

## **DIWLEIZ (rivaroxaban) 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimate filmate**

### **Ghidul medicului prescriptor**

Acest ghid trebuie utilizat pentru a susține utilizarea adecvată a DIWLEIZ pentru următoarele indicații:

- DIWLEIZ 2,5 mg administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS) în monoterapie sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină, este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).
- DIWLEIZ 2,5 mg administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică simptomatică (BAP) cu risc crescut de evenimente ischemice.
- DIWLEIZ 10 mg: prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului.
- DIWLEIZ 10 mg: tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și EP la adulți. (Vezi pct. 4.4 pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).
- DIWLEIZ 15 mg:

#### *Adulți*

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).

#### *Copii și adolescenți*

- Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg, după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.
- DIWLEIZ 20 mg:

#### *Adulți*

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.
- Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți. (Vezi pct. 4.4. pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic).

#### *Copii și adolescenți*

- Tratamentul tromboemboliei venoase (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea peste 50 kg după cel puțin 5 zile de la tratamentul anticoagulant parenteral inițial.

Acest ghid include următoarele informații:

- Recomandări cu privire la doze
- Administrarea orală
- Managementul perioperator
- Contraindicații
- Supradozare
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Testarea coagulării

### **Ghidul medicului prescriptor**

Ghidul medicului prescriptor oferă recomandări pentru utilizarea Diwleiz 2,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg pentru a reduce la minim riscul de sângerare în timpul tratamentului cu Diwleiz 2,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg.

Ghidul medicului prescriptor nu înlocuiește Rezumatul caracteristicilor produsului(RCP) DIWLEIZ 2,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg.

Înainte de prescriere, vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului, care este disponibil pe site-ul ANMDMR.

### **Cardul de atenționare pentru pacient**

Fiecare pacient căruia i se prescrie DIWLEIZ primește un card de atenționare care este inclus în ambalajul medicamentului DIWLEIZ 2,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg. Vă rugăm să explicați pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții implicațiile tratamentului anticoagulant, subliniind, în special, necesitatea:

- Respectării tratamentului
- Administrării medicamentelor cu alimente (numai pentru concentrațiile de 15 mg și 20 mg)
- Recunoașterii semnelor sau simptomelor de sângerare
- Solicitării de asistență medicală atunci când este nevoie

Cardul de atenționare pentru pacient va informa medicii curanți și stomatologii cu privire la tratamentul anticoagulant al pacientului și va conține informații de contact pentru situații de urgență.

*Vă rugăm să instruiți pacienții să aibă asupra lor în permanență cardul de atenționare pentru pacient și să îl prezinte fiecărui furnizor de servicii medicale. De asemenea, vă rugăm să instruiți pacientul să bifeze căsuța corespunzătoare de pe cardul de atenționare pentru pacient, în funcție de doza administrate.*

### **CONȚINUT**

- 1. Adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral în FA (fibrilație atrială) non-valvulară;**
- 2. Adulți: Tratamentul TVP (trombozei venoase profunde) și EP (emboliei**

- pulmonare) și prevenirea TVP și EP recurente la adulți;
3. **Copii și adolescenți: Tratamentul TEV (tromboembolismului venos) și prevenirea recurenței;**
  4. **Adulți: Prevenirea TEV la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului;**
  5. **Adulți: Utilizare în boala arterială coronariană (BAC) și boala arterială periferică (BAP);**
  6. **Adulți: Utilizare în psSCA (prevenirea secundară a sindromului coronarian acut).**

## 1. ADULȚI: PREVENIREA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ÎN FA NON-VALVULARĂ

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  de ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.

### RECOMANDĂRI CU PRIVIRE LA DOZE

Doza recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu FA non-valvulară este de 20 mg o dată pe zi.

### SCHEMĂ DE DOZARE



**Tratament continuu**  
Rivaroxaban 20 mg o dată  
pe zi\*

A SE ADMINISTRA ÎMPREUNĂ  
CU ALIMENTE

\* La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi.

#### ***Pacienți cu insuficiență renală:***

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi. DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece datele clinice limitate indică o concentrație plasmatică semnificativ crescută. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei  $< 15$  ml/min. DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmaticice ale DIWLEIZ.

#### ***Durata tratamentului:***

Tratamentul cu DIWLEIZ trebuie continuat pe termen lung, cu condiția ca beneficiul terapiei de prevenire a accidentului vascular cerebral să depășească riscul potențial de sângerare. Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practicile de anticoagulare pe întreaga perioadă de tratament.

#### ***Doză omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat DIWLEIZ și să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

***Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană***

### ***percutanată cu implantare de stent:***

Există experiență limitată cu doza redusă de 15 mg de DIWLEIZ o dată pe zi (sau DIWLEIZ 10 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

### ***Pacienții supuși cardioversiei:***

DIWLEIZ poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie. Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu DIWLEIZ trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată.

## **ADMINISTRAREA ORALĂ**

### **DIWLEIZ 15 mg și 20 mg trebuie administrat împreună cu alimente.**

Administrarea acestor doze în același timp cu alimente susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând astfel o biodisponibilitate orală crescută. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul DIWLEIZ poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrării pe cale orală. După administrarea DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg comprimate filmate zdrobite, doza trebuie urmată imediat de ingestia de alimente. Comprimatele zdrobite de DIWLEIZ pot fi administrate, de asemenea, printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă. După administrarea unui comprimat zdrobit de DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimentare enterală.

## **GESTIONARE PERIOPERATORIE**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea DIWLEIZ 15/20 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului DIWLEIZ trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea DIWLEIZ trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică a pacientului permite acest lucru și hemostaza a fost restabilită în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

## **PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ**

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/ risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții care urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu se cunosc experiențe clinice cu utilizarea DIWLEIZ 20 mg în aceste situații.

Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a DIWLEIZ și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al DIWLEIZ. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al DIWLEIZ este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, nu este cunoscut momentul exact pentru fiecare pacient pentru a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici, de la ultima administrare de DIWLEIZ (a se vedea secțiunea 5.2 a Rezumatului caracteristicilor produsului). Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de DIWLEIZ.

Dacă are loc o puncție traumatică, administrarea de DIWLEIZ trebuie amânată cu 24 de ore.

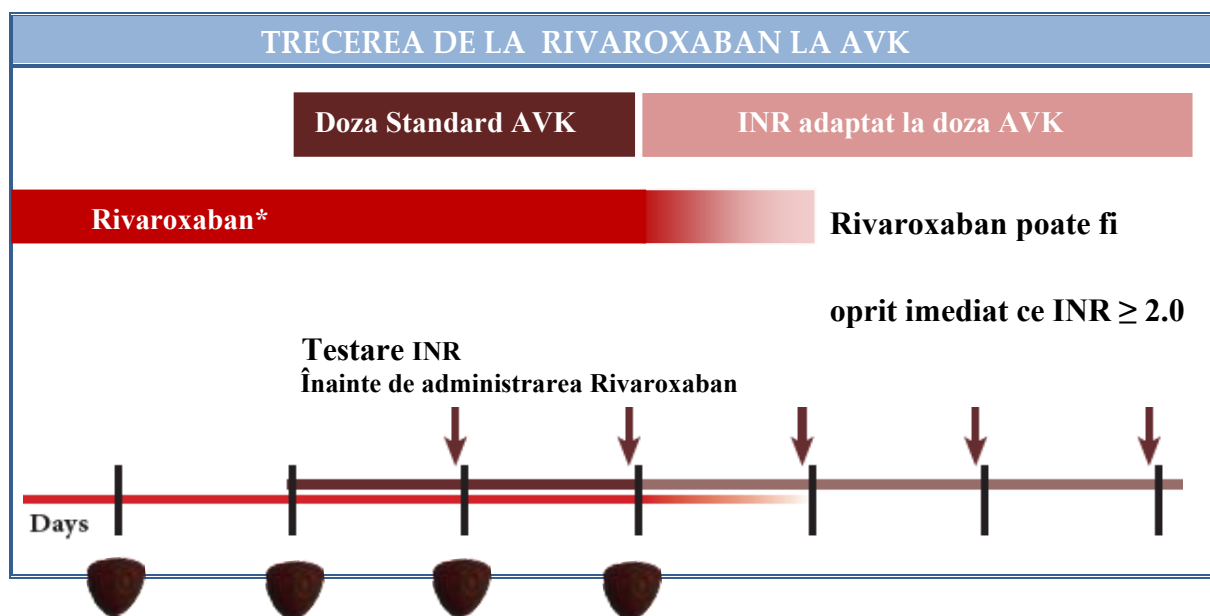
## **TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTII VITAMINEI K (AVK) LA DIWLEIZ (rivaroxaban)**



În cazul pacienților tratați pentru **prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice**, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu DIWLEIZ atunci când valoarea **INR este  $\leq 3,0$** .

**Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură adecvat a activității anticoagulante a DIWLEIZ** și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratamentul cu DIWLEIZ în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

#### TRECEREA DE LA DIWLEIZ (rivaroxaban) LA AVK



\* A se vedea recomandările de dozare pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, reducând la minim, în același timp, riscul de sângerare în timpul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ.

Când se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

**Determinarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a DIWLEIZ.** În perioada în care pacienților li se administrează DIWLEIZ concomitent cu AVK, valorile INR se vor determina în ziua următoare, chiar înainte de administrarea următoarei doze de DIWLEIZ (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar DIWLEIZ va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu DIWLEIZ, valorile INR vor reflecta în mod corespunzător dozarea de AVK.

### **TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA DIWLEIZ**

- Pacienți cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de DIWLEIZ trebuie să înceapă în momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală.
- Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de DIWLEIZ cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

### **TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de DIWLEIZ.

### **CONTRAINDICAȚII**

La fel ca toate anticoagulantele, DIWLEIZ poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, DIWLEIZ este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- Tratament concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C.

***DIWLEIZ este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână

gravide în timpul tratamentului cu DIWLEIZ . În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului.

### **GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI**

Riscul de hemoragie crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa dacă manifestă semne și simptome caracteristice unor complicații hemoragice.

Decizia de a urma un tratament, la acești pacienți, trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare:

***Pacienți cu insuficiență renală:*** A se vedea punctul "Doze recomandate" pentru pacienții cu insuficiență renală.

#### ***Pacienți cărora li se administrează medicamentul DIWLEIZ concomitent cu alte medicamente:***

Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).

Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

#### ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:***

Similar altor medicamente antitrombotice, DIWLEIZ nu este recomandat pacienților cu risc crescut de sângerare precum:

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte boli gastrointestinale fără ulceratii active care pot duce la complicații hemoragice (de exemplu, boala inflamatorie intestinală, esofagita, gastrita și boala de reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară

#### ***Pacienți cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea DIWLEIZ nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace, prin urmare, nu există date care să susțină că DIWLEIZ oferă protecție anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la acești pacienți.

#### ***Pacienți cu cancer:***

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai ridicat de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie pus în balanță cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ în funcție de localizarea tumorii, terapia

antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu DIWLEIZ.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc de hemoragie ridicat, utilizarea DIWLEIZ este contraindicată.

### **SUPRADOZARE**

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de DIWLEIZ, se așteaptă un efect de plafon fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozării poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

### **GESTIONAREA COMPLICAȚILOR HEMORAGICE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează DIWLEIZ, trebuie amânată administrarea dozei următoare de DIWLEIZ, sau, dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi: compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (FVIIa-r). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca DIWLEIZ să se elimine prin dializă.

### **TESTAREA PARAMETRILOR DE COAGULARE**

Tratamentul cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de DIWLEIZ poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la DIWLEIZ poate ajuta susținerea unor decizii clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici DIWLEIZ pentru a măsura concentrația de DIWLEIZ sunt acum disponibile pe piață.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin, după cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR). Deoarece INR reprezintă un etalon de măsură pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea valorii INR-ului pentru a măsura activitatea DIWLEIZ. Deciziile asupra dozelor sau tratamentului nu trebuie să se bazeze pe

valoarea INR-ului, cu excepția cazului în care se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK conform descrierii de mai sus.

## 2. ADULȚI: TRATAMENTUL TVP (trombozei venoase profunde) ȘI EP (emboliei pulmonare) ȘI PREVENIREA RECURENȚEI TVP ȘI EP

### DOZE RECOMANDATE

Pacienții adulți sunt tratați inițial cu 15 mg de două ori pe zi pentru primele trei săptămâni. Acest tratament inițial este urmat de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea perioadei de tratament.



\*Se pot avea în vedere pacienții cu TVP/PE și insuficiență renală pentru reducerea dozei.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu DIWLEIZ 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea DIWLEIZ 20 mg o dată pe zi.

DIWLEIZ 10 mg nu este recomandat pentru primele 6 luni de tratament al TVP sau EP.

### ***Pacienți cu insuficiență renală:***

DIWLEIZ trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandat la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/min. Datele clinice limitate pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15 -29 ml/min) indică faptul că concentrațiile plasmatice ale DIWLEIZ sunt semnificativ crescute. Prin urmare, DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) sau severă (15- 29 ml/min) tratați pentru TVP acută, EP acută și prevenirea TVP și EP recurente nu

necesită o reducere a dozei.

Cu toate acestea, în timpul fazei de continuare a tratamentului, trebuie luată în considerare o reducere a dozei, de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi, dacă riscul de sângerare evaluat pentru pacient depășește riscul de recurență a TVP și EP. Recomandarea pentru utilizarea dozei de 15 mg este bazată pe modele farmacocinetice, și nu a fost studiată în acest cadru clinic. Atunci când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală\* care primesc concomitent și alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice ale DIWLEIZ.

### ***Durata tratamentului:***

Durata tratamentului trebuie individualizată după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de hemoragie. Se recomandă supravegherea clinică în conformitate cu practicile de anticoagulare pe întreaga perioadă de tratament.

### ***Doză omisă:***

- Faza de tratament cu administrare de două ori pe zi (15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni). Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat DIWLEIZ pentru a se asigura administrarea a 30 mg de DIWLEIZ pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi.
- Faza de tratament cu administrare o dată pe zi (după trei săptămâni): Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat DIWLEIZ și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

## **ADMINISTRAREA ORALĂ**

**DIWLEIZ 15 mg și 20 mg trebuie administrat cu alimente.** Administrarea acestor doze în același timp cu alimente susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând astfel o biodisponibilitate orală ridicată.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, un comprimat filmat de DIWLEIZ poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și apoi administrat pe cale orală. Administrarea comprimatelor filmate de DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg zdrobite, trebuie urmată imediat de ingestia de alimente. Comprimatele zdrobite de DIWLEIZ pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă. După administrarea unui comprimat zdrobit de DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de alimentare enterală.

\* cu insuficiență renală moderată (CrCL 30-49 ml/min) pentru Diwleiz 10 mg

## **GESTIONARE PERIOPERATORIE**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea DIWLEIZ 15/20 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura/intervenția nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului DIWLEIZ trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea DIWLEIZ trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

## **PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ**

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune diagnosticul și tratamentul de urgență. Înainte de intervenția la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții care urmează să administreze un tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie. Nu se cunosc experiențe clinice pentru aceste situații cu privire la utilizarea de DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg.

Trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al DIWLEIZ pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a DIWLEIZ și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al DIWLEIZ este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, nu este cunoscut momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut, nu este cunoscut și ar trebui apreciat în funcție de urgența unei proceduri de diagnosticare.

Luând în considerare caracteristicile farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici, de la ultima administrare de DIWLEIZ (a se vedea secțiunea 5.2 a rezumatului caracteristicilor produsului). Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la

îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de DIWLEIZ.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea DIWLEIZ trebuie amânată timp de 24 de ore.

