

Pradaxa® (dabigatran-etexilát) PRÍRUČKA PRE PREDPISUJÚCEHO LEKÁRA NA POUŽITIE U PEDIATRICKEJ SKUPINY PACIENTOV

Aktualizácia: november 2021

001-20-PAED

**Táto príručka sa zaoberá odporúčaniami pre užívanie lieku PRADAXA®
pediatrickou skupinou pacientov s cieľom minimalizovať riziko krvácania**

- Indikácie
- Kontraindikácie
- Dávkovanie
- Osobitné skupiny pacientov s potenciálne vysokým rizikom krvácania
- Predoperačný manažment
- Koagulačné testy a ich interpretácie
- Predávkovanie
- Manažment komplikácií krvácania
- PRADAXA® karta pre pacienta a konzultácia
- Osobitné usmernenia pre použitie PRADAXA® perorálneho roztoku
- Referencie

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

INDIKÁCIE

- Liečba žilových trombembolických príhod (VTE) a prevencia rekurentných VTE u pediatrických pacientov od narodenia do veku menej ako 18 rokov.



KONTRAINDIKÁCIE

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
- Aktívne klinicky významné krvácanie
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať:
 - súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vredy
 - prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania
 - nedávne poranenie mozgu alebo miechy
 - nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo očiach
 - nedávna intrakraniálna hemorágia
 - známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na nich
 - arteriovenózne malformácie

- vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality

- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulanciami napr.
 - nefrakciovaným heparínom (UFH)
 - nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.)
 - derivátmi heparínu (fondaparinux atď.)
 - perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.)
 s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby v prípade podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho alebo artériového katétra.
- 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

Kapsuly PRADAXA® 75 mg, 110 mg, 150 mg

PRADAXA® kapsuly sa môžu používať u detí vo veku 8 rokov alebo starších, ktoré sú schopné prehltnúť celé kapsuly podľa nasledujúceho režimu dávkovania. Režim dávkovania uvádza jednotlivé dávky, ktoré sa majú podávať dvakrát denne.

		Vek uvádzaný v rokoch									
		8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12	12 až < 13	13 až < 14	14 až < 15	15 až < 16	16 až < 17	17 až < 18
Telesná hmotnosť (kg)	> 81	300 mg ako dve 150 mg kapsuly alebo štyri 75 mg kapsuly									
	71 až < 81										
	61 až < 71										
	51 až < 61	260 mg ako jedna 110 mg a jedna 150 mg kapsula alebo jedna 110 mg a dve 75 mg kapsuly									
	41 až < 51	220 mg ako dve 110 mg kapsuly									
	31 až < 41	185 mg ako jedna 75 mg a jedna 110 mg kapsula									
	26 až < 31	150 mg ako jedna 150 mg kapsula alebo dve 75 mg kapsuly									
	21 až < 26										
	16 až < 21	Jedna 110 mg kapsula									
	13 až < 16										
11 až < 13	Jedna 75 mg kapsula										

 Znamená, že nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

PRADAXA® 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obalený granulát

PRADAXA® obalený granulát sa môže používať u detí vo veku menej ako 12 rokov hneď, ako je dieťa schopné prehĺtať mäkké jedlo podľa dvoch nasledujúcich režimov dávkovania. Režimy dávkovania uvádzajú jednotlivé dávky, ktoré sa majú podávať dvakrát denne.

	Vek uvádzaný v mesiacoch										Vek uvádzaný v rokoch		
	0 až <1	1 až <3	3 až <4	4 až <5	5 až <6	6 až <8	8 až <9	9 až <10	10 až <11	11 až <12	1 až <1,5	1,5 až <2	2 až <2,5
21 až <26												140	180
16 až <21											110	110	140
13 až <16									80	100	100	110	140
11 až <13							70	70	80	80	80	100	100
9 až <11					50	60	60	60	60	70	70	80	80
7 až <9			40	50	50	50	50	60	60	60	60	60	70
5 až <7	20	20	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	
4 až <5		20	20	20	20	40	40	40					
3 až <4			20	20	20								
2,5 až <3				20									

Znamená, že nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

20: Jedno 20 mg vrecko

40: Jedno 40 mg vrecko

50: Jedno 50 mg vrecko

60: Dve 30 mg vrecká

70: Jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko

80: Dve 40 mg vrecká

100: Dve 50 mg vrecká

110: Jedno 110 mg vrecko

140: Jedno 30 mg vrecko a jedno 110 mg vrecko

180: Jedno 30 mg a jedno 150 mg vrecko

	Vek uvádzaný v rokoch						
	2,5 až < 4	4 až < 5	5 až < 6	6 až < 7	7 až < 9	9 až < 10	10 až < 12
> 81							330
71 až < 81					330	330	330
61 až < 71				330	330	330	330
51 až < 61			300	300	300	300	300
41 až < 51		260	260	260	260	260	260
31 až < 41	190	190	190	190	190	190	190
26 až < 31	180	180	180	180	180	180	180
21 až < 26	180	180	180	180	180	180	180
16 až < 21	140	140	140	140	140	140	140
13 až < 16	140	140	140	140	140	140	140
11 až < 13	110	110	110	110	110		
9 až < 11	80	80	80	80			
7 až < 9	70						

