.

Treatment with Wegovy® should be discontinued and re-evaluated if adolescent patients have not reduced their BMI by at least 5% after 12 weeks on the 2.4 mg or maximum tolerated dose.

Posology

Adults

The maintenance dose of semaglutide 2.4 mg once-weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg. To reduce the likelihood of gastrointestinal symptoms, the dose should be escalated over a 16-week period to a maintenance dose of 2.4 mg once weekly (see Table 2). In case of significant gastrointestinal symptoms, consider delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved. Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended.

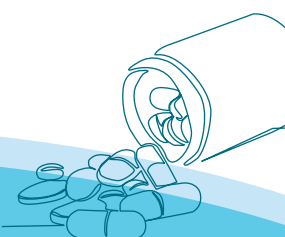
Table 2 Dose escalation schedule

Dose escalation	Weekly dose
Week 1–4	0.25 mg
Week 5–8	0.5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1.7 mg
Maintenance dose	2.4 mg

Adolescents

For adolescents ages 12 years and above, the same dose escalation schedule as for adults should be applied (see Table 2). The dose should be increased until 2.4 mg (maintenance dose) or maximum tolerated dose has been reached. Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended.

For more information please refer to the Wegovy® SmPC approved by IL MoH



Expected efficacy

Expected weight loss of between 15–18% of total body weight at 68 weeks of treatment

Most frequent adverse events

In four phase 3a trials, 2,650 adult patients were exposed to Wegovy. The duration of the trials were 68 weeks. The most frequently reported adverse reactions were gastrointestinal disorders including nausea, diarrhoea, constipation and vomiting. Also, headache and fatigue. The above were defined as very common ($\geq 1/10$).

For more information please refer to the Wegovy® SmPC approved by IL MoH.

Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. of the Wegovy® SmPC approved by IL MoH

Mechanisms of action

Semaglutide is a GLP-1 analogue with 94% sequence homology to human GLP-1. Semaglutide acts as a GLP-1 receptor agonist that selectively binds to and activates the GLP-1 receptor, the target for native GLP-1.

GLP-1 is a physiological regulator of appetite and calorie intake, and the GLP-1 receptor is present in several areas of the brain involved in appetite regulation.

Relevant articles

- John P.H. Wilding et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity N Engl J Med 2021; 384:989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183. [Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity | NEJM](#)
- A. Michael Lincoff et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023; 389:2221–2232 DOI: 10.1056/NEJMoa2307563. [Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes | NEJM](#) [Note: Wegovy is not indicated to reduce the risk of MACE in adults with established CVD and overweight or obesity; for more information please refer Wegovy® SmPC approved by IL MoH]
- Mikhail N. Kosiborod, Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2023; 389:1069–1084 DOI: 10.1056/NEJMoa2306963 [Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity | NEJM](#) [Note: Wegovy is not indicated to improve HF symptoms and physical limitations in individuals with overweight or obesity; for more information please refer Wegovy® SmPC approved by IL MoH]





Vazkepa® (Icosapent-ethyl)

ההתוויה המאושרת

To reduce the risk of cardiovascular events in adult statin-treated patients at high cardiovascular risk with elevated triglycerides (≥ 150 mg/dL [≥ 1.7 mmol/L]) and established cardiovascular disease or diabetes and at least one other cardiovascular risk factor.

מינון

המינון המומלץ הוא ארבע קפסולות רכות של 998 מ"ג, הנלקחות פעמיים ביום (2 קפסולות בכל נטילה), עם או אחרי ארוחה. יש לבלוע את הקפסולות בשלמותן; אין לשבור, לכתוש, להמיס או ללעוס את הכמוסות.

היעילות הצפויה לפי הספרות

Vazkepa® הפחיתה ב 25% את הסיכון היחסי (RRR) ב Primary end point (זמן עד להופעה ראשונה) של מוות קרדיווסקולרי, אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, צנתורים או אשפוזים בגין תעוקת חזה ($p < 0.0001$).

תופעות הלוואי השכיחות

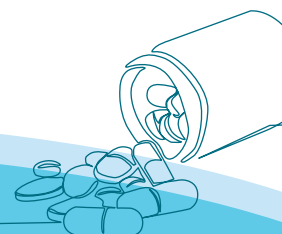
דימום (בשיעור של 11.8% בקב' הטיפול לעומת 9.9% בקב' הפלצבו), בצקת פריפרית (7.8%), פרפור פרוזדורים (5.8% בקב' הטיפול לעומת 4.5% בקב' הפלצבו, כשהבדל משמעותי נצפה בחולים עם היסטוריה של פרפור 12.5% לעומת 6.3%, עצירות (5.4%), כאבי שרירים (4.3%), גאווט (4.3%) ופריחה (3.0%).