Nu sunt disponibile date privind plasarea sau îndepărtarea unui cateter neuraxial la copii în timpul tratamentului cu DIWLEIZ. Trebuie întrerupt DIWLEIZ și trebuie luată în considerare posibilitatea administrării unui anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

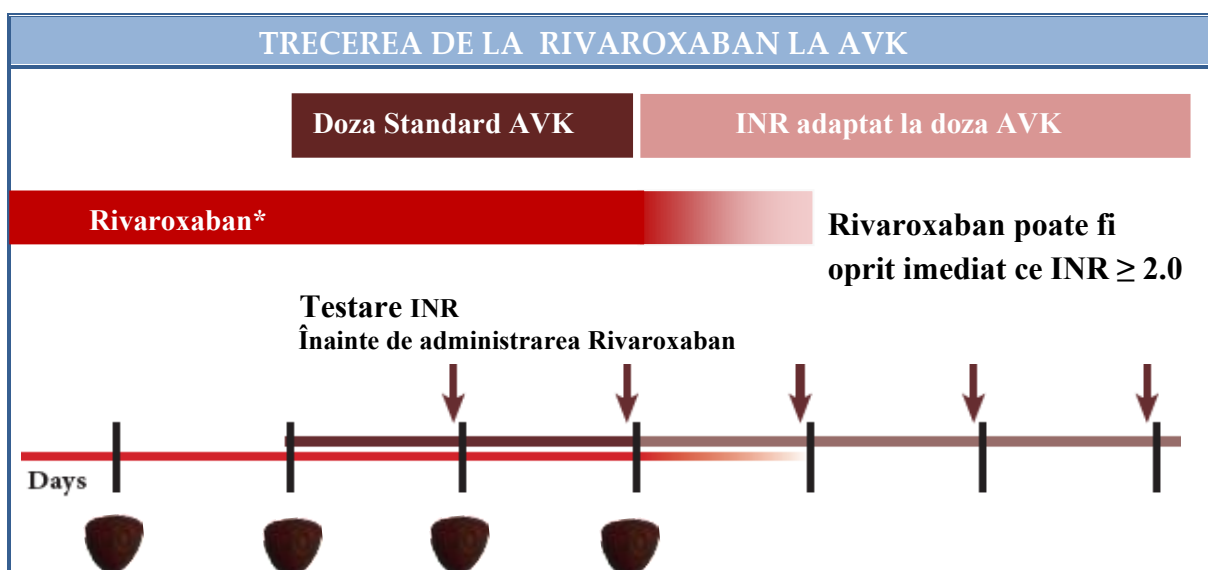
### TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTII VITAMINEI K (AVK) LA DIWLEIZ



În cazul pacienților tratați pentru **TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și EP**, tratamentul cu AVK trebuie oprit și tratamentul cu DIWLEIZ trebuie inițiat atunci când **INR este ≤ 2.5**.

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură adecvat a activității anticoagulante a DIWLEIZ și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Un tratament în cadrul căruia pacientului i se administrează doar DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

### TRECEREA DE LA DIWLEIZ (rivaroxaban) LA AVK



\*A se vedea recomandările de dozare pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, reducând la minim, în același timp, riscul de sângerare în timpul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ.

Când se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

### **TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA DIWLEIZ**

- În cazul pacienților cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de DIWLEIZ trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.
- În cazul pacienților cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de DIWLEIZ cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

### **TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de DIWLEIZ.

### **CONTRAINDICAȚII**

La fel ca toate anticoagulantele, DIWLEIZ poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, DIWLEIZ este contraindicat la adulți și copii cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- Tratament concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând

situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial

- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C.

***DIWLEIZ este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu DIWLEIZ. În timpul alăptării. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/tratamentul.

**GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI**

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa dacă prezintă semne și simptome caracteristice complicațiilor hemoragice. Decizia în legătură cu tratamentul cu DIWLEIZ, la acești pacienți, trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare:

***Pacienți cu insuficiență renală:*** A se vedea secțiunea "Doze recomandate" pentru pacienții cu insuficiență renală.

***Pacienți cărora li se administrează medicamentul DIWLEIZ concomitent cu alte medicamente:***

- Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).

- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acidul acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:***

Similar altor medicamente antitrombotice, DIWLEIZ nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulcerăție activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară

- bronșiectazie sau hemoragie pulmonară în antecedente

#### ***Pacienți cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea DIWLEIZ nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că DIWLEIZ ar putea avea activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la acești pacienți.

#### ***Pacienți cu cancer:***

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai ridicat de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie pus în balanță cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu DIWLEIZ.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc de sângerare ridicat, utilizarea DIWLEIZ este contraindicată.

### **SUPRADOZARE**

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de DIWLEIZ, se așteaptă un efect de plafon fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozării, poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

### **GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează DIWLEIZ, trebuie amânată administrarea dozei următoare de DIWLEIZ sau, dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratamentul simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge
- Pentru hemoragiile care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (FVIIa-r). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca DIWLEIZ să se elimine prin dializă.

### **TESTAREA PARAMETRIILOR DE COAGULARE**

Tratamentul cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

Cu toate acestea, determinarea concentrației de DIWLEIZ poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la DIWLEIZ poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici DIWLEIZ pentru a măsura concentrația de DIWLEIZ sunt acum disponibile pe piață. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin, după cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR). Deoarece INR reprezintă un etalon de măsură pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea valorii INR-ului pentru a măsura activitatea DIWLEIZ. Deciziile asupra dozelor sau tratamentului nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la DIWLEIZ la AVK, conform descrierii de mai sus.

### **3. COPII ȘI ADOLESCENȚI: TRATAMENTUL TEV ȘI PREVENIREA RECURENȚEI ACESTEIA**

Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și o greutate corporală cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial.

#### **DOZE RECOMANDATE**

Pentru copiii și adolescenții care cântăresc  $\geq 30$  kg se poate administra un comprimat DIWLEIZ (15 mg pentru copii 30- $<50$  kg, 20 mg pentru copii  $\geq 50$  kg) o dată pe zi.

Doza este determinată în funcție de greutatea corporală. Greutatea unui copil trebuie monitorizată și doza trebuie revizuită periodic, pentru a asigura menținerea unei doze terapeutice.

Pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al altor medicamente care conțin DIWLEIZ granule pentru suspensie orală disponibile pe piață.

#### ***Pacienți cu insuficiență renală:***

Nu este necesară ajustarea dozei pentru copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară: 50 ml-80 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la pacienții pediatrici.

DIWLEIZ nu este recomandat copiilor și adolescenților cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară  $<50$  ml/ min și 1,73 m<sup>2</sup>), deoarece nu sunt disponibile date clinice în acest sens.

#### ***Durata tratamentului:***

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 3 luni la copii și adolescenți. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Nu se

cunosc date disponibile la copii care să susțină o reducere a dozei după 6 luni de tratament. Raportul beneficiu/risc al continuării tratamentului după 3 luni trebuie evaluat individual, luând în considerare riscul de tromboză recurentă versus riscul potențial de hemoragie.

#### ***Doza omisă:***

**Tratament o dată pe zi:** O doză omisă trebuie luată cât mai curând posibil pacientul a realizat că nu și-a administrat o doză, dar numai în aceeași zi. Dacă acest lucru nu este posibil, pacientul trebuie să sară peste doză și să continue cu următoarea doză conform prescripției. Pacientul nu trebuie să ia două doze pentru a compensa o doză uitată.

### **ADMINISTRAREA ORALĂ**

**DIWLEIZ 15 mg și 20 mg trebuie administrat împreună cu alimente.** Administrarea acestor doze în același timp cu alimente susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând astfel o biodisponibilitate orală ridicată.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, un comprimat de DIWLEIZ poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și apoi administrat pe cale orală. După administrarea comprimatelor filmate de DIWLEIZ 15mg sau 20mg zdrobite, doza trebuie să fie urmată imediat de ingestia de alimente.

Comprimatul zdrobit DIWLEIZ poate fi administrat și prin tuburi gastrice după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care aceasta trebuie clătită cu apă. După administrarea comprimatelor filmate de DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg zdrobite, doza trebuie apoi urmată imediat de alimentație enterală.

### **GESTIONARE PERIOPERATORIE**

Dacă este necesară o procedură invazivă/ intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea DIWLEIZ 10 mg cu cel puțin 24 ore înainte de procedură/intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura/intervenția nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului DIWLEIZ trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al procedurii/intervenției.

Administrarea DIWLEIZ trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

### **PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ**

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă.

Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza

- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune diagnosticul și tratamentul de urgență. Înainte de intervenția la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții care urmează să administreze un tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie. Nu se cunosc experiențe clinice privind utilizarea de DIWLEIZ 15 mg sau 20 mg în aceste situații.

Trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al DIWLEIZ pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a DIWLEIZ și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al DIWLEIZ este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Luând în considerare caracteristicile farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire, adică cel puțin 18 ore la pacienții tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici, după ultima administrare de DIWLEIZ (a se vedea secțiunea 5.2 din RCP). După îndepărtarea cateterului, trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de administrarea următoarei doze de Diwleiz.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea DIWLEIZ trebuie amânată timp de 24 de ore.

Nu sunt disponibile date privind plasarea sau îndepărtarea unui cateter neuraxial la copii în timpul tratamentului cu DIWLEIZ. Trebuie întrerupt DIWLEIZ și trebuie luat în considerare un anticoagulant parenteral cu acțiune scurtă.

## TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTII VITAMINEI K (AVK) LA DIWLEIZ

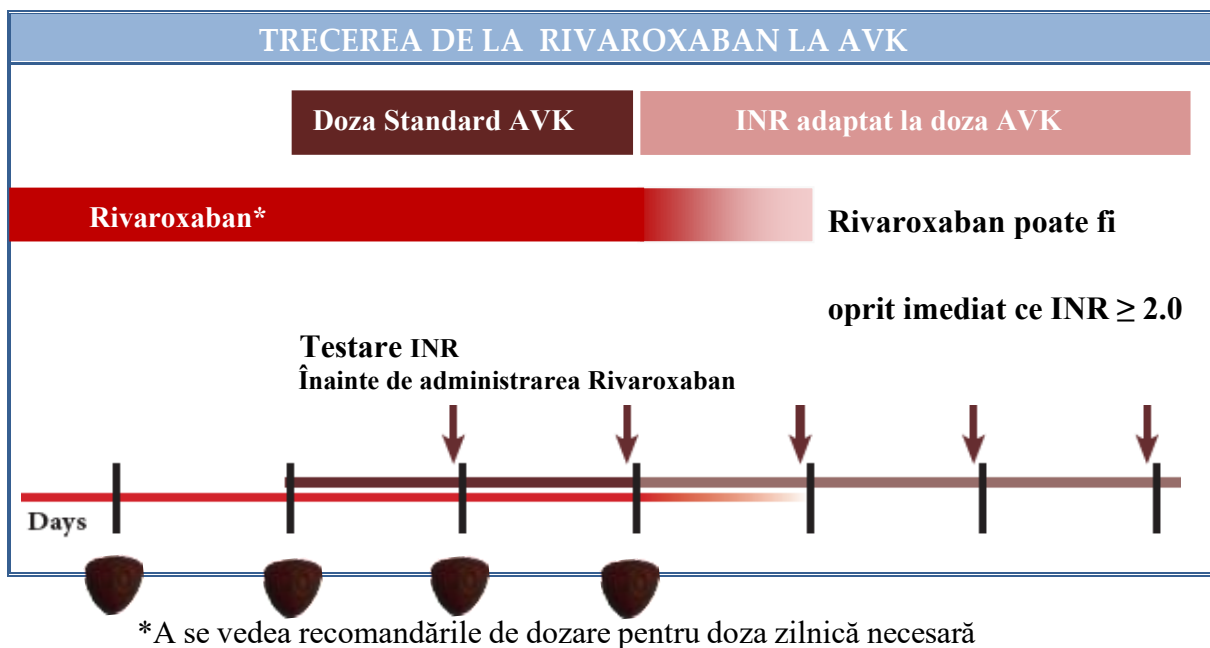


La pacienții pediatrici tratați pentru TVP, și prevenirea recurenței TVP, tratamentul cu

AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu DIWLEIZ când valoarea INR este  $\leq 2,5$ .

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură adecvat a activității anticoagulante a DIWLEIZ și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratatamentul cu DIWLEIZ în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

### TRECEREA DE LA DIWLEIZ (rivaroxaban) LA AVK



Când se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

**Determinarea valorii INR-ului nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a DIWLEIZ.** În perioada în care pacienților li se administrează DIWLEIZ concomitent cu AVK, **valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de DIWLEIZ (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar DIWLEIZ va interfera cu rezultatul INR).** La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu DIWLEIZ, valorile INR vor reflecta, în mod corespunzător, dozarea de AVK.

Copiii care trec de la DIWLEIZ la AVK trebuie să continue administrarea DIWLEIZ timp de 48 de ore după prima doză de AVK. După 2 zile de co-administrare trebuie obținută valoarea INR, înainte de următoarea doză programată de DIWLEIZ. Se recomandă continuarea coadministrării de DIWLEIZ și AVK până când INR este  $\geq 2,0$ .

### TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA DIWLEIZ

- Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de DIWLEIZ trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.
- Pacienții cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de DIWLEIZ cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

## **TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de DIWLEIZ.

## **CONTRAINDICĂȚII**

La fel ca toate anticoagulantele, DIWLEIZ poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, DIWLEIZ este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- Tratament concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C
- La copii, DIWLEIZ este contraindicat pe baza datelor obținute la adulți, deoarece nu sunt disponibile date clinice la copiii cu insuficiență hepatică.

***DIWLEIZ este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu DIWLEIZ
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/ tratamentul.

### **GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI**

Riscul de hemoragie crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de hemoragie și trebuie monitorizate cu atenție pentru observarea semnelor și simptomelor corespunzătoare complicațiilor hemoragice. Decizia de tratament la acești pacienți trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de hemoragie:

#### **Pacienți cărora li se administrează medicamentul DIWLEIZ concomitent cu alte medicamente:**

- Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).
- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți. Nu se cunoaște amploarea interacțiunilor la pacienți copii și adolescenți. Avertizările de mai sus trebuie luate în considerare și la pacienți copii și adolescenți.

#### ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:***

Similar altor medicamente antitrombotice, DIWLEIZ nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială necontrolată
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulcerăție activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

#### ***Pacienți cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea DIWLEIZ nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu se cunosc date care să susțină că DIWLEIZ furnizează activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la acești pacienți.

### ***Pacienți cu cancer:***

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai ridicat de hemoragie și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie pus în balanță cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu DIWLEIZ.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc de hemoragie ridicat, utilizarea Diwleiz este contraindicată.

### **SUPRADOZARE**

Din cauza absorbției limitate, la doze supratherapeutice de 50 mg Diwleiz și peste la adulți este de așteptat un efect de plafon fără o creștere suplimentară a expunerii plasmatice medii; cu toate acestea, nu sunt disponibile date pentru doze supratherapeutice la copii. S-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru creșterea dozelor (în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări ale absorbției pentru doze mai mari, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente la copii. Este disponibil un agent reversibil specific care antagonizează efectul farmacodinamic al Diwleiz (a se vedea RCP-ul pentru andexanet alfa), cu toate acestea, acesta nu este stabilit la copii. Poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activ pentru reducerea absorbției în caz de supradozare.

### **GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează DIWLEIZ, trebuie amânată administrarea dozei următoare de DIWLEIZ sau, dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum sunt compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (FVIIa-r). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca DIWLEIZ să se elimine prin dializă.

### **TESTAREA PARAMETRIILOR DE COAGULARE**


Tratamentul cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de DIWLEIZ poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la DIWLEIZ poate ajuta susținerea

deciziilor clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență. Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici DIWLEIZ pentru a măsura concentrația de Diwleiz sunt acum disponibile comercial. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin după cum este descris în RCP. Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR). Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INRului pentru a măsura activitatea DIWLEIZ. Deciziile asupra dozelor sau tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la DIWLEIZ la AVK, conform descrierii de mai sus.

#### **4. ADULȚI: PREVENIREA TEV (TROMBOEMBOLIEI VENOASE) LA PACIENȚII ADULȚI CARE SUNT SUPUȘI UNEI INTERVENȚII CHIRURGICALE DE ELECTIE DE ÎNLOCUIRE A ARTICULAȚIEI ȘOLDULUI SAU GENUNCHIULUI**

##### **DOZE RECOMANDATE**

Doza recomandată este de 10 mg DIWLEIZ administrată pe cale orală, **o dată pe zi**. Doza inițială trebuie administrată, cu sau fără alimente, la 6-10 ore după intervenția chirurgicală, cu condiția ca hemostaza să fie restabilită.

<b>SCHEMA DE DOZARE</b>	
<b>DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUAL</b>	
<b>Rivaroxaban 10mg o data pe zi</b>	
	<b>A SE ADMINISTRA CU SAU FĂRĂ ALIMENTE</b>

##### ***Pacienți cu insuficiență renală:***

DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearanceul creatininei < 15 ml/min (a se vedea pct. 4.2 and 5.2 din RCP).

Pentru prevenirea TEV la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut).

DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de DIWLEIZ.

### ***Durata tratamentului:***

Durata tratamentului depinde de riscul individual al fiecărui pacient pentru tromboembolismul venos, care este determinat de tipul intervenției ortopedice.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul șoldului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul genunchiului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.

### ***Doză omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat DIWLEIZ și să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, ca înainte. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

## **ADMINISTRAREA ORALĂ**

DIWLEIZ 10 mg poate fi administrat cu sau fără alimente.

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul DIWLEIZ poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înainte utilizării și apoi trebuie administrat pe cale orală.

Comprimatele DIWLEIZ zdrobite pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă.

## **GESTIONARE PERIOPERATORIE**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea DIWLEIZ 10 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului DIWLEIZ trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea DIWLEIZ trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

## **PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ**

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de

afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune diagnosticul și tratamentul de urgență. Înainte de intervenția la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții care urmează administreze tratament anticoagulant pentru tromboprofilaxie.

Trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al DIWLEIZ pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a DIWLEIZ și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al DIWLEIZ este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Luând în considerare caracteristicile farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore de la ultima administrare de DIWLEIZ ( a se vedea secțiunea 5.2 din RCP). Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de DIWLEIZ.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea DIWLEIZ trebuie amânată timp de 24 de ore.

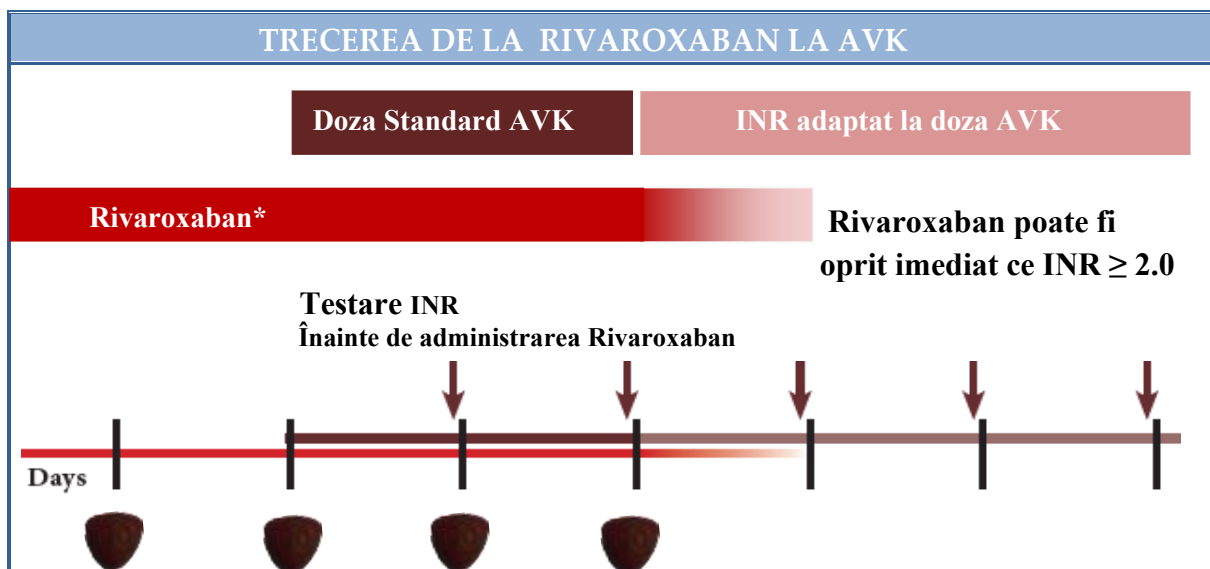
### **TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA DIWLEIZ**



Pentru pacienții tratați pentru **TVP, EP și prevenirea TVP și EP recurente**, tratamentul cu AVK trebuie întrerupt și terapia cu DIWLEIZ trebuie inițiată atunci când valoarea **INR este ≤ 2,5**.

**Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură adecvat a activității anticoagulante a DIWLEIZ** și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratamentul în monoterapie cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

### **TRECEREA DE LA DIWLEIZ (rivaroxaban) LA AVK**



\*A se vedea recomandările de dozare pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, reducând la minim, în același timp, riscul de sângerare în timpul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ.

Când se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

**Determinarea valorii INR-lui nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a DIWLEIZ.** În perioada în care pacienților li se administrează DIWLEIZ concomitent cu AVK, **valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de DIWLEIZ (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar DIWLEIZ va interfera cu rezultatul INR).** La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu DIWLEIZ, valorile INR vor reflecta, în mod corespunzător, dozarea de AVK.

### **TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA DIWLEIZ**

- Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de DIWLEIZ trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.
- Pacienții cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparina cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de DIWLEIZ cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

## **TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de DIWLEIZ.

### **CONTRAINDICĂȚII**

La fel ca toate anticoagulantele, DIWLEIZ poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, DIWLEIZ este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- Tratament concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C.

### ***DIWLEIZ este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să devină gravide în timpul tratamentului cu DIWLEIZ
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/ de la tratament.

### **GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI**

Riscul de hemoragie crește odată cu înaintarea în vârstă. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semne și simptome caracteristice complicațiilor hemoragice. La pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienților, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei.

Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Decizia de a urma un tratament pentru acești pacienți trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului în raport cu riscul de sângerare:

***Pacienți cu insuficiență renală:*** A se vedea secțiunea "doze recomandate" pentru pacienții cu insuficiență renală

***Pacienți cărora li se administrează medicamentul DIWLEIZ concomitent cu alte medicamente:***

- Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).
- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:***

Similar altor medicamente antitrombotice, DIWLEIZ nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

***Pacienți cu proteze valvulare***

Siguranța și eficacitatea DIWLEIZ nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că DIWLEIZ oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la acești pacienți.

***Pacienți cu cancer***

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai ridicat de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie pus în balanță cu riscul de hemoragie la pacienții cu cancer activ în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de hemoragie în timpul tratamentului cu DIWLEIZ.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc de hemoragie ridicat, utilizarea DIWLEIZ este contraindicată.

### **SUPRADOZARE**

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari, de 50 mg sau mai mult de DIWLEIZ, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozării, poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

### **GESTIONAREA COMPLICAȚILOR HEMORAGICE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează DIWLEIZ, trebuie amânată administrarea dozei următoare de DIWLEIZ sau, dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul. Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (FVIIa-r). Cu toate acestea, în prezent experiența clinică este limitată, cu privire la utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca DIWLEIZ să se elimine prin dializă.

### **TESTAREA PARAMETRILOR DE COAGULARE**

**Tratamentul cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de DIWLEIZ poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la DIWLEIZ poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență.**

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici DIWLEIZ pentru a măsura concentrația de DIWLEIZ sunt acum disponibile pe piață.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin după cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR). Deoarece valoarea INR-lui reprezintă un etalon de măsură adecvat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea valorii INR-ului pentru a măsura activitatea DIWLEIZ. Deciziile asupra dozelor sau asupra tratamentului nu trebuie să se bazeze pe rezultatele/valoarea INR, cu excepția cazului în care se face

trecerea de la DIWLEIZ la AVK, conform descrierii de mai sus.

## **ADULȚI: UTILIZAREA LA PACIENȚII ADULȚI CARE PREZINTĂ BOALĂ ARTERIALĂ CORONARIANĂ (BAC) ȘI BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ (BAP)**

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice.

### **DOZE RECOMANDATE**

**La pacienții la care se administrează DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75-100 mg acid acetilsalicilic (AAS)**

<b>SCHEMA DE DOZARE</b>	
<b>DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUAL*</b>	
<b>Rivaroxaban 2.5mg de două ori pe zi *</b>	
	<b>A SE ADMINISTRA CU SAU FĂRĂ ALIMENTE</b>

\* A se vedea recomandările de dozare pentru doza zilnică necesară

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții care au suferit o procedură de revascularizare reușită a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, inclusiv proceduri hibride) din cauza BAP simptomatică, până la obținerea hemostazei (a se vedea și pct. 5.1 din RCP).

