

VODIČ ZA PROPISIVAČE LIJEKA PRADAXA (DABIGATRANETEKSLAT)

· u liječenju venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a)

· prevenciji rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka PRADAXA u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/ Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primjenu PRADAXE samo u indikaciji liječenja venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevenciji rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

Ovaj vodič daje preporuke za primjenu PRADAXE u pedijatrijskoj populaciji kako bi se **minimalizirao rizik od krvarenja** te uključuje informacije o:

- Indikaciji
- Kontraindikacijama
- Doziranju
- Posebnim skupinama bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Perioperativnom zbrinjavanju
- Koagulacijskim testovima i njihovoj interpretaciji
- Predoziranju
- Zbrinjavanju komplikacija krvarenja
- Detaljne upute za uporabu PRADAXA oralne otopine

Uz svako pakiranje lijeka priložena je i **Kartica s upozorenjima za bolesnika i savjetovanje**. Molimo da o njoj informirate bolesnika te je pročitate zajedno s ovim edukacijskim materijalom.

Za potpune informacije molimo da pročitate Sažetak opisa svojstava lijeka PRADAXA (SmPC)¹.

Indikacije

- Liječenje venskih tromboembolijskih događaja (VTE-a) i prevencija rekurentnog VTE-a u pedijatrijskih bolesnika od njihova rođenja do manje od 18 godina starosti.

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Vrijednost eGFR < 50 ml/min/1,73 m²

- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim rizičnim faktorom za veliko krvarenje, što može uključivati:
 - trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
 - prisustvo malignih neoplazmi pod visokim rizikom od krvarenja
 - nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice
 - nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima
 - nedavno intrakranijalno krvarenje
 - poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete
 - arteriovenske malformacije
 - vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istodobno liječenje nekim drugim antikoagulansom, npr.:
 - nefrakcioniranim heparinom (UFH)
 - heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.)
 - derivativima heparina (fondaparinux, itd.)
 - oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim uvjetima. To je prijelaz tijekom antikoagulacijskog liječenja ili kada se UFH daje pri dozama potrebnim za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera.
- Oštećenje ili bolest jetre uslijed koje se očekuje utjecaj na preživljenje
- Istodobno liječenje sljedećim jakim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir
- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju antikoagulacijsko liječenje

Doziranje¹

PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

PRADAXA kapsule se mogu primijeniti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina ili više koji mogu progutati cijele kapsule sukladno sljedećem algoritmu doziranja. Algoritam doziranja navodi jednokratne doze koje je potrebno primijeniti dvaput dnevno.

Tjelesna težina [kg]	Dob u godinama									
	8 do <9	9 do <10	10 do <11	11 do <12	12 do <13	13 do <14	14 do <15	15 do <16	16 do <17	17 do <18
>81	300 mg kao dvije kapsule od 150 mg									
71 do <81	iii četiri kapsule od 75 mg									
61 do <71	260 mg kao jedna kapsula od 110 mg plus jedna kapsula od 150 mg									
51 do <61	iii jedna kapsula od 110 mg plus dvije kapsule od 75 mg									
41 do <51	220 mg kao dvije kapsule od 110 mg									
31 do <41	185 mg kao jedna kapsula od 75 mg plus jedna kapsula od 110 mg									
26 do <31	150 mg kao jedna kapsula od 150 mg									
21 do <26	iii dvije kapsule od 75 mg									
16 do <21	Jedna kapsula od 110 mg									
13 do <16	Jedna kapsula od 110 mg									
11 do <13	Jedna kapsula od 75 mg									

■ Znači da se ne može dati preporuka za doziranje.

PRADAXA obložene granule se mogu primijeniti u djece u dobi manjoj od 12 godina, čim dijete može progutati mekanu hranu prema slijedeća dva algoritma doziranja. Algoritmi doziranja navode jednokratne doze koje je potrebno primijeniti dvaput dnevno.

	Dob u mjesecima										Dob u godinama		
	0 do <1	1 do <3	3 do <4	4 do <5	5 do <6	6 do <8	8 do <9	9 do <10	10 do <11	11 do <12	1 do <1,5	1,5 do <2	2 do <2,5
Tjelesna težina [kg]													
21 do <26												140	180
16 do <21											110	110	140
13 do <16									80	100	100	110	140
11 do <13							70	70	80	80	80	100	100
9 do <11					50	60	60	60	60	70	70	80	80
7 do <9			40	50	50	50	50	60	60	60	60	60	70
5 do <7	20	20	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	
4 do <5		20	20	20	20	40	40	40					
3 do <4			20	20	20								
2,5 do <3				20									

U nastavku su navedene prikladne kombinacije vrećica za postizanje jednokratnih doza preporučenih u tablici za doziranje. Moguće su druge kombinacije.