התוויות נגד

רגישות יתר לחומר הפעיל, לסויה, לבוטנים או לאחד מרכיבי התרופה הנוספים. יש לנהוג בזהירות בחולים עם רגישות יתר לדגים או לפירות ים.

המנגנון הפרמקולוגי:

Vazkepa® כנראה משפיעה על מס' פקטורים של התקדמות הטרשת: הפחתה של הצטברות מקרופאג'ים, השפעות אנטי דלקתיות ונוגדות חמצון, השפעה אנטי טרומבוטית, שיפור בתפקוד האנדותרל, שיפור בפרופיל הליפופרוטאינים עם הפחתה של ליפופרוטאינים עשירים בטריליצידיים ועיבוי וייצוב של ה fibrous cap.



אישורים וזמינות בישראל

רשום בפנקס התכשירים של משרד הבריאות בישראל. אינו כלול בסל הבריאות. Vazkepa כלול בביטוח המשלים של קופ"ח לאומית. מובהר בזאת, כי בהתאם להוראות הדין בישראל, ניתן לעשות שימוש בתכשיר אך ורק בהתאם להוראות תקנה 29 לתקנות הרוקחים, התשמ"ו-1986.

מאמרים רלוונטיים

- [Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia](#) | Bhatt DL et al. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11-22.
- [Icosapent ethyl following acute coronary syndrome: the REDUCE-IT trial](#) | Sayah N et al. Eur Heart J. 2024 Jan 22: ehad889.

שירות תמיכה לרופאים

בכל שאלה ניתן לפנות לד"ר עדי מנחם: 050-7443131 | שרון אשרי: 052-2309818

המידע מוגש כשירות לציבור הרופאים מטעם חברת ניאופרם ישראל

למידע נוסף אודות התכשיר יש לעיין בעלון לרופא - [Vazkepa SPC Israel](#)





VYNDAMAX (tafamidis) 61 mg

ההתוויה המאושרת

התרופה מיועדת לטיפול בעמילואידוזיס טרנסתירטין לבבי (CM-ATTR) על רקע תורשתי או שאינו תורשתי (wild type) במבוגרים על מנת להפחית תמותה ואישכוז על רקע קרדיוסקולרי.

מינון

המינון המקובל הוא כמוסה אחת (61 מ"ג) ביום, עם או ללא אוכל. יש לבלוע את הכמוסה בשלמותה, אין לחצות. אין לפתוח ולפזר את תוכן הכמוסה.

היעילות הצפויה לפי הסכרות

30.2% הפחתה יחסית בתמותה מכל גורם (All-cause mortality) בטפמידס לעומת זרוע הפלסבו ($p=0.0259$).
32.4% הפחתה יחסית באשפוזים על רקע קרדיוסקולרי בטפמידס לעומת זרוע הפלסבו ($p<0.0001$).
אפקט סיגניפיקנטי נצפה תוך חצי שנה ונותר יציב עד 30 חודשים (סוף המחקר) ביחס לתפקוד (minute walk test 6) ולשאלוני איכות חיים (KCCQ-OS) ($p<0.0001$).

תופעות הלוואי השכיחות

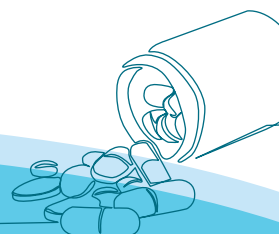
שכיחות תופעות הלוואי בחולים המטופלים בטפמידס מגלומין 80 מ"ג הייתה דומה לאלו שטופלו בפלסבו, למעט גזים (Flatulence) ב-8 חולים (4.5%) לעומת 3 חולים (1.7%) ועליה באנזימי כבד ב-6 חולים (3.4%) לעומת 2 חולים (1.1%).
תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע ב-עד 1 מכל 10 אנשים):
שלשול, פריחה, גרד

התוויות נגד

רגישות לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה.

המנגנון הפרמקולוגי

טפמידס הוא מייצב סלקטיבי של חלבון הטרנסתירטין. התרופה נקשרת לחלבון באתר הקישור לטירוקסין, ובכך מפחיתה את פירוק החלבון למונומרים שמתחילים את התהליך העמילואידוגני.



אישורי סל הבריאות

חולי עמילואידוזיס טרנסתירטין לבבי (CM-ATTR) על רקע תורשתי או שאינו תורשתי (wild type) במצב תפקוד NYHA I-III.

מאמרים רלוונטיים

- [Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy](#) New England Journal of Medicine. 2018
- [Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy](#) Circ Heart Fail. 2022 Jan; 15(1)



באדיבות החוג לפרמקותרפיה קרדיווסקולרית

פרופ' קובי שחם | יו"ר החוג
ד"ר קרן סקלסקי | מזכירת החוג