#### ***Pacienți cu insuficiență renală:***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30- 49 ml/minut). DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut) și nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei <15ml/min.

DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatice de DIWLEIZ.

#### ***Durata tratamentului:***

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente trombotice în raport cu riscurile de hemoragie.

#### ***Doză omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită de DIWLEIZ

2,5 mg, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

### **ADMINISTRAREA ORALĂ**

DIWLEIZ 2,5 mg poate fi administrat cu sau fără alimente. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul DIWLEIZ poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrat pe cale orală.

Comprimatele zdrobite de DIWLEIZ pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă.

### **GESTIONARE PERIOPERATORIE**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea DIWLEIZ 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului DIWLEIZ trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea DIWLEIZ trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

### **PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ**

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune diagnosticul și tratamentul de urgență.

Înainte de intervenția la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții care urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie. Nu se cunosc experiențe clinice privind utilizarea DIWLEIZ 2,5 mg și a agenților antiplachetari în aceste situații. Inhibitorii de agregare plachetară trebuie întreruși așa cum se sugerează în informațiile referitoare la prescriere ale producătorului. Pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a DIWLEIZ și

anestezie neuraxială (epidurală/rahidiană) sau puncție spinală, trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al DIWLEIZ.

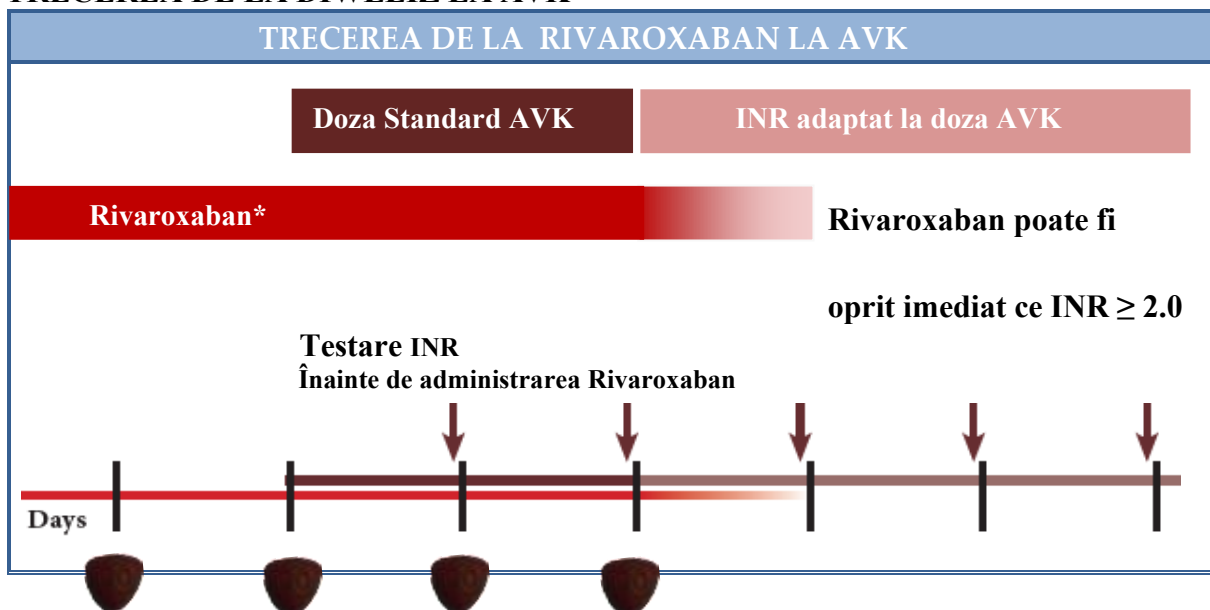
Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se efectuează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al DIWLEIZ este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, nu se cunoaște momentul exact pentru a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut la fiecare pacient.

## TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTII VITAMINEI K (AVK) LA DIWLEIZ



Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură adecvat a activității anticoagulante a DIWLEIZ și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratamentul cu DIWLEIZ în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

## TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA AVK



\* A se vedea recomandările de dozare pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure anticoagularea adecvată, reducând la minim, în același timp, riscul de sângerare în timpul conversiei terapiei.

Când se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este  $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

**Determinarea valorii INR-lui nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a DIWLEIZ.** În perioada în care pacienților li se administrează DIWLEIZ concomitent cu AVK, **valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de DIWLEIZ (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar DIWLEIZ va interfera cu rezultatul INR).** La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu DIWLEIZ, valorile INR vor reflecta, în mod corespunzător, dozarea de AVK.

### **TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA DIWLEIZ**

- Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de DIWLEIZ trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.
- Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de DIWLEIZ cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

### **TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de DIWLEIZ.

### **CONTRAINDICAȚII**

La fel ca toate anticoagulantele, DIWLEIZ poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, DIWLEIZ este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- Tratament concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.),

anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial

- Afecțiuni hepatice asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C
- Tratament concomitent al SCA (sindrom coronarian acut) cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.
- De asemenea, tratamentul concomitent al BAC/BAP cu DIWLEIZ 2,5 mg și AAS este contraindicat la pacienții cu AVC hemoragic sau lacunar anterior/în antecedente sau orice AVC în decurs de o lună. Tratamentul cu DIWLEIZ 2,5 mg trebuie evitat la pacienții cu AVC sau AIT (accident ischemic tranzitor) anterior/în antecedente care primesc terapie antiplachetară dublă.

***DIWLEIZ este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu DIWLEIZ
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea de la tratament.

**GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI**

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru a vedea dacă prezintă semne și simptome caracteristice complicațiilor hemoragice.

Utilizarea medicamentului DIWLEIZ la acești pacienți trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

***Coadministrarea cu terapie antiplachetară:***

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesară dubla terapie antiplachetară, continuarea administrării de DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

***Pacienți cu insuficiență renală:*** A se vedea secțiunea "doze recomandate" pentru pacienții cu insuficiență renală

***Pacienți cărora li se administrează medicamentului DIWLEIZ concomitent cu alte medicamente***

- Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).
- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- Pacienților tratați pentru BAC sau BAP cu DIWLEIZ și AAS trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:***

Similar altor medicamente antitrombotice, DIWLEIZ nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

***Pacienți cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea DIWLEIZ nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină faptul că DIWLEIZ oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la acești pacienți.

***Pacienți cu cancer:***

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie pus în balanță cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii.

Tumorile localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu DIWLEIZ.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc ridicat de sângerare, utilizarea DIWLEIZ este contraindicată.

***DIWLEIZ trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu BAC/BAP:*** DIWLEIZ administrat concomitent cu AAS trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu BAC/BAP:

- cu vârsta  $\geq 75$  ani. Raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie evaluat individual, în mod regulat;
- cu o greutate corporală mai mică ( $< 60$  kg)
- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiile clinice indică faptul că acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul DIWLEIZ (a se vedea secțiunea 5.1 a Rezumatului caracteristicilor produsului pentru clarificări suplimentare).

### ***Alte avertismente și precauții la pacienții cu BAC/BAP***

La pacienții cu risc crescut de evenimente ischemice cu BC/BAP, eficacitatea și siguranța DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu AAS. La pacienții care au suferit procedură recentă de revascularizare a membrului inferior din cauza BAP simptomatică, eficacitatea și siguranța DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu agentul antiplachetar ASA singur sau ASA plus clopidogrel pe termen scurt. Dacă este necesar, terapia antiplachetară dublă cu clopidogrel trebuie să fie pe termen scurt; terapia antiplachetară dublă pe termen lung trebuie evitată. Pacienților care au suferit o procedură recentă, cu succes, de revascularizare a membrului inferior (chirurgicală sau endovasculară, inclusiv proceduri hibride) din cauza BAP simptomatică li s-a permis să primească suplimentar doza standard de clopidogrel o dată pe zi timp de până la 6 luni (a se vedea și secțiunea 5.1 din RCP). Tratamentul în asociere cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

### **SUPRADOZARE**

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari, de 50 mg sau mai mult de DIWLEIZ, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozării poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

### **GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează DIWLEIZ, trebuie amânată administrarea dozei următoare de DIWLEIZ sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum ar fi compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (FVIIa-r).

Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca DIWLEIZ să se elimine prin dializă.

### **TESTAREA PARAMETRILOR DE COAGULARE**

Tratamentul cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de DIWLEIZ poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la DIWLEIZ poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici DIWLEIZ pentru a măsura concentrația de DIWLEIZ sunt acum disponibile pe piață. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin după cum este descris în RCP. Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR). Deoarece valoarea INR-ului a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea DIWLEIZ. Deciziile asupra dozelor sau tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la DIWLEIZ la AVK, conform descrierii de mai sus.

### **5. ADULȚI: UTILIZARE ÎN psSCA (PREVENIRE SECUNDARĂ A SINDROMULUI CORONAR ACUT)**

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, administrat concomitent doar cu acid acetilsalicilic (AAS) sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină.

### **DOZE RECOMANDATE**

\*Tratamentul trebuie evaluat regulat, în mod individual, pentru fiecare pacient, prin aprecierea

<b>SCHEMA DE DOZARE</b>	
<b>DURATA TRATAMENTULUI INDIVIDUAL*</b>	
<b>Rivaroxaban 2.5mg de două ori pe zi *</b>	
	<b>A SE ADMINISTRA CU SAU FĂRĂ ALIMENTE</b>

comparativă a riscului de apariție a evenimentelor ischemice față de riscurile de sângerare. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 de luni este limitată.

**La pacienții la care se administrează DIWLEIZ 2,5 mg trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75-100 mg AAS sau o doză zilnică de 75-100 mg AAS pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.**

Doza recomandată este de DIWLEIZ 2,5 mg de **două ori pe zi**, inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea evenimentului de SCA, dar nu devreme de 24 de ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui, în mod normal, să fie întrerupt.

***Pacienți cu insuficiență renală:***

DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min), deoarece datele clinice limitate indică o concentrație plasmatică semnificativ crescută, crescând în consecință riscul de sângerare. Utilizarea nu este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/min. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/min) sau insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min).

DIWLEIZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatice de DIWLEIZ.

***Durata tratamentului:***

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente ischemice în raport cu riscurile de hemoragie. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 luni este limitată.

***Doză omisă:***

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită de DIWLEIZ 2,5 mg, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

**ADMINISTRAREA ORALĂ**

DIWLEIZ 2,5 mg poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul DIWLEIZ poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării, și administrat pe cale orală.

Comprimatele zdrobite de DIWLEIZ pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă.

## **GESTIONARE PERIOPERATORIE**

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea DIWLEIZ 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului DIWLEIZ trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea DIWLEIZ trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică a pacientului permite acest lucru și hemostaza a fost restabilită în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

## **PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ**

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice reprezintă un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente
- utilizarea concomitentă a produselor medicamentoase care afectează hemostaza
- puncție epidurală sau spinală traumatică sau repetată

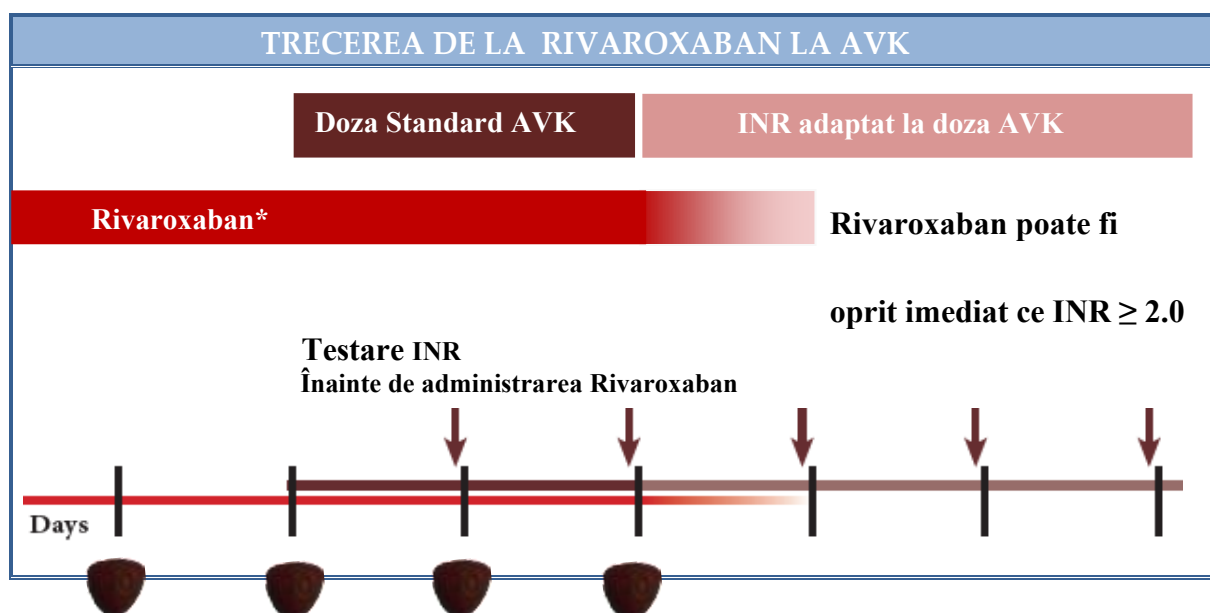
Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie.

Nu se cunosc experiențe clinice, privind utilizarea DIWLEIZ 2,5 mg concomitent cu AAS sau cu AAS și ticlopidină în aceste situații. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor fabricantului din informațiile privind prescrierea. Se ia în considerare profilul farmacocinetic al DIWLEIZ pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a DIWLEIZ și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al DIWLEIZ este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

## **TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA DIWLEIZ**



Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură adecvat a activității anticoagulante a DIWLEIZ și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratamentul cu DIWLEIZ în monoterapie nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.



\*A se vedea recomandările de dozare pentru doza zilnică necesară

Pe parcursul trecerii la un medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare. Când se face trecerea de la DIWLEIZ la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este  $\geq 2,0$ . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

**Determinarea valorii INR-ului nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a DIWLEIZ.** În perioada în care pacienților li se administrează DIWLEIZ concomitent cu AVK, valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de DIWLEIZ (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar DIWLEIZ va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu

DIWLEIZ, valorile INR vor reflecta, în mod corespunzător, dozarea de AVK.

### **TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA DIWLEIZ**

- Pacienții cărora li se administrează în mod continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de DIWLEIZ trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.
- Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de DIWLEIZ cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

### **TRECEREA DE LA DIWLEIZ LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL**

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de DIWLEIZ.

### **CONTRAINDICAȚII**

Ca toate anticoagulantele, DIWLEIZ poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, DIWLEIZ este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală cerebrală, spinală sau oftalmică recentă, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrism vascular sau anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore
- Tratament concomitent cu oricare alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.) exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului anticoagulant sau în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C
- Tratament concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

***DIWLEIZ este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:***

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- În timpul sarcinii. Femeile cu potențial fertil trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu DIWLEIZ
- În timpul alăptării. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/ tratamentul.

### **GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI**

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa dacă prezintă semne și simptome caracteristice complicațiilor hemoragice. Utilizarea medicamentului la acești pacienți trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

#### ***Coadministrarea cu terapie antiplachetară:***

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară și care necesită terapie antiplachetară dublă, continuarea tratamentului cu DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul de eveniment sau procedură și de regimul antiplachetar.

***Pacienți cu insuficiență renală:*** A se vedea secțiunea "Doze recomandate" pentru pacienții cu insuficiență renală.

#### ***Pacienți cărora li se administrează medicamentul DIWLEIZ concomitent cu alte medicamente:***

- Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).
- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt AINS, AAS, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- După un sindrom coronarian acut pacienților tratați cu DIWLEIZ și AAS cu clopidogrel/ticlopidin trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.
- Interacțiunea cu eritromicină, claritromicină sau fluconazol este probabil să nu fie relevantă clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut (pentru pacienții cu insuficiență renală vezi mai sus).

#### ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:***

Similar altor medicamente antitrombotice, DIWLEIZ nu este recomandat la pacienți cu

risc crescut de sângerare, precum:

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulcerăție activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

#### ***Pacienți cu proteze valvulare:***

Siguranța și eficacitatea DIWLEIZ nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că DIWLEIZ oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea DIWLEIZ la acești pacienți.

#### ***Pacienți cu cancer:***

Pacienții cu boală malignă pot prezenta simultan un risc mai ridicat de sângerare și tromboză.

Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic trebuie pus în balanță cu riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ în funcție de localizarea tumorii, terapia antineoplazică și stadiul bolii. Tumorile localizate în tractul gastrointestinal sau genito-urinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu DIWLEIZ. La pacienții cu neoplasme maligne cu risc ridicat de sângerare, utilizarea DIWLEIZ este contraindicată.

#### ***Alte avertismente și precauții la pacienții cu SCA:***

La pacienții cu SCA recent, eficacitatea și siguranța DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu agenții antiplachetari ASA singuri sau în combinația ASA plus clopidogrel/ticlopidină.

Tratamentul în asociere cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

#### ***DIWLEIZ trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu SCA:***

La pacienții cu SCA recent, eficacitatea și siguranța DIWLEIZ 2,5 mg de două ori pe zi au fost investigate în asociere cu agenții antiplachetari AAS singur sau în combinația AAS plus clopidogrel/ticlopidină. Tratamentul în asociere cu alți agenți antiplachetari, de exemplu prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

DIWLEIZ administrat concomitent doar cu AAS sau cu AAS și clopidogrel sau ticlopidină, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu SCA:

- >75 de ani: Raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie evaluat individual, în mod regulat
- cu o greutate corporală mai mică (<60 kg): Tratamentul concomitent al SCA cu DIWLEIZ și terapie antiplachetară este contraindicat la pacienții cu

accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

### **SUPRADOZARE**

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari, de 50 mg sau mai mult, de DIWLEIZ, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozării poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

### **GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE**

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează DIWLEIZ, trebuie amânată administrarea dozei următoare de DIWLEIZ sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

- Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include: Tratament simptomatic, cum ar fi: compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (FVIIa-r). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează DIWLEIZ. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca DIWLEIZ să se elimine prin dializă.

### **TESTAREA PARAMETRIILOR DE COAGULARE**

Tratamentul cu DIWLEIZ nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de DIWLEIZ poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la DIWLEIZ poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozarea și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici DIWLEIZ pentru a măsura concentrația de DIWLEIZ sunt acum disponibile pe piață. Dacă este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin după cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (TTPa) și raportul internațional normalizat (INR). Deoarece INR a nu reprezintă un etalon de măsură pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea DIWLEIZ.

Deciziile asupra dozelor sau tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu

excepția trecerii de la DIWLEIZ la AVK conform descrierii de mai sus.

## TABEL DE PREZENTARE DOZE

Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru informații complete despre medicament.

INDICAȚIE <sup>1</sup>	DOZE <sup>1</sup>	GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI <sup>1</sup>
<p><b>Prevenirea accidentului vascular cerebral</b> la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară<sup>a</sup></p>	<p><b>● Diwleiz 20 mg o dată pe zi</b></p>	<p>La pacienții cu insuficiență renală cu CrCl (clearance-ul creatininei) 15-49 ml/min: <b>Diwleiz 15 mg o dată pe zi</b></p> <p><b>ACP (Angioplastie coronariană percutanată) cu implantare de stent</b> (pentru o perioadă de maximum 12 luni): <b>● -Diwleiz 15 mg o dată pe zi</b> plus un inhibitor P2Y12 (de exemplu, clopidogrel) <b>- Diwleiz 10 mg o dată pe zi</b> plus un inhibitor P2Y12 (de exemplu, clopidogrel) pentru pacienții cu insuficiență renală cu CrCl 30-49 ml/min</p>
<p>Tratamentul TVP și EP<sup>c</sup> (emboliei pulmonare) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți</p>	<p><b>Tratamentul și prevenirea recurenței:</b> Zilele 1-21: <b>● Diwleiz 15 mg de două ori pe zi</b></p> <p><b>Prevenirea recurenței:</b> Începând cu ziua 22: <b>● Diwleiz 20 mg o dată pe zi</b></p> <p><b>Profilaxia prelungită a recurenței:</b> După cel puțin 6 luni de tratament: <b>Diwleiz 10 mg o dată pe zi</b></p>	<p><b>Profilaxia prelungită a recurenței la pacienții cu risc crescut:</b> <b>● Diwleiz 20 mg o dată pe zi</b> pentru prelungirea prevenirii recurențelor după cel puțin 6 luni de tratament la pacienți cu risc crescut pentru TVP sau EP, cum ar fi: -Cei cu comorbidități complicate -Cei care au dezvoltat TVP sau EP recurente în timpul prevenției extinse cu <b>Diwleiz 10 mg</b> <i>Insuficiență renală cu CrCl 15-49 ml/min<sup>b</sup>:</i></p>

INDICAȚIE <sup>1</sup>	DOZE <sup>1</sup>	GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI <sup>1</sup>
		<p><b>⚠️ Diwleiz 15 mg o dată pe zi</b>, dacă riscul de sângerare evaluat la pacient depășește riscul recurenței</p>
<p><b>Tratamentul TEV și prevenirea recurenței</b> la copiii și adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani și o greutate corporală cuprinsă între 30 kg și 50 kg după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant parenteral inițial</p>	<p>Doza este determinată în funcție de greutatea corporală. Greutatea unui copil trebuie monitorizată și doza trebuie revizuită periodic. Aceasta pentru a asigura menținerea unei doze terapeutice.</p> <p>Pentru copiii și adolescenții care cântăresc <math>\geq 30</math> kg se poate administra un comprimat Diwleiz (15 mg pentru copii 30-<math>&lt;50</math> kg, 20 mg pentru copii <math>\geq 50</math> kg) o dată pe zi.</p> <p>Pentru pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg, se recomandă a se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului al altor medicamente care conțin Diwleiz granule pentru suspensie orală disponibile pe piață.</p>	
<p>Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei <b>intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului</b></p>	<p><b>Diwleiz 10 mg o dată pe zi</b></p> <p><b>Intervenție chirurgicală pentru înlocuirea articulației șoldului</b> Durata tratamentului 5 săptămâni</p> <p><b>Intervenție chirurgicală pentru înlocuirea genunchiului</b> Durata tratamentului 2 săptămâni</p>	

INDICAȚIE <sup>1</sup>	DOZE <sup>1</sup>	GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI <sup>1</sup>
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă <b>BAC</b> sau <b>BAP</b> simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice	<b>Diwleiz 2,5 mg de două ori pe zi</b> în asociere cu AAS 75-100 mg/zi	
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți <b>după un SCA</b> cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci	<b>Diwleiz 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu terapie antiplachetară standard</b> (doar AAS 75-100 mg/ zi sau AAS 75-100 mg/zi cu clopidogrel 75 mg/zi sau cu doza standard de ticlopidină)	

**!● Diwleiz 15 mg și 20 mg trebuie administrat împreună cu alimente<sup>1</sup>** Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul "Diwleiz" poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrat pe cale orală.

<sup>a</sup> Cu unul sau mai mulți factori de risc, cum ar fi: insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta  $\geq 75$  de ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral anterior sau atacul ischemic tranzitoriu.

<sup>b</sup> A se utiliza cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei 15-29 ml/min și la pacienții cu insuficiență renală atunci când primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a Diwleiz.

<sup>c</sup> Nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară.

**Referință:** Rezumatul caracteristicilor produsului Diwleiz aprobat de ANMMDMR.

## **APEL LA RAPORTAREA DE REACȚII ADVERSE**

Este important să raportați orice reacție adversă suspectă, asociată cu administrarea medicamentului DIWLEIZ, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 - București, România

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**Telefon de Farmacovigilență: 0748195240**

**e-mail: [pharmacovigilance@pharmaeuroconsult.com](mailto:pharmacovigilance@pharmaeuroconsult.com)**