Znamená, že nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Vhodné kombinácie vreciek na dosiahnutie jednotlivých dávok odporúčaných v dávkovacej tabuľke sú uvedené nižšie. Sú možné aj iné kombinácie.

20: Jedno 20 mg vrecko

40: Jedno 40 mg vrecko

50: Jedno 50 mg vrecko

60: Dve 30 mg vrecká

70: Jedno 30 mg a jedno 40 mg vrecko

80: Dve 40 mg vrecká

100: Dve 50 mg vrecká

110: Jedno 110 mg vrecko

140: Jedno 30 mg vrecko a jedno 110 mg vrecko

180: Jedno 30 mg a jedno 150 mg vrecko

PRADAXA® perorálny roztok

PRADAXA® perorálny roztok sa má používať len u detí mladších ako 1 rok. Nesmie sa prekročiť maximálna dávka, ktorá sa uvádza v dávkovacom režime pre liek PRADAXA® perorálny roztok. Režim dávkovania uvádza jednotlivé dávky, ktoré sa majú podávať dvakrát denne. Perorálny roztok PRADAXA® nepodávajte pomocou gastrickej sondy.

	Vek uvádzaný v mesiacoch											
	< 1	1 až < 2	2 až < 3	3 až < 4	4 až < 5	5 až < 6	6 až < 7	7 až < 8	8 až < 9	9 až < 10	10 až < 11	11 až < 12
13 až < 16											12 ml	12 ml
11 až < 13									10 ml	10 ml	10 ml	11 ml
9 až < 11						7 ml	7 ml	8 ml	8 ml	9 ml	9 ml	9 ml
7 až < 9				5 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml	7 ml	7 ml	8 ml	8 ml
5 až < 7	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	6 ml	6 ml	6 ml	7 ml
4 až < 5	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml		
3 až < 4	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml						
2,5 až < 3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	3 ml							

Znamená, že nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

perorálny roztok (ml)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
obsahuje dabigafran-etexilát (mg)	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

Dĺžka používania

Trvanie liečby má vychádzať z individuálneho posúdenia prínosov a rizík.

Odporúčania pre vyhodnotenie funkcie obličiek

- Pred začatím liečby liekom PRADAXA® sa má stanoviť odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) použitím Schwartzovho vzorca*.
- Liečba liekom PRADAXA® u pacientov s eGFR < 50 ml/min/1,73m² je kontraindikovaná (pozri časť Kontraindikácie).
- Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m² majú byť liečení dávkou podľa príslušného režimu (pozri dávkovacie režimy).

*Schwartzov vzorec: eGFR (Schwartz) = (0,413 x výška v cm) / kreatinín v sére v mg/dl
Prevod z bežnej jednotky na jednotku podľa systému SI:

Bežná jednotka
mg / dl

Prevod
88,4

Jednotka SI po prevode
μmol / l



PRECHOD Z LIEČBY

Liekom PRADAXA® na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami

Pred prechodom z liečby liekom PRADAXA® na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky.

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu liekom PRADAXA®

Liečba parenterálnym antikoagulanciom sa má ukončiť a začať liečba liekom PRADAXA® 0-2 hodiny pred časom, keď sa mala podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby, alebo v čase jej vysadenia v prípade nepretržitej liečby (napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín (UFH)).

Liekom PRADAXA® na antagonisty vitamínu K (VKA)

Pacienti s $eGFR \geq 50$ ml/min/1,73 m² majú začať liečbu VKA 3 dni pred vysadením liečby liekom PRADAXA®.

Pacienti s $eGFR < 50$ ml/min/1,73 m² sa neskúmali. Nedá sa poskytnúť odporúčanie pre prechod na VKA.

Keďže PRADAXA® môže mať vplyv na medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania lieku PRADAXA®. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na liek PRADAXA®

VKA sa majú vysadiť. Liek PRADAXA® možno podať hneď, ako je $INR < 2,0$.

SPÔSOB PODÁVANIA

Kapsuly PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg

PRADAXA® kapsuly sú určené na perorálne použitie.

- Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Liek PRADAXA® sa má prehltnúť v celku a zapíť pohárom vody, aby sa uľahčil prechod do žalúdka.
- Kapsulu nelámate, nežujte ani nevysypajte pelety z kapsuly, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

PRADAXA® 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obalený granulát

PRADAXA® obalený granulát na perorálne použitie.
Musia sa dôsledne dodržiavať pokyny na použitie.

PRADAXA® perorálny roztok

Majú sa dôsledne dodržiavať pokyny na použitie uvedené v Písomnej informácii pre používateľa. Perorálny roztok PRADAXA® má rekonštituovať zdravotnícky pracovník. Opatrovatelia môžu rekonštituovať perorálny roztok PRADAXA® sami, ak to ošetrojúci lekár dieťaťa považuje za vhodné.



OSOBITNÉ SKUPINY PACIENTOV S POTENCIÁLNE VYŠŠÍM RIZIKOM KRVÁCANIA

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri Tabuľku 1) majú byť dôsledne sledovaní kvôli príznakom alebo prejavom krvácania alebo anémie, predovšetkým pri kombinácii rizikových faktorov.

Neobjasniteľný pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku má viesť k preskúmaniu miesta krvácania. Ak nastane klinicky relevantné krvácanie, liečba sa má prerušiť. Ďalšie informácie sa uvádzajú v časti „Koagulačné testy a ich interpretácie“.

Účinnosť a bezpečnosť špecifickej látky na zvrátenie účinku (PRAXBIND, idarucizumab) nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentrátu koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov.

Tabuľka 1: Rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

<p>Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Silné inhibítory P-gp[†] (pozri časť Kontraindikácie) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor)
<p>Farmakodynamické interakcie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ASA a iné inhibítory agregácie trombocytov, napr. klopidogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI[†] • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
<p>Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopénia alebo funkčné poruchy trombocytov • Ezofagitída, gastritída alebo gastroezofageálny reflux • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída

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

PERIOPERAČNÝ MANAŽMENT

Chirurgický výkon a zákroky

Pacienti, ktorí užívajú liek PRADAXA[®], a ktorí podstupujú chirurgický výkon alebo invazívne zákroky, majú zvýšené riziko krvácania. Preto sa pri chirurgických zákrokoch môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby liekom PRADAXA[®].

U pacientov s obličkovou nedostačitosťou môže byť klírens dabigatranu dlhší. To je potrebné zvážiť pred výkonom akýchkoľvek zákrokov.

Akútne chirurgické zákroky alebo akútne vyšetrenia

Podávanie lieku PRADAXA[®] sa má dočasne prerušiť. Dabigatran je možné odstrániť hemodialýzou. Keď je potrebné zvrátenie antikoagulačného účinku, pre dospelých pacientov sú ďalšími možnosťami podanie čerstvej plnej krvi alebo čerstvej zmrazenej plazmy, koncentráta koagulačného faktora (aktivovaného alebo neaktivovaného), koncentrátov rekombinantného faktora VIIa alebo trombocytov. Zvrátenie účinku liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie.

Subakútne chirurgické výkony/zákroky

Podávanie lieku PRADAXA[®] 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.

Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie lieku PRADAXA[®] sa má prerušiť aspoň na 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými výkonmi. Zásady vysadenia liečby pred invazívnym zákrokom alebo chirurgickým výkonom pre pediatrických pacientov

Funkcia obličiek
(eGFR v ml/min/1,73m²)

Pred elektívnym chirurgickým výkonom ukončíte liečbu dabigatranom

> 80

24 hodín pred

50 – 80

2 dni pred

< 50

Títo pacienti sa neskúmali
(pozri časť Kontraindikácie)

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katétrov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky lieku PRADAXA® uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických prejavov a príznakov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.



KOAGULAČNÉ TESTY A ICH INTERPRETÁCIA

Liečba liekom PRADAXA® nevyžaduje rutinné monitorovanie antikoagulácie^{3,4}.

V prípadoch podozrenia na predávkovanie alebo u pacientov na oddeleniach urgentnej medicíny liečených liekom PRADAXA® sa môže odporúčať vyhodnotiť stav antikoagulácie.

- U pacientov užívajúcich liek PRADAXA® je test medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalized ratio, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.
- Na zistenie nadmernej aktivity dabigatranu sú k dispozícii testy antikoagulačnej aktivity ako je trombínový čas (TT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT).
- Antikoagulačný účinok dabigatranu sa dá vyhodnotiť pomocou ECT alebo TT. Keďže má trombínový čas (TT) vysokú citlivosť na dabigatran, v klinických štúdiách s pediatrickými pacientmi sa antikoagulačná aktivita hodnotila pomocou dilučného trombínového času (dTT). Toto je zároveň aj preferovaná metóda.

Čas merania: Antikoagulačné parametre závisia od času odberu vzorky krvi vo vzťahu k času podania predchádzajúcej dávky. Vzorka krvi, ktorá sa odobrala 2 hodiny po užití lieku PRADAXA® (~vrcholová koncentrácia) bude mať iné (vyššie) výsledky vo všetkých antikoagulačných testoch v porovnaní so vzorkou krvi odobratou 10–16 hodín (prahová hodnota) po užití rovnakej dávky.



PREDÁVKOVANIE ^{3,2}

Nadmerná antikoagulácia si môže vyžadovať prerušenie liečby liekom PRADAXA®. Keďže dabigatran sa vylučuje prednostne renálnou cestou, musí sa udržiavať adekvátna diuréza. Keďže je väzba na proteíny nízka, dabigatran môže byť dialyzovaný. K dispozícii sú len obmedzené klinické skúsenosti z klinických štúdií u dospelých, ktoré preukazujú prínos tohto prístupu. Predávkovanie liekom PRADAXA® môže spôsobiť krvácanie. V prípade hemoragických komplikácií sa musí liečba prerušiť a zistiť zdroj krvácania (Pozri časť Liečba krvácajúcich komplikácií). S úmyslom znížiť absorpciu dabigatranu sa môžu zväziť všeobecné podporné opatrenia ako je podanie aktívneho uhlia.



MANAŽMENT KRVÁCAVÝCH KOMPLIKÁCIÍ ^{1,2,5}

Účinnosť a bezpečnosť špecifickej látky na zvrátenie antikoagulačného účinku (PRAXBIND®, idarucizumab) nebola u pediatrických pacientov stanovená. Dabigatran môže byť dialyzovaný.

V závislosti od klinického stavu sa má aplikovať vhodná podporná liečba, ako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krvi. V prípadoch, kde je prítomná trombocytopénia alebo sa použili antitrombotiká s dlhodobým účinkom možno zväziť aj podanie čerstvej plnej krvi, čerstvej zmrazenej plazmy a/alebo koncentrátov trombocytov. Môžu sa zväziť koncentráty koagulačného faktora (aktivované alebo neaktivované) alebo rekombinantný faktor VIIa. Avšak klinické údaje sú veľmi obmedzené.

PRADAXA® karta pre pacienta a konzultácia

Kartu pre pacienta dostane Váš pacient v balení lieku PRADAXA®. Pacient alebo opatrovateľ pediatrického pacienta má dostať pokyn, aby mal Kartu pre pacienta neustále pri sebe, a aby ju ukázal pri návšteve lekára. Pacient alebo opatrovateľ pediatrického pacienta má dostať informácie o nutnosti dodržiavať liečbu a o príznakoch krvácania a o tom, kedy vyhľadať zdravotnú pomoc.

Osobitné pokyny pre použitie PRADAXA® perorálneho roztoku

Perorálny roztok Pradaxa má rekonštituovať odborný zdravotnícky pracovník. Opatrovatelia môžu rekonštituovať perorálny roztok sami, ak lekár ich dieťať a určí, že je to vhodné.

V prípade, že sa antikoagulačná liečba začala v nemocnici a musí sa v nej pokračovať aj po prepustení z nemocnice, sú k dispozícii nasledujúce možnosti:

- Liečba pokračuje podávaním perorálneho roztoku PRADAXA®.
- Liečba pokračuje podávaním obaleného granulátu PRADAXA®.
- Pokračuje bežná liečba.

Opatrovatelia pediatrických pacientov, ktorí dostávajú Pradaxa prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok majú dostať pokyny pre rekonštitúciu a/alebo dávkovanie perorálneho roztoku v závislosti od toho, akú prácu sami vykonávajú.

Nahláste miestnemu zástupcovi Držiteľ a rozhodnutia o registrácii všetky prípady medikačnej chyby, ktoré sa vyskytnú pri používaní PRADAXA® perorálneho roztoku.

Ak potrebujete ďalšie informácie a máte ďalšie otázky ohľadom PRADAXA® perorálneho roztoku, obráťte sa na miestneho zástupcu Držiteľ a rozhodnutia o registrácii. Kontaktné informácie pre každú krajinu sa uvádzajú v písomných informáciách pre používateľa¹.

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 reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Referencie:

1. PRADAXA® Súhrn charakteristických vlastností lieku. Boehringer Ingelheim.
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. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373: 511-20

PRADAXA® je registrovaná obchodná značka Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG a používa sa na základe licencie.



Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka,
Landererova 12, 811 09 Bratislava, Slovenská republika,
tel.: 02/58101211, fax:02/58101277