Diwleiz, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabletki powlekane **Skrócona informacja o leku**

Nazwa leku: Diwleiz, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powlekana zawiera odpowiednio 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg rywaroksabanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka powlekana zawiera odpowiednio 20,43 mg, 41,51 mg, 26,15 mg, 34,86 mg laktozy (jednowodnej), patrz punkt 4.4 ChPL. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane (tabletka). **2,5 mg:** Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (średnica ok 4,6 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „M" po jednej stronie i „R" po drugiej stronie. **10 mg:** Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około 6,1 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „R" po jednej stronie i „10" po drugiej stronie. **15 mg:** Brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o średnicy około 5,7 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „M" po jednej stronie i „R2" po drugiej stronie. **20 mg:** Brązowe, trójkątne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (około 6,5 x 6,4 x 3,2 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „R" po jednej stronie i „20" po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania: 2,5 mg:** Produkt leczniczy Diwleiz, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi (patrz punkty 4.3, 4.4 oraz 5.1 ChPL). Produkt leczniczy Diwleiz, podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. **10 mg:** Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 ChPL pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni). **15 mg:** *Dorośli*. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 ChPL pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni). *Dzieci i młodzież.* Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała od 30 kg do 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego. **20 mg:** *Dorośli*. Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (patrz punkt 4.4 ChPL pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni). *Dzieci i młodzież.* Leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała ponad 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego. **Dawkowanie i sposób podawania: 2,5 mg:** Dawkowanie. Zalecana dawka wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę. *OZW:* Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Diwleiz 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75-100 mg ASA lub dawkę dobową 75-100 mg ASA oprócz dawki dobowej 75 mg klopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny. Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone (patrz punkt 5.1 ChPL). Leczenie produktem leczniczym Diwleiz należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji zdarzenia OZW (w tym zabiegach rewaskularyzacji); najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane. *CAD/PAD:* Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Diwleiz 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75-100 mg ASA. U pacjentów po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD nie należy rozpoczynać leczenia do momentu osiągnięcia hemostazy (patrz punkt 5.1 ChPL). Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. *OZW, CAD/PAD: Jednoczesne podawanie z terapią przeciwpłytkową:* U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej, należy przeanalizować, czy stosowanie produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwpłytkowego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową badano u pacjentów: po niedawno przebytym OZW w skojarzeniu z ASA plus klopidogrelem/tyklopidyną (patrz punkt 4.1 ChPL) oraz po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD w skojarzeniu z ASA i, w razie potrzeby, krótkotrwałym stosowaniem klopidogrelu (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). *Pominięcie dawki:* W przypadku pominięcia dawki

pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniem w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA) na produkt leczniczy Diwleiz:* W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy Diwleiz wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. *international normalized ratio,* INR) mogą być nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Diwleiz. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Diwleiz i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5 ChPL). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na antagonistów witaminy K (VKA):* Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym Diwleiz na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Diwleiz może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem leczniczym Diwleiz na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem leczniczym Diwleiz, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu leczniczego Diwleiz. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Diwleiz wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). *Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Diwleiz:* U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe:* Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego należy podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego Diwleiz. *Szczególne grupy pacjentów. <u>Zaburzenia czynności nerek:</u>* Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *<u>Zaburzenia czynności wątroby:</u>* Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). *<u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u>* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL). Ryzyko krwawienia zwiększa się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4 ChPL). *<u>Masa ciała:</u>* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL). *<u>Płeć:</u>* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *<u>Dzieci i młodzież:</u>* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tabletek produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne, dlatego stosowanie tabletek produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat. <u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Diwleiz przyjmuje się doustnie. Tabletki można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 4.5 i 5.2 ChPL). *Rozgniatanie tabletek:* Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, tabletkę Diwleiz można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6 ChPL). **<u>10 mg:</u>** <u>Dawkowanie:</u> *Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego:* Zalecana dawka to 10 mg rywaroksabanu przyjmowanego doustnie, raz na dobę. Początkową dawkę należy przyjąć w ciągu 6 do 10 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem utrzymanej hemostazy. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej, które to jest uzależnione od rodzaju zabiegu ortopedycznego: U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu biodrowego zaleca się leczenie przez 5 tygodni. U pacjentów poddawanych dużym zabiegom stawu kolanowego zaleca się leczenie przez 2 tygodnie. Jeśli pominięto dawkę produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć produkt leczniczy Diwleiz, a potem od następnego dnia powrócić do przyjmowania go raz na dobę. *Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP:* Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Krótkotrwałe leczenie (co najmniej przez 3 miesiące) należy rozważyć u pacjentów z ZŻG lub ZP spowodowanymi poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawno przebyty poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz). Dłuższy okres leczenia należy rozważyć u pacjentów z wtórną ZŻG lub ZP niezwiązanym z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, z idiopatyczną ZŻG lub ZP, lub z nawrotową ZŻG lub ZP w wywiadzie. Jeśli zalecana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZŻG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZŻG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki produktem leczniczym