20: jedna vrećica od 20 mg

40: jedna vrećica od 40 mg

50: jedna vrećica od 50 mg

60: dvije vrećice od 30 mg

70: jedna vrećica od 30 mg plus jedna vrećica od 40 mg

80: dvije vrećice od 40 mg

100: dvije vrećice od 50 mg

110: jedna vrećica od 110 mg

140: jedna vrećica od 30 mg plus jedna vrećica od 110 mg

180: jedna vrećica od 30 mg plus jedna vrećica od 150 mg

■ Znači da se ne može dati preporuka za doziranje.

	Dob u godinama						
	2,5 do <4	4 do <5	5 do <6	6 do <7	7 do <9	9 do <10	10 do <12
Tjelesna težina [kg]							
>81							330
71 do <81					330	330	330
61 do <71				330	330	330	330
51 do <61			300	300	300	300	300
41 do <51		260	260	260	260	260	260
31 do <41	190	190	190	190	190	190	190
26 do <31	180	180	180	180	180	180	180
21 do <26	180	180	180	180	180	180	180
16 do <21	140	140	140	140	140	140	140
13 do <16	140	140	140	140	140	140	140
11 do <13	110	110	110	110	110		
9 do <11	80	80	80	80			
7 do <9	70						

U nastavku su navedene prikladne kombinacije vrećica za postizanje jednokratnih doza preporučenih u tablici za doziranje. Moguće su druge kombinacije.

70: jedna vrećica od 30 mg plus jedna vrećica od 40 mg

80: dvije vrećice od 40 mg

110: jedna vrećica od 110 mg

140: jedna vrećica od 30 mg plus jedna vrećica od 110 mg

180: jedna vrećica od 30 mg plus jedna vrećica od 150 mg

190: jedna vrećica od 40 mg plus jedna vrećica od 150 mg

260: jedna vrećica od 110 mg plus jedna vrećica od 150 mg

300: dvije vrećice od 150 mg

330: tri vrećice od 110 mg

■ Znači da se ne može dati preporuka za doziranje.

PRADAXA oralnu otopinu potrebno je primijeniti samo u djece u dobi manjoj od 1 godine. Ne smije se premašiti maksimalna doza navedena u algoritmu doziranja za PRADAXA oralnu otopinu. Algoritam doziranja u nastavku navodi jednokratne doze koje je potrebno primijeniti dvaput dnevno. Nemojte primjenjivati PRADAXA oralnu otopinu putem sonde za hranjenje.

		Dob u mjesecima											
		< 1	1 do < 2	2 do < 3	3 do < 4	4 do < 5	5 do < 6	6 do < 7	7 do < 8	8 do < 9	9 do < 10	10 do < 11	11 do < 12
Tjelesna težina [kg]	13 do < 16											12 ml	12 ml
	11 do < 13									10 ml	10 ml	10 ml	11 ml
	9 do < 11						7 ml	7 ml	8 ml	8 ml	9 ml	9 ml	9 ml
	7 do < 9				5 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml	7 ml	7 ml	8 ml	8 ml
	5 do < 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 do < 5	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml		
	3 do < 4	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml						
	2,5 do < 3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	3 ml							

■ Znači da se ne može dati preporuka za doziranje.

oralna otopina [ml]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
sadržaj dabigatraneteksilat [mg]	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

Trajanje primjene

Trajanje terapije se mora prilagoditi individualnim potrebama na temelju procjene omjera koristi i rizika.

Preporuke za mjerenje bubrežne funkcije

- Prije početka liječenja PRADAXOM, potrebno je odrediti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eGFR) primjenom Schwartzove formule.
- Liječenje PRADAXOM u bolesnika s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² je kontraindicirano (vidjeti dio Kontraindikacije).
- Bolesnike s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² potrebno je liječiti dozom sukladno relevantnim algoritmima doziranja (vidjeti algoritme doziranja).

*Schwartz formula:

eGFR (Schwartz) = (0,413 x visina (cm)) / kreatinin u serumu (mg/dL)

Pretvorba iz konvencionalne jedinice u SI jedinicu:

Konvencionalna jedinica	Pretvorba	Faktor SI jedinice
mg/ml	88,4	μmol/L

Prijelaz na drugi lijek

Prijelaz s PRADAXE na parenteralne antikoagulanse

Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze prije prijelaza s PRADAXE na parenteralni antikoagulanse.

Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na PRADAXU

Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s PRADAXOM 0 - 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intraveniski nefrakcionirani heparin (UFH)).

Prijelaz s liječenja PRADAXOM na antagoniste vitamina K (VKA)

Bolesnici s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² moraju započeti primjenu VKA 3 dana prije prekida PRADAXE.

Bolesnici s eGFR < 50 ml/min/1,73 m² nisu bili ispitani. Preporuke za prijelaz na VKA se ne mogu dati.

Budući da PRADAXA može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (org. *International Normalized Ratio*) (INR), INR će bolje održavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene PRADAXE. Do tada je potreban oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

Prijelaz s VKA na PRADAXU

Primjena VKA se prekida. PRADAXA se može početi davati čim je INR < 2,0.

Način primjene

PRADAXA 75 mg, 110 mg, 150 mg kapsule

PRADAXA kapsule su namijenjene za peroralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. PRADAXA se treba progutati cijela s čašom vode kako bi se osiguralo njezino dospijevanje do želuca
- Ne lomite, ne žvačite i ne praznite pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja

PRADAXA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg obložene granule

PRADAXA obložene granule su namijenjene za peroralnu primjenu.

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu.

PRADAXA oralna otopina

Moraju se pažljivo slijediti upute za uporabu prikazane u Uputi o lijeku.

PRADAXA oralnu otopinu mora rekonstituirati zdravstveni radnik. Ako liječnik njihovog djeteta odredi da je to prikladno, njegovatelj smiju samostalno rekonstituirati oralnu otopinu.

Posebne skupine bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja

Bolesnike kod kojih postoji povećani rizik od krvarenja (vidjeti Tablicu 1) potrebno je pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, osobito u slučaju kombinacije više rizičnih faktora. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. Kada se pojavi klinički relevantno krvarenje, potrebno je prekinuti liječenje. Za više informacija vidjeti „Koagulacijski testovi i njihova interpretacija“.

Nije ustanovljena djelotvornost i sigurnost specifičnog antagonista (PRAXBIND, idarucizumab) u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran. Za odrasle bolesnike druge moguće opcije su svježa puna krv ili svježa smrznuta plazma, koncentracija koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentrat trombocita.

Tablica 1: Rizični faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja*

Faktori koji povisuju razinu dabigatrana u plazmi	<ul style="list-style-type: none"> Istodobno liječenje s jakim inhibitorima P-gp[†] (vidjeti dio Kontraindikacije) Istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amiodarona, verapamila, kinidina i tikagrelora)
Farmakodinamičke interakcije	<ul style="list-style-type: none"> Acetilsalicilatna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidogrela Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) SSRI-i ili SNRI-i[†] Drugi lijekovi koji mogu narušiti hemostazu
Bolesti/postupci s posebnim rizicima od krvarenja	<ul style="list-style-type: none"> Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita Ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks Nedavna biopsija, velika trauma Bakterijski endokarditis

Perioperativno zbrinjavanje

Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici koji se liječe PRADAXOM, a podvrgnuti su kirurškim ili invazivnim postupcima su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene PRADAXE.

Klirens dabigatrana kod bolesnika s insuficijencijom bubrega može potrajati dulje. To je potrebno uzeti u obzir prije svih postupaka.

<i>Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci</i>	Primjena PRADAXE se mora privremeno prekinuti. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran. Za odrasle bolesnike opcije za poništenje su svježa puna krv ili svježa smrznuta plazma, koncentracija koagulacijskih faktora (aktivirani ili neaktivirani), rekombinantni faktor VIIa ili koncentrat trombocita. Poništenje terapije dabigatranom izlaže bolesnike riziku od tromboze od njihove osnovne bolesti.
--	--

<i>Subakutni kirurški zahvati/ intervencije</i>	Primjenu PRADAXE potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je odvagati rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.
---	---

Ukoliko postoji mogućnost, primjenu PRADAXE je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka za pedijatrijske bolesnike:

<i>Elektivni kirurški zahvat</i>	Bubrežna funkcija (eGFR u ml/min/1,73 m ²)	Prekinuti primjenu dabigatrana prije elektivnog kirurškog zahvata
	> 80	24 sata prije
	50 – 80	2 dana prije
	<50	Ti bolesnici nisu bili ispitani (vidjeti dio Kontraindikacije).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može se povećati u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produžene primjene epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od minimalno 2 sata prije primjene prve doze PRADAXE. Takvi bolesnici zahtijevaju redovno praćenje neuroloških znakova i simptoma zbog mogućnosti razvoja spinalnog ili epiduralnog hematoma.

Koagulacijski testovi i njihova interpretacija

Liječenje PRADAXOM ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje^{3,4}.

Kod sumnje na predoziranje ili u bolesnika koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a liječe se PRADAXOM, preporučuje se procijeniti njihov antikoagulacijski status.

- INR test je nepouzdan za bolesnike na PRADAXI i prijavljivi su lažno pozitivni porasti INR-a. Stoga se INR test ne provodi.
- Testovi antikoagulacijske aktivnosti kao što je trombinsko vrijeme (TV), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (ECT) i aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vrijeme (aPTV) su dostupni za otkrivanje previsoke aktivnosti dabigatrana.
- Antikoagulacijski učinak dabigatrana može se procijeniti pomoću ECT-a i TV-a. TV je jako osjetljiv na dabigatran, u kliničkim ispitivanjima s pedijatrijskim bolesnicima, antikoagulacijska aktivnost je bila procijenjena s razrijeđenim trombinskim vremenom (dTV). Ovo je također preporučena metoda.

Vrijeme uzimanja: Antikoagulacijski parametri ovise o vremenu kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta posljednja doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene PRADAXE (maksimalna koncentracija) imat će različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrijednosti pri kraju intervala doziranja) nakon unosa iste doze lijeka.

Predožiranje^{3,2}

Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja PRADAXOM. S obzirom da se dabigatran izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća diureza. S obzirom da je vezanje na proteine nisko, dabigatran se može dijalizirati; kliničko iskustvo u učincima dijalize u slučaju predožiranja je ograničeno. Predoziranje PRADAXOM može dovesti do krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, liječenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati (vidjeti dio Zbrinjavanje komplikacija krvarenja). Može se razmotriti primjena općih suportivnih mjera kao što je uporaba aktivnog ugljena radi smanjenja apsorpcije dabigatrana.

Zbrinjavanje komplikacija krvarenja^{1,2,5}

Djelotvornost i sigurnost specifičnog antagonista (PRAXBIND, idarucizumab), nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika. Hemodijaliza može ukloniti dabigatran.

Ovisno od kliničke situacije, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što je kirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi. U obzir se mogu uzeti primjena svježe pune krvi, svježe zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primjene antitrombotičnih lijekova dugog djelovanja. Može se razmotriti primjena koncentrata koagulacijskih faktora (aktiviranih ili neaktiviranih) ili rekombinantnog faktor VIIa. Međutim, klinički podaci su vrlo ograničeni.

Kartica sa upozorenjima za bolesnika i savjetovanje

Kartica sa upozorenjima za bolesnika dostupna je bolesnicima u pakiranju PRADAXE. Potrebno je savjetovati svojim bolesnicima ili njegovatelju pedijatrijskog bolesnika da stalno sa sobom imaju Karticu sa upozorenjima za bolesnika te da ju pokažu zdravstvenom osoblju. Također ih je potrebno savjetovati o potrebi za suradljivošću i informiranju liječnika o drugim lijekovima koje uzimaju/njihovo dijete uzima istodobno s PRADAXOM, o znakovima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog osoblja.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Ovaj Vodič također možete pronaći u bazi lijekova na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pradaxa/9873/>.

Detaljne upute za uporabu PRADAXA oralne otopine

PRADAXA oralnu otopinu mora rekonstituirati zdravstveni radnik. Ako liječnik njihovog djeteta odredi da je to prikladno, njegovateljji smiju samostalno rekonstituirati PRADAXA oralnu otopinu.

U slučaju da je antikoagulacijsko liječenje započeto u bolnici i mora se nastaviti nakon otpuštanja iz bolnice, moguće su sljedeće opcije:

- liječenje se nastavlja PRADAXA oralnom otopinom
- liječenje se nastavlja PRADAXA obloženim granulama
- liječenje se nastavlja standardnim načinom

Njegovatelje pedijatrijskih bolesnika kojima se daje PRADAXA prašak i otapalo za oralnu otopinu potrebno je savjetovati o rekonstituciji i/ili doziranju oralne otopine ovisno o tome koji od zadataka obavljaju sami.

Molimo prijavite sve slučajeve medicinskih pogrešaka koje se javljaju prilikom primjene PRADAXA oralne otopine lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Za dodatne informacije ili pitanja u vezi PRADAXA oralne otopine molimo kontaktirajte lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Kontakt podatke možete naći u Uputi o lijeku¹.

Reference:

1. PRADAXA Summary of Product Characteristics. 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 registrirani zaštitni znak tvrtke Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, te se koristi uz odobrenje.