

Pradaxa® (dabigatranetexilát)

PRÍRUČKA PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA

Aktualizované: september 2019

Odporúčania sa týkajú iba indikácií:

- prevencia cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení
- liečba hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE).

Príručka informuje o odporúčaníach na užívanie Pradaxy s cieľom minimalizovať riziko krvácania:

- Indikácie
- Kontraindikácie
- Perioperačný manažment
- Dávkovanie
- Osobitné skupiny pacientov s potenciálne zvýšeným rizikom krvácania
- Koagulačné testy a ich interpretácia
- Predávkovanie
- Manažment krvácajúcich komplikácií
- PRADAXA® Pohotovostná karta pacienta a rady pre pacienta

Táto príručka pre predpisujúceho lekára nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)¹ PRADAXA®.

OBSAH:

INDIKÁCIA	3
KONTRAINDIKÁCIE	3
DÁVKOVANIE	4
ODPORÚČANIE NA STANOVENIE FUNKCIE OBLIČIEK U VŠETKÝCH PACIENTOV	6
PRECHOD Z LIEČBY	7
OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV S POTENCIÁLNE ZVÝŠENÝM RIZIKOM KRVÁCANIA	9
PERIOPERAČNÝ MANAŽMENT	11
KOAGULAČNÉ TESTY A ICH INTERPRETÁCIA	12
PREDÁVKOVANIE	14
MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ	14
PRADAXA® POHOTOVOSTNÁ KARTA PACIENTA A RADY PRE PACIENTA	14

**INDIKÁCIE**

- Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVFP), s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (Stroke prevention in atrial fibrillation - SPAF), ako sú prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek ≥ 75 rokov; srdcové zlyhanie (NYHA trieda ≥ 2); diabetes mellitus; hypertenzia.
- Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE).

**KONTRAINDIKÁCIE**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Závažná porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$; t. j. $< 0,5 \text{ ml/s}$).
- Aktívne klinicky významné krvácanie.
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať:
 - súčasný alebo nedávny gastrointestinálny vred,
 - prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania,
 - nedávne poranenie mozgu alebo miechy,
 - nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach,

- nedávna intrakraniálna hemorágia,
- známe alebo suspektné ezofageálne varixy,
- arteriovenózne malformácie,
- vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.
- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami, napr.
 - nefrakcionovaným heparínom (UFH),
 - nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.),
 - derivátmi heparínu (fondaparín atď.),
 - perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.)

s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby alebo prípady podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho katétra alebo artériového katétra alebo počas podávania UFH počas katétrovej ablácie pri fibrilácii predsiení.

- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie.
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itrakonazolom, dronedarónom a fixnou kombináciou glekapreviru/pibrentasviru.
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu.

DÁVKOVANIE¹

DENNÁ DÁVKA

DABIGATRAN

150 mg
dvakrát denne

Odporúčané dávky

Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVFP s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (SPAF)

300 mg Pradaxy užívaných ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne

Liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

300 mg Pradaxy užívaných ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom

Dávkovacia schéma pre liečbu VTE, s úvodnou liečbou heparínom



liečba parenterálnym antikoagulanciom



zastavenie liečby po minimálne 5 dňoch



zahájenie podávania lieku PRADAXA[®]

ZNÍŽENIE DÁVKY

ZNÍŽENIE DÁVKY

DABIGATRAN

110 mg
dvakrát denne

Odporúčané dávky

Odporúčané zníženie dávky

Pacienti vo veku ≥ 80 rokov

Pacienti súbežne užívajúci verapamil

Denná dávka Pradaxy 220 mg užívaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne

Zváženie zníženia dávky

Pacienti vo veku 75 – 80 rokov

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min)

Pacienti s gastritídou, ezofagiitídou alebo gastroezofageálnym refluxom

Iní pacienti so zvýšeným rizikom krvácania

Denná dávka Pradaxy 300 mg alebo 220 mg sa má zvoliť na základe individuálneho posúdenia tromboembolického rizika a rizika krvácania

Dĺžka užívania

Indikácia	Dĺžka užívania
SPAF	Liečba má pokračovať dlhodobo.
DVT/PE	Dĺžka liečby sa má po dôkladnom zhodnotení prínosu liečby voči riziku krvácania posúdiť individuálne. Krátkodobá liečba (minimálne 3 mesiace) má vychádzať z prechodných rizikových faktorov (napr. nedávny chirurgický výkon, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvania liečby majú vychádzať z trvalých rizikových faktorov alebo idiopatickej DVT alebo PE.