Diwleiz w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz w dawce 20 mg raz na dobę. Okres leczenia i dawkę należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści wynikających z leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4 ChPL). W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz w celu zapewnienia przyjęcia 30 mg produktu leczniczego Diwleiz na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone dawkowanie 15 mg dwa razy na dobę. W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA) na produkt leczniczy Diwleiz:* W przypadku pacjentów leczonych na ZŻG, ZP i w profilaktyce nawrotów należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Diwleiz, gdy INR wynosi ≤ 2,5. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy Diwleiz wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR) będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Diwleiz. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Diwleiz i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5 ChPL). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na antagonistów witaminy K (VKA):* Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym Diwleiz na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Diwleiz może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem leczniczym Diwleiz na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem leczniczym Diwleiz, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu leczniczego Diwleiz. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Diwleiz wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). *Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Diwleiz:* U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe:* Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego Diwleiz. *Szczególne grupy pacjentów. <u>Zaburzenia czynności nerek:</u>* Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). W profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). W leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP, u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany zalecanego dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2 ChPL). Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana. *<u>Zaburzenia czynności wątroby:</u>* Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). *<u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u>* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *<u>Masa ciała:</u>* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *<u>Płeć:</u>* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *<u>Dzieci i młodzież:</u>* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Diwleiz w dawce 10 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne, dlatego stosowanie produktu leczniczego Diwleiz w dawce 10 mg nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat. *<u>Sposób podawania:</u>* Produkt leczniczy Diwleiz przyjmuje się doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). *<u>Rozgniatanie tabletek:</u>* Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę produktu leczniczego Diwleiz można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6 ChPL). **<u>15 mg:</u>** <u>Dawkowanie:</u> *Profilaktyka udaru i zatorowości*

obwodowej u dorosłych: Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną. Leczenie produktem leczniczym Diwleiz należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4 ChPL). W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych:* Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Krótkotrwałe leczenie (co najmniej przez 3 miesiące) należy rozważyć u pacjentów z ZŻG lub ZP spowodowanymi poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawno przebyty poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz). Dłuższy okres leczenia należy rozważyć u pacjentów z wtórną ZŻG lub ZP niezwiązanym z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, z idiopatyczną ZŻG lub ZP, lub z nawrotową ZŻG lub ZP w wywiadzie. Jeśli zalecana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZŻG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZŻG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki produktem leczniczym Diwleiz w dawce 10 raz na dobę, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz w dawce 20 mg raz na dobę. Okres leczenia i dawkę należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści wynikających z leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4 ChPL). W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz w celu zapewnienia przyjęcia dawki 30 mg produktu leczniczego Diwleiz na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone dawkowanie 15 mg dwa razy na dobę. W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży:* Leczenie produktem leczniczym Diwleiz u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1 ChPL). Dawkę dla dzieci i młodzieży oblicza się na podstawie masy ciała. Masa ciała od 30 do 50 kg: zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa. Masa ciała 50 kg lub więcej: zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa. Pacjenci o masie ciała poniżej niż 30 kg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rywaroksabanu granulat do sporządzania zawiesiny doustnej. Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała. Leczenie dzieci i młodzieży należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia. Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia. W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej po zauważeniu przyjąć pominiętą dawkę, ale tylko tego samego dnia. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent powinien pominąć dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniem. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA) na produkt leczniczy Diwleiz:* Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Diwleiz, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. *international normalised ratio*, INR) wynosi ≤ 3,0. Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Diwleiz, gdy INR wynosi ≤ 2,5. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy Diwleiz wartości INR będą nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Diwleiz. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Diwleiz i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5 ChPL). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na antagonistów witaminy K (VKA):* Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym Diwleiz na VKA. W czasie jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą, właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Diwleiz może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem leczniczym Diwleiz na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem leczniczym Diwleiz, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu leczniczego Diwleiz. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Diwleiz wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież: Dzieci zmieniające leczenie z produktu leczniczego Diwleiz na VKA, muszą kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Diwleiz przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania, należy wykonać badanie INR przed

następną zaplanowaną dawką produktu leczniczego Diwleiz. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Diwleiz i VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Diwleiz wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce (patrz powyżej i punkt 4.5 ChPL). *Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Diwleiz:* U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe:* Przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego Diwleiz. *Szczególne grupy pacjentów. Zaburzenia czynności nerek. Dorośli:* Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania: Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2 ChPL). Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2 ChPL). Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież: Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50-80 mL/min/1,73 m^2): nie ma potrzeby zmiany dawkowania, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 50 mL/min/1,73 m^2): Produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4 ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby:* Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *Masa ciała:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2 ChPL). Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała. *Płeć:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *Pacjenci poddawani kardiowersji:* Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie produktem leczniczym Diwleiz należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali produkt leczniczy Diwleiz zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji. *Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) z założeniem stentu:* Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg produktu leczniczego Diwleiz raz na dobę (lub 10 mg produktu leczniczego Diwleiz raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 mL/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12 przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Diwleiz u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ. Sposób podawania. *Dorośli:* Produkt leczniczy Diwleiz przyjmuje się doustnie. Tabletki należy przyjmować razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2 ChPL). *Rozgniatanie tabletek:* Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę produktu leczniczego Diwleiz można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych produktu leczniczego Diwleiz należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6 ChPL). *Dzieci i młodzież o masie ciała od 30 kg do 50 kg:* Produkt leczniczy

Diwleiz jest przeznaczony do podania doustnego. Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z jedzeniem (patrz punkt 5.2 ChPL). Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin. Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub zwymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak, jeśli pacjent zwymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie. Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki. *Rozgniatanie tabletek:* Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6 ChPL). **20 mg:** Dawkowanie: *Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych:* Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną. Leczenie produktem leczniczym Diwleiz należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4 ChPL). W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych:* Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP. Krótkotrwałe leczenie (co najmniej przez 3 miesiące) należy rozważyć u pacjentów z ZŻG lub ZP spowodowanymi poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawno przebyty poważny zabieg chirurgiczny lub poważny uraz). Dłuższy okres leczenia należy rozważyć u pacjentów z wtórną ZŻG lub ZP niezwiązanym z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, z idiopatyczną ZŻG lub ZP, lub z nawrotową ZŻG lub ZP w wywiadzie. Jeśli zalecana jest przedłużona profilaktyka nawrotowej ZŻG lub ZP (po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka to 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których występuje duże ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP, takich jak pacjenci z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub z nawrotową ZŻG lub ZP w okresie przedłużonej profilaktyki produktem leczniczym Diwleiz w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz w dawce 20 mg raz na dobę. Okres leczenia i dawkę należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści wynikających z leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.4 ChPL). W przypadku pominięcia dawki podczas fazy leczenia ze schematem 15 mg dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz w celu zapewnienia przyjęcia 30 mg rywaroksabanu na dobę. W takim przypadku możliwe jest jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek 15 mg. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone przyjmowanie 15 mg dwa razy na dobę. W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia z przyjmowaniem raz na dobę pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt leczniczy Diwleiz i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży*: Leczenie produktem leczniczym Diwleiz u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat należy rozpoczynać po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1 ChPL). Dawkę dla dzieci i młodzieży oblicza się na podstawie masy ciała. Masa ciała 50 kg lub więcej: zalecana dawka to 20 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa. Masa ciała od 30 do 50 kg: zalecana dawka to 15 mg rywaroksabanu raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobowa. Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rywaroksabanu granulat do sporządzania zawiesiny doustnej. Należy monitorować masę ciała dziecka i regularnie weryfikować dawkę. Ma to na celu zapewnienie utrzymania dawki terapeutycznej. Dostosowanie dawki powinno nastąpić tylko w oparciu o zmianę masy ciała. Leczenie dzieci i młodzieży należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące. W razie potrzeby klinicznej leczenie można wydłużyć do 12 miesięcy. Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci, które uzasadniałyby zmniejszenie dawki po 6 miesiącach leczenia. Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić indywidualny stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu zakrzepicy w porównaniu z potencjalnym ryzykiem krwawienia. W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej po zauważeniu przyjąć pominiętą dawkę, ale tylko tego samego dnia. Jeśli nie jest to możliwe, pacjent powinien pominąć dawkę i kontynuować przyjmowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniem. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Zmiana leczenia antagonistami witaminy K (ang. vitamin K antagonists, VKA) na produkt leczniczy Diwleiz:* Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Diwleiz, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. *international normalised ratio*, INR) wynosi ≤ 3,0. Leczenie ZŻG, ZP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży: należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem leczniczym Diwleiz, gdy INR wynosi ≤ 2,5. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt leczniczy Diwleiz wartości INR będą fałszywie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Diwleiz. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Diwleiz i z tego powodu nie należy go stosować (patrz punkt 4.5 ChPL). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na antagonistów witaminy K (VKA):* Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym Diwleiz na VKA. W czasie

jakiejkolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Diwleiz może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem leczniczym Diwleiz na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem leczniczym Diwleiz, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu leczniczego Diwleiz. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Diwleiz badania INR można wykonać wiarygodnie co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież: Dzieci zmieniające leczenie z produktu leczniczego Diwleiz na VKA, muszą kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Diwleiz przez 48 godzin po pierwszej dawce VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania, należy wykonać badanie INR przed następną zaplanowaną dawką produktu leczniczego Diwleiz. Zaleca się kontynuowanie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Diwleiz i VKA, aż INR będzie ≥ 2,0. Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Diwleiz wiarygodne badania INR można wykonać 24 godziny po ostatniej dawce (patrz powyżej i punkt 4.5 ChPL). *Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na produkt leczniczy Diwleiz:* U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy, należy przerwać jego przyjmowanie i rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Diwleiz od 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylnej heparyny niefrakcjonowanej). *Zmiana leczenia z produktu leczniczego Diwleiz na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe:* Przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz i pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego Diwleiz. *Szczególne grupy pacjentów. Zaburzenia czynności nerek:* Dorośli: Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania: Do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2 ChPL). Do leczenia ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2 ChPL). Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież: Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50-80 mL/min/1,73 m^2): nie ma potrzeby zmiany dawkowania, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 50 mL/min/1,73 m^2): Produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych (patrz punkt 4.4 ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby:* Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkty 4.3 i 5.2 ChPL). Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *Masa ciała:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych (patrz punkt 5.2 ChPL). Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała. *Płeć:* Nie ma potrzeby zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). *Pacjenci poddawani kardiowersji:* Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie produktem leczniczym Diwleiz należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali produkt leczniczy Diwleiz z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji. *Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. percutaneous coronary intervention, PCI) z założeniem stentu:* Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg produktu leczniczego Diwleiz raz na dobę (lub 10 mg produktu leczniczego Diwleiz raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 mL/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12 przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL). *Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Diwleiz u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat we wskazaniu profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ. Sposób podawania. *Dorośli:* Produkt leczniczy Diwleiz przyjmuje się doustnie. Tabletki należy przyjmować razem z jedzeniem (patrz punkt 5.2 ChPL). *Rozgniatanie tabletek:* Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, produkty lecznicze zawierające rywaroksaban w postaci tabletek można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych produktu leczniczego Diwleiz należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6 ChPL). *Dzieci i młodzież o masie ciała powyżej 50 kg*: Produkt leczniczy Diwleiz jest przeznaczony do podania doustnego. Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z jedzeniem (patrz pkt 5.2 ChPL). Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin. Jeśli pacjent wypluje natychmiast dawkę lub zwymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak, jeśli pacjent zwymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie. Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki. *Rozgniatanie tabletek:* Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, należy stosować produkt leczniczy Diwleiz w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy (patrz punkty 5.2 i 6.6 ChPL). **Przeciwwskazania: 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym. Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych. Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.2 ChPL) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic (patrz punkt 4.5 ChPL). Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh (patrz punkt 5.2 ChPL). Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). **2,5 mg:** Jednoczesne leczenie OZW terapią przeciwpłytkową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) (patrz punkt 4.4 ChPL). Jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub jakimkolwiek udarze w ciągu ostatniego miesiąca (patrz punkt 4.4 ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: 2,5 mg:** U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego 2,5 mg dwa razy na dobę zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwpłytkowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz klopidogrel/tyklopidyna.
U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z ASA. U pacjentów po niedawno przebytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwpłytkową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem klopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwpłytkowej z klopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej (patrz punkt 5.1 ChPL). Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwpłytkowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane. W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego. Ryzyko krwotoku: Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Diwleiz są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz, jeśli wystąpi poważny krwotok (patrz punkt 4.9 ChPL). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem jako dodatku do pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwpłytkowej częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego

powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Diwleiz w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwpłytkową u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8 ChPL). W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia. Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/min. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu produkt leczniczy Diwleiz należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5 ChPL). Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Diwleiz i substancjami przeciwpłytkowymi powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia. Inne czynniki ryzyka krwotoku: Podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z: wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi; niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi; innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku); retinopatią naczyniową; rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie. Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW oraz CAD/PAD: w wieku ≥ 75 lat, jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia indywidualnie u każdego pacjenta. Mniejszej masie ciała (< 60 kg), jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną. U pacjentów z CAD i ciężką objawową niewydolnością serca. Wyniki badań wskazują, że korzyści leczenia rywaroksabanem u takich pacjentów mogą być mniejsze (patrz punkt 5.1 ChPL). Pacjenci z chorobą nowotworową: Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem. U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). Pacjenci z protezami zastawek: Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że produkt leczniczy Diwleiz zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem leczniczym Diwleiz nie jest zalecane u tych pacjentów. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym: Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym. *Pacjenci z OZW:* Produkt leczniczy Diwleiz 2,5 mg jest przeciwwskazany do leczenia OZW u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (patrz punkt 4.3 ChPL). Przeprowadzono badanie kilku pacjentów z

OZW z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym, ale dostępne ograniczone dane dotyczące skuteczności wskazują, że pacjenci ci nie odnoszą korzyści z leczenia. *Pacjenci z CAD/PAD:* Nie badano pacjentów z CAD/PAD po przebytym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub przebytym w ciągu ostatniego miesiąca udarze niedokrwiennym, niezatokowym (patrz punkt 4.3 ChPL). Nie badano pacjentów po niedawnym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym. W przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwpłytkowej u tych pacjentów należy unikać leczenia produktem leczniczym Diwleiz 2,5 mg. Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe: Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg i substancji przeciwpłytkowych w takich sytuacjach. Jak wskazano w „Wytycznych dla przepisujących produkt leczniczy Diwleiz", należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi. Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/ podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2 ChPL). Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany. Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej: Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwpłytkowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami dla przepisujących lek podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2 ChPL). Pacjenci w podeszłym wieku: Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). Reakcje skórne: Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8 ChPL). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakikolwiek inny objaw nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. **10 mg:** W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego. Ryzyko krwotoku: Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Diwleiz są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz, jeśli wystąpi poważny krwotok (patrz punkt 4.9 ChPL). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Diwleiz leczenie profilaktyczne ŻChZZ po przebytej planowanej angioplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia. Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek,

