

Frissítve 2020. május, verzió 20.

PRADAXA® dabigatrán etexilát **FELÍRÓI ÚTMUTATÓ**

Frissítve 2020. május
verzió 20.

Ez a felírói útmutató az alábbi indikációkban történő alkalmazásra vonatkozóan készült:

- nem billentyű eredetű pitvarfibrilláló betegek stroke prevenciója
- mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és a MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél

Az útmutató a készítmény alkalmazására vonatkozó javaslatokat tartalmaz a megfelelő alkalmazás és a vérzés kockázatának minimalizálása érdekében, a következő vonatkozásokban:

- JAVALLAT
- ELLENJAVALLAT
- PERIOPERATÍV KEZELÉS
- ADAGOLÁS
- SPECIÁLIS, NAGY VÉRZÉSES KOCKÁZATNAK KITETT BETEGCSOPORTOK
- ALVADÁSI VIZSGÁLATOK ÉS AZOK ÉRTELMEZÉSE
- TÚLADAGOLÁS
- A VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK KEZELÉSE
- BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA ÉS TANÁCSADÁS

Ez a felírói útmutató nem helyettesíti a készítmény alkalmazási előírását.¹

JAVALLAT

- A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (SPAF) szenvedő felnőttekben egy vagy több kockázati tényező fennállása esetén mint például: korábbi stroke vagy tranzitens ischaemiás attack, életkor ≥ 75 év, szívelégtelenség ($\geq$ NYHA II. stádium), diabetes mellitus, hypertonia.
- Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és a MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.

ELLENJAVALLATOK

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos vesekárosodás (CrCL <30 ml/perc)
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázattal járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhatnak a következők:
 - fennálló vagy korábbi gastrointestinális fekélybetegség
 - nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat
 - korábbi agy- vagy gerincvelő sérülés
 - korábbi agy-, gerinc- vagy szemműtét
 - korábbi intracranialis vérzés
- ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok
- arteriovenosus malformációk
- ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebrális ér-rendellenességek
- Más antikoagulánssal történő egyidejű kezelés, pl.:
 - nem frakcionált heparin (UFH)
 - alacsony molekulásúlyú heparinok (enoxaparin, dalteparin, stb.)
 - heparin-származékok (fondaparinux stb.)
 - orális antikoagulánsok (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás speciális időszakai, amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy UHF adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén.
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron és fix dózisé kombinációban alkalmazott glekaprevir/pibrentasvir
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés

ADAGOLÁS¹

AJÁNLOTT NAPI ADAG



	Javasolt adagolás
Stoke és szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAF) szenvedő felnőtt betegeknél egy vagy több kockázati tényező esetén (SPAF)	300 mg készítmény naponta kétszer egy 150 mg-os kapszula formájában
Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és a MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtteknél (MVT/PE)	300 mg készítmény naponta kétszer egy 150 mg-os kapszula formájában legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően

Az MVT miatti kezelés adagolási séma képe, parenterális heparin kezelést követően



Parenterális
antikoaguláns
kezelés



Antikoaguláns-kezelés abba-
hagyása legalább 5 napos
kezelés után



PRADAXA kezelés
megkezdése

DÓZISCSÖKKENTÉS



	Javasolt adagolás
<i>A dóziscsökkentés javasolt</i>	
80 éves vagy annál idősebb betegek	220 mg készítmény naponta, kétszer egy 110 mg-os kapszulaformájában
Egyidejűleg verapamilt is szedő betegek	
<i>A dóziscsökkentés mérlegelendő</i>	
75–80 év közötti betegek	A készítmény napi dózisa 300 mg vagy 220 mg az egyéni thromboembóliás kockázat és vérzésveszély alapján
Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (CrCL 30 50 ml/perc)	
Gastritis, esophagitis vagy gastroesophageal reflux esetén	
Egyéb fokozott vérzéses kockázatú betegek	

AZ ALKALMAZÁS IDŐTARTAMA

Javallat	Az alkalmazás időtartama
SPAF	Hosszú távú kezelés javasolt
DVT/PE	A kezelés időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának mérlegelése alapján kell meghatározni. A rövidebb időtartam mellett (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorok (pl. közelmúltban végzett műtét, trauma, immobilizáció), a hosszabb időtartam mellett az állandó kockázati tényezők, illetve az idiopátiás MVT vagy PE szólnak.

AJÁNLÁS A VESEFUNKCIÓ ELLENŐRZÉSÉRE MINDEN BETEGNÉL

- A dabigatrán kezelés megkezdése előtt a vesefunkciót ellenőrizni kell, a kreatinin clearance Cockcroft-Gault módszerrel* történő meghatározásával, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik

súlyos vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc).