ODPORÚČANIA PRE STANOVENIE FUNKCIE OBLIČIEK PRE VŠETKY SKUPINY PACIENTOV

- Pred začiatkom liečby Pradaxou sa má stanoviť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) pomocou Cockcroft-Gaultovej metódy*, aby sa vylúčili pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (t. j. CrCl < 30 ml/min; t. j. < 0,5 ml/s).
- Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť aj pri podozrení na zníženie funkcie obličiek počas liečby (napr. hypovolémia, dehydratácia a v prípade súbežného užívania určitých liekov).
- U starších pacientov (>75 rokov) a pacientov s poruchou funkcie obličiek sa funkcia obličiek má zhodnotiť minimálne raz ročne.

*Cockcroft-Gaultov vzorec:

Pre kreatinín v mg/dl:

$$(140 - \text{vek (roky)}) \times \text{telesná hmotnosť (kg)} \times 0,85 \text{ u žien}$$

$$72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}$$

Pre kreatinín v μmol/l:

$$1,23 \times (140 - \text{vek (roky)}) \times \text{telesná hmotnosť (kg)} \times 0,85 \text{ u žien}$$

$$\text{kreatinín v sére (μmol/l)}$$


PRECHOD Z LIEČBY

Pradaxou na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami

Pred prechodom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky Pradaxy.



Posledná dávka lieku PRADAXA®



Počkať 12 hodín



Zahájij liečbu parenterálnymi antikoagulanciami a preruš liečbu liekom PRADAXA®

Parenterálnymi antikoagulanciami na Pradaxu

Liečba parenterálnymi antikoagulanciami sa má ukončiť a liečba Pradaxou sa má začať 0 – 2 hodiny pred časom, keď sa má podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby, alebo v čase jej vysadenia v prípade kontinuálnej liečby (napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín (UFH)).



Predchádzajúca liečba injekčným antikoagulanciom



Zahájenie podávania lieku Pradaxa® 0-2 hodiny pred nasledovným podaním injekčného antikoagulancia

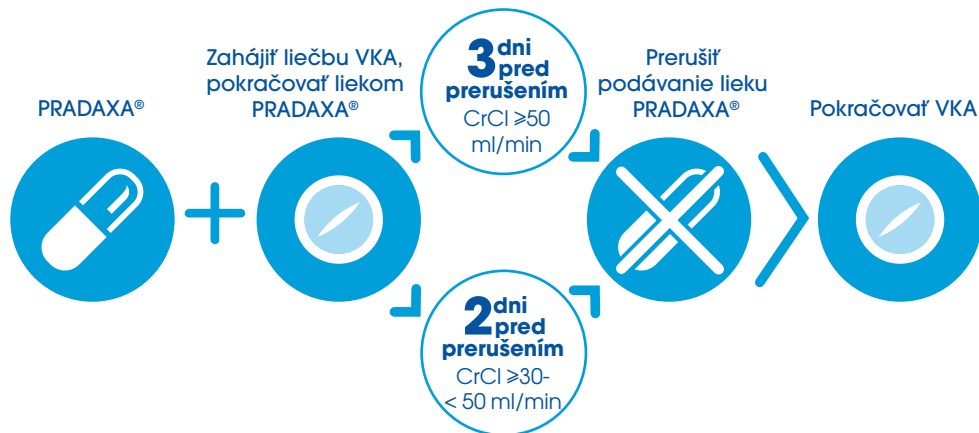


Nepodávať nasledujúcu dávku injekčného antikoagulancia

Pradaxou na antagonisty vitamínu K (VKA)

Začiatok podávania VKA sa má na základe CrCl stanoviť takto:

- CrCl \geq 50 ml/min: začiatok podávania VKA 3 dni pred prerušením liečby Pradaxou
- CrCl \geq 30 – < 50 ml/min: začiatok podávania VKA 2 dni pred prerušením liečby Pradaxou



Keďže Pradaxa® môže ovplyvniť medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania Pradaxy. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na Pradaxu

VKA sa majú vysadiť. Pradaxu možno podať, hneď ako je INR < 2,0.



VKA



Ukončiť liečbu



Keď INR < 2,0



Zahájij liečbu liekom PRADAXA®

Kardioverzia

Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí užívajú Pradaxu na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie, ju môžu užívať aj počas kardioverzie.

Katétrová ablácia pri fibrilácii predsiení

U SPAF pacientov liečených 150 mg Pradaxy dvakrát denne sa môže vykonať katétrová ablácia. Liečba Pradaxou sa nemusí prerušiť.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe Pradaxou v dávke 110 mg dvakrát denne.

Perkutánná koronárna intervencia (PKI) so stentovaním

SPAF pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení podstupujúci PKI so stentovaním možno po dosiahnutí hemostázy liečiť Pradaxou v kombinácii s antiagreganciami (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Pradaxa je určená na perorálne použitie.

- Kapsuly Pradaxy sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Pradaxa sa má prehltnúť v celku a zapíť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka.



OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV S POTENCIÁLNE ZVÝŠENÝM RIZIKOM KRVÁCANIA

- Kapsuly nelámate, nežujte ani nevyprázdňujte pelety z kapsuly, keďže to môže zvýšiť riziko krvácania.

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri tabuľku č. 1) sa majú dôsledne sledovať kvôli znakom alebo príznakom krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov. Neobjasniteľný pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku má viesť k zisteniu miesta krvácania. K rozhodnutiu upraviť dávkovanie má dôjsť podľa zväženia lekára posúdením možného prínosu a rizika pre konkrétneho pacienta (pozri vyššie). Koagulačný test (pozri časť Koagulačné testy a ich interpretácia) môže pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je vyvolané nadmernou expozíciou dabigatranu. Ak sa u pacientov s vysokým rizikom krvácania zistí nadmerná expozícia dabigatranu, odporúča sa podať dávku 220 mg ako jednu 110 mg kapsulu dvakrát denne. Ak sa objaví klinicky závažné krvácanie, liečba sa má prerušiť.

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania, keď je potrebné rýchle zvrátenie antiagregačného účinku dabigatranu, je k dispozícii špecifické antidotum (PRAXBIND®, idarucizumab)⁹.

Tabuľka 1: Rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania*

Farmakodynamické a kinetické faktory	Vek \geq 75 rokov
Faktory zvyšujúce plazmatické hladiny dabigatranu	<p>Závažné:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stredne závažná porucha funkcie obličiek (30-50 ml/min; t. j. 0,5 – 0,83 ml/s CrCl)[†] • silné inhibítory P-gp[†] (pozri časť Kontraindikácie) • súbežná liečba miernymi až stredne silnými inhibítormi P-gp (napr. amiodarónom, verapamilom, chinidínom a tikagrelorom) <p>Menej závažné:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nízka telesná hmotnosť (<50 kg)
Farmakodynamické interakcie	<ul style="list-style-type: none"> • Kyselina acetylsalicylová a iné inhibítory agregácie krvných doštičiek ako klopidogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI[†] • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia/zákroky s osobitnými rizikami krvácania	<ul style="list-style-type: none"> • Vrodené alebo získané poruchy zrážanlivosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy krvných doštičiek • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux • Nedávna biopsia alebo závažný úraz • Bakteriálna endokarditída

* Pre osobitné skupiny pacientov vyžadujúce zníženú dávku pozri časť Dávkovanie

[†] CrCl: klírens kreatinínu; P-gp: P-glykoproteín; SSRI = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu, SNRI = selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu

PERIOPERAČNÝ MANAŽMENT

Chirurgický alebo invazívny výkon

Pacienti, ktorí užívajú Pradaxu a podstupujú chirurgický alebo invazívny výkon, majú zvýšené riziko krvácania. Preto chirurgické výkony môžu vyžadovať dočasné prerušenie liečby Pradaxou.

U pacientov s insuficienciou obličiek môže klírens dabigatranu trvať dlhšie. Toto sa má pred akýmkoľvek zákrokom zohľadniť.

Akútne chirurgické zákroky alebo akútne vyšetrenia

Podávanie Pradaxy sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, k dispozícii je špecifické antidotum Pradaxy (Praxbind, idarucizumab).⁹

Prerušenie liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba Pradaxou sa môže opätovne začať 24 hodín od podania Praxbindu (idarucizumab), ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátna hemostáza.

Subakútne chirurgické výkony/zákroky

Podávanie Pradaxy sa má dočasne prerušiť. Ak je to možné, chirurgický výkon/zárok sa má odložiť najmenej o 12 hodín od podania poslednej dávky. Ak sa chirurgický výkon odložiť nedá, môže sa zvýšiť riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má posúdiť v porovnaní s nutnosťou zákroku (informácie o kardioverzii nájdete vyššie).

Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie Pradaxy sa má prerušiť aspoň na 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými výkonmi. U pacientov s vyšším rizikom krvácania alebo pri závažných chirurgických výkonoch, pri ktorých môže byť potrebná úplná hemostáza, zvážte ukončenie podávania Pradaxy na 2 – 4 dni pred chirurgickým výkonom. Zásady na ukončenie liečby nájdete v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Zásady na ukončenie liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom

Funkcia obličiek (CrCl ml/min)	Odhadovaný polčas (v hodinách)	Ukončenie podávania Pradaxy pred elektívnym chirurgickým výkonom	
		Vysoké riziko krvácania alebo veľký chirurgický výkon	Štandardné riziko
≥80	~13	2 dni vopred	24 hodín vopred
≥50 – <80	~15	2-3 dni vopred	1-2 dni vopred
≥30 – <50	~18	4 dni vopred	2–3 dni vopred (> 48 hodín)

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katérov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky Pradaxy uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických znakov a symptómov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

KOAGULAČNÉ TESTY A ICH INTERPRETÁCIA

Pri liečbe Pradaxou nie je potrebný rutinný klinický monitoring.^{3,4}

V prípadoch podozrenia z predávkovania alebo u pacientov liečených Pradaxou prijatých na pohotovosť môže byť vhodné posúdiť antikoagulačný stav.

- **Medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR)**

U pacientov užívajúcich Pradaxu je test INR nespohľadlivý a nemá sa vykonať.

- **Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (Activated Partial Thromboplastin Time, aPTT)**

Test aPTT poskytuje približné určenie stavu antikoagulácie, ale na presné určenie antikoagulačného účinku nie je vhodný.

- **Dilučný trombínový čas (Dilute Thrombin Time, dTT), trombínový čas (Thrombin Time, TT), ekarínový koagulačný čas (Ecarin Clotting Time, ECT)**

Existuje úzka súvislosť medzi plazmatickou koncentráciou dabigatranu a mierou antikoagulačného účinku^{1,2}. Na kvantitatívne stanovenie plazmatických koncentrácií dabigatranu sa vyvinulo niekoľko testov kalibrovaných na dabigatran, ktoré sú založené na meraní dTT⁵⁻⁸. Hodnota dilučného TT (dTT) **> 200 ng/ml plazmatickej koncentrácie dabigatranu pred užitím nasledujúcej dávky lieku** sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania¹. Referenčné hodnoty dTT nenaznačujú klinicky významný antikoagulačný účinok dabigatranu. TT a ECT môžu poskytnúť užitočné informácie, no testy nie sú štandardizované.

Tabuľka 3: Hraničné hodnoty testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie (t. j. pred ďalším užitím lieku), ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania. Upozornenie: v prvých 2-3 dňoch po chirurgickom zákroku môžu byť zistené falošne predĺžené hodnoty^{2,3}.

Test (v čase minimálnej koncentrácie)	
dTT (ng/ml)	>200
ECT (x-násobok hornej hranice normy)	>3
aPTT (x-násobok hornej hranice normy)	>2
INR	Nemá sa robiť

Dôležitosť času odberu vzorky krvi: Antikoagulačné parametre sú závislé od času, keď bola odobratá vzorka krvi, a zároveň času, keď bola podaná predchádzajúca dávka.

Vzorka krvi odobratá 2 hodiny po užití Pradaxy (maximálna hodnota koncentrácie) bude vykazovať iné (vyššie) výsledky vo všetkých koagulačných testoch v porovnaní so vzorkou krvi odobratej 10-16 hodín (minimálna hodnota koncentrácie) pri užití rovnakej dávky.



PREDÁVKOVANIE^{1,2}

V prípade podozrenia na predávkovanie môžu koagulačné testy pomôcť posúdiť stav koagulácie. Nadmerná antikoagulácia môže vyžadovať prerušenie liečby Pradaxou. Keďže dabigatran sa vylučuje prednostne renálnou cestou, musí sa udržiavať adekvátna diuréza. Keďže väzba na proteíny je nízka, dabigatran môže byť dialyzovaný; v klinických štúdiách nebol klinickými skúsenosťami dostatočne preukázaný prínos tohto prístupu. Predávkovanie Pradaxou môže viesť k hemorágii. V prípade hemoragických komplikácií sa liečba musí prerušiť a zistiť zdroj krvácania (pozri časť Manažment krvácajúcich komplikácií). Na zníženie absorpcie dabigatranu možno zvážiť všeobecné podporné opatrenia, ako je perorálne podanie aktívneho uhlia.



PRADAXA® POHOTOVOSTNÁ KARTA PACIENTA A RADY PRE PACIENTA

V balení lieku Pradaxa® sa vašim pacientom poskytuje Pohotovostná karta pacienta. Pacient má byť poučený, aby Pohotovostnú kartu pacienta nosil stále pri sebe a aby ju ukázal pri návšteve lekára. Pacient má byť poučený o dôležitosti dodržiavania pokynov a o príznakoch krvácania a o tom, kedy má vyhľadať lekársku pomoc.



MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ^{1,2,9}

V prípadoch, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku Pradaxy (život ohrozujúce alebo nekontrolované krvácanie alebo pri núdzovom chirurgickom výkone/urgentnom zákroku), je k dispozícii špecifické antidotum (PRAXBIND®, idarucizumab).

V závislosti od klinického stavu sa má aplikovať vhodná štandardná liečba, ako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krvi. V prípadoch, keď je prítomná trombocytopenia alebo keď sa používali dlhodobé pôsobiace protidoštičkové lieky sa môže zvážiť použitie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy a/alebo koncentrátov krvných doštičiek. Takisto sa môžu zvážiť koncentráty koagulačného faktora (aktivované a neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Klinické údaje sú však veľmi obmedzené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Referencie:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pradaxa
2. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
3. Liesenfeld K-H et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:527–537
4. Stangier J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64:292–303
5. Hemoclot® test inhibítora trombínu (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) <http://www.clottingtesting.com/>
6. HemosIL® test (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain) www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran test (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI test (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373: 511–20

Pradaxa® je registrovaná značka spoločnosti Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. a je používaná v súlade s licenciou.

SC-SK-01034



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka,
Vajnorská 100/B, 831 04 Bratislava, Slovenská republika,
tel.: 02/58101211, fax:02/58101277