to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6 krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/min. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 mL/min), otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi produkt leczniczy Diwleiz należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5 ChPL). Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6 krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5 ChPL). Inne czynniki ryzyka krwotoku: Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z: wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi; niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi; innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku); retinopatią naczyniową; rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie. Pacjenci z chorobą nowotworową: Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem. U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). Pacjenci z protezami zastawek: Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (ang. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że produkt leczniczy Diwleiz zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem leczniczym Diwleiz nie jest zalecane u tych pacjentów. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym: Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów (ang. *direct acting oral anticoagulants*, DOACs) o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie, ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem DOACs może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej: Nie przeprowadzono interwencyjnych badań klinicznych, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu u pacjentów po operacyjnym leczeniu złamań bliższego odcinka kości udowej. Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej: Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały ustalone, produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii. Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe: Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia

neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2 ChPL). Cewnik zewnątrzoponowy można usuwać po upływie co najmniej 18 godzin od podania ostatniej dawki rywaroksabanu. Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu. Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych, i interwencji chirurgicznej innych niż planowa aloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego: Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz, 10 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją.
Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2 ChPL). Pacjenci w podeszłym wieku: Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2 ChPL). Reakcje skórne: Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8 ChPL). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakikolwiek inny objaw nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. **15 mg:** W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego. Ryzyko krwotoku: Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Diwleiz są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz jeśli wystąpi poważny krwotok (patrz punkt 4.9 ChPL). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8 ChPL). W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia. Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego OUN (patrz punkt 5.1 ChPL). Ryzyko krwawienia należy dokładnie ocenić przed i podczas leczenia rywaroksabanem. Zaburzenia czynności nerek: U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/min. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5 ChPL). Produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 50 mL/min/1,73 m^2), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne. Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP 3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów

stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5 ChPL). Inne czynniki ryzyka krwotoku: Podobnie jak inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z: wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi; niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi; innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku); retinopatią naczyniową; rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie. Pacjenci z chorobą nowotworową: Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem. U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). Pacjenci z protezami zastawek: Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że produkt leczniczy Diwleiz zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem leczniczym Diwleiz nie jest zalecane u tych pacjentów. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym: Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu: Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1 ChPL). Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej: Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały ustalone, produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii. Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe: Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 15 mg w takich sytuacjach. Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego. Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrzoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2 ChPL). Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu. Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia

cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu leczniczego Diwleiz nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy. Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych, i interwencji chirurgicznej: Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz 15 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2 ChPL). Pacjenci w podeszłym wieku: Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2 ChPL). Reakcje skórne: Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8 ChPL). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakikolwiek inny objaw nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. **20 mg:** W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego. Ryzyko krwotoku: Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Diwleiz są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz, jeśli wystąpi poważny krwotok (patrz punkt 4.9 ChPL). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości (patrz punkt 4.8 ChPL).
W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia. Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek, to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną, np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci z zakrzepicą żył mózgowych i zatok z zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego OUN (patrz punkt 5.1 ChPL). Ryzyko krwawienia należy dokładnie ocenić przed i podczas leczenia rywaroksabanem. Zaburzenia czynności nerek: U dorosłych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz u pacjentów z klirensem kreatyniny 15-29 mL/min. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 mL/min (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Diwleiz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenia rywaroksabanu w osoczu krwi (patrz punkt 4.5 ChPL). Produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 50 mL/min/1,73 m^2), ponieważ dane kliniczne nie są dostępne. Interakcje z innymi produktami leczniczymi: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci otrzymujących jednocześnie leczenie systemowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego (patrz punkt 4.5 ChPL). Inne czynniki ryzyka krwotoku. Podobnie jak inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z: wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi; niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi; innymi

schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i choroba refluksowa przełyku); retinopatią naczyniową; rozstrzeniami oskrzeli lub krwawieniem płucnym w wywiadzie. Pacjenci z chorobą nowotworową: Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem. U pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL). Pacjenci z protezami zastawek: Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (ang. *transcatheter aortic valve replacement*, TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że produkt leczniczy Diwleiz zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem leczniczym Diwleiz nie jest zalecane u tych pacjentów. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym: Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani zabiegowi PCI z założeniem stentu: Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone (patrz punkt 4.2 i 5.1 ChPL). Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej: Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone, produkt leczniczy Diwleiz nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii. Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe: Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/ zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie centralnego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać środki przeciwkrzepliwe w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 20 mg w takich sytuacjach. Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany i należy go rozważyć pod kątem pilności zabiegu diagnostycznego. Opierając się na ogólnej charakterystyce farmakokinetycznej rywaroksabanu, aby usunąć cewnik zewnątrzoponowy powinna upłynąć co najmniej dwukrotność okresu półtrwania, czyli co najmniej 18 godzin u młodych dorosłych pacjentów i co najmniej 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku, po ostatnim podaniu rywaroksabanu (patrz punkt 5.2 ChPL). Kolejną dawkę rywaroksabanu można podać po upływie co najmniej 6 godzin po usunięciu cewnika. W przypadku nakłucia urazowego należy odczekać 24 godziny przed podaniem rywaroksabanu. Dane dotyczące czasu umieszczenia lub usunięcia cewnika do blokady centralnej u dzieci w czasie stosowania produktu leczniczego Diwleiz nie są dostępne. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie rywaroksabanu i rozważyć krótko działający pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy. Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych, i interwencji chirurgicznej: Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu leczniczego Diwleiz 20 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją. Jeśli nie jest możliwe opóźnienie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec pilności interwencji. Stosowanie produktu leczniczego Diwleiz należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po

zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że sytuacja kliniczna na to pozwala i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza (patrz punkt 5.2 ChPL). Pacjenci w podeszłym wieku: Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku (patrz punkt 5.2 ChPL). Reakcje skórne: Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu (patrz punkt 4.8 ChPL). Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakikolwiek inny objaw nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. **2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg:** Informacje dotyczące substancji pomocniczych: Produkt leczniczy Diwleiz zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu". **Działania niepożądane: 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trzynastu kluczowych badaniach fazy III (patrz Tabela 1 w ChPL). Rywaroksaban podawano łącznie 69 608 dorosłym pacjentom w dziewiętnastu badaniach fazy III i 488 pacjentom pediatrycznym w dwóch badaniach fazy II i dwóch badaniach fazy III. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia (patrz Tabela 2 w ChPL) (patrz również punkt 4.4 ChPL i „Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej). Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%). Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych: Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Diwleiz u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona w Tabeli 3 (patrz ChPL) według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Opis wybranych działań niepożądanych: Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie produktu leczniczego Diwleiz może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości (patrz punkt 4.9 ChPL, Postępowanie w przypadku krwawienia). W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę (patrz punkt 4.4 ChPL, „Ryzyko krwotoku"). Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa. Dla produktu leczniczego Diwleiz zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. **15 mg, 20 mg:** Dzieci i młodzież. *Leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ:* Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z dwóch badań fazy II i jednego fazy III, otwartych, przeprowadzanych z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania były ogólnie podobne między rywaroksabanem i produktem porównawczym w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży. Ogólnie profil bezpieczeństwa u 412 dzieci i młodzieży leczonych rywaroksabanem był podobny do obserwowanego u dorosłych oraz spójny wśród podgrup wiekowych, chociaż ocena jest ograniczona małą liczbą pacjentów. U dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u dorosłych ból głowy (bardzo często, 16,7%), gorączkę (bardzo często, 11,7%), krwawienie z nosa (bardzo często, 11,2%), wymioty (bardzo często, 10,7%), tachykardię (często, 1,5%), zwiększenie stężenia bilirubiny (często, 1,5%) i zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (niezbyt często, 0,7%). Podobnie jak u dorosłych, krwotok miesiączkowy obserwowano u 6,6% (często) dziewczynek po pierwszej miesiączce. Małopłytkowość, obserwowana podczas doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu u dorosłych, występowała często (4,6%) w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży. Działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** MSN Labs Europe Limited; KW20A, Corradino Park; Paola, PLA 3000; Malta.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: 2,5 mg: 29147; 10 mg: 29148; 15 mg: 29149; 20 mg: 29150. Pozwolenie wydane przez Prezesa URPLWMiPB. **Kategoria dostępności:** Rp - Lek wydawany na receptę. Szczegółowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (data ostatniej rewizji dokumentu: lipiec 2025). **Wszelkich informacji udziela:** MSN Labs Europe Limited; KW20A, Corradino Park; Paola, PLA 3000; Malta, strona internetowa: http://www.msnlabs.pl/. **Odpłatność:** Produkt pełnopłatny.