- A veseműködést azokban az esetekben is ellenőrizni kell, amikor a kezelés során a veseműködés romlására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció, bizonyos egyidejűleg adott gyógyszerek).
- 75 évesnél idősebb betegek esetében, illetve vesekárosodásban szenvedőknél évente legalább egyszer ellenőrizni kell a vesefunkciót.

* A COCKCROFT-GAULT KÉPLET

Kreatinin mg/dl-ben:

$$\frac{(140 - \text{életkor (év)}) \times \text{testtömeg (kg)} (\times 0,85, \text{ ha nő})}{72 \times \text{szérum kreatinin (mg/dl)}}$$

Kreatinin μmol/l-ben:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{életkor (év)}) \times \text{testtömeg (kg)} (\times 0,85, \text{ ha nő})}{\text{szérum kreatinin (μmol/l)}}$$

ÁTÁLLÍTÁS

A kezelés átállítása parenterális antikoagulánsra

Javasolt 12 órát várni az utolsó dózis után, mielőtt a dabigatrán-kezelést parenterális antikoagulánsra állítják át.



A Pradaxa
utolsó dózisa



12 óra várakozás



Parenterális
antikoaguláns kezelés
megkezdése

Parenterális antikoaguláns átállítása dabigatránra

A parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani és a dabigatrán-kezelést meg kell kezdeni az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0–2 órával, vagy folyamatos kezelés esetén a kezelés leállításakor (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)).



Korábbi
parenterális
antikoaguláns
kezelés



Pradaxa-kezelés megkezdése
a parenterális antikoaguláns
következő adagjának
esedékessége előtt 0–2 órával



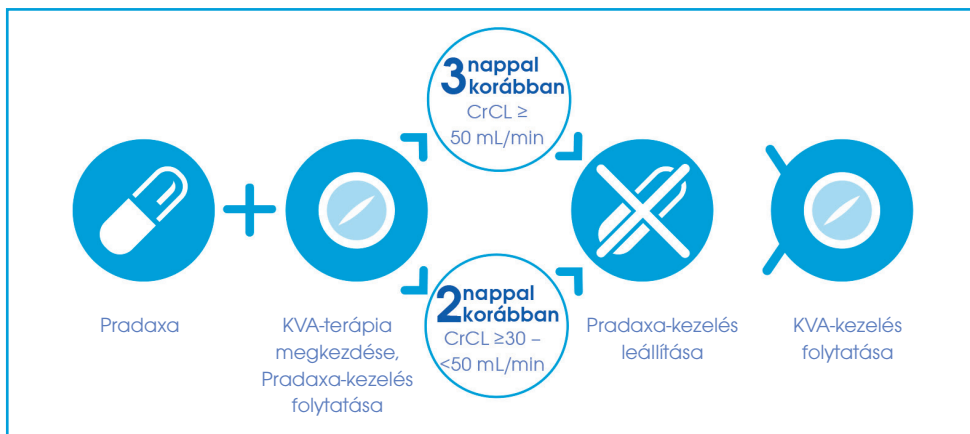
Ne adjon
parenterális
antikoagulánst

Dabigatránról K-vitamin antagonistákra (KVA)

A KVA adagolásának elkezdését a következők szerint, a CrCL alapján kell időzíteni:

- CrCL ≥ 50 ml/perc, a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.
- CrCL $\geq 30 - < 50$ ml/perc, a KVA adagolását 2 nappal a dabigatrán adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a készítmény növelheti az INR-t, az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatránt már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értéket óvatosan kell értelmezni.



K-vitamin antagonistákról (KVA) dabigatránra

A KVA-t le kell állítani. A készítmény adása elkezdhető, ha a Nemzetközi Normalizált Arány (INR) $< 2,0$.



CARDIOVERSIO

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése miatt kezelt, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrárt szedését.

Katéterabláció pitvarfibrillációban

A katéter abláció naponta kétszer 150 mg készítményt szedő SPAF betegeknél elvégezhető. A kezelést nem kell leállítani.

Napi kétszer 110 mg készítmény kezelésre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Perkután koronáriaintervenció (PCI) stent alkalmazásával

A nem valvularis pitvarfibrilláló betegek esetén, akiken stent alkalmazásával végeztek PCI-t, a hemosztatikus elérése után, a készítmény más trombocita-aggregáció-gátlókkal együtt is alkalmazható.

AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

A készítményt szájon át kell szedni.

- A kapszula étkezés közben, vagy az étkezések közötti időben egyaránt bevehető. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni.
- A kapszulát nem szabad összetörni, szétrágni és nem szabad kiüríteni a töltetét a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát.

POTENCIÁLISAN MAGASABB VÉRZÉS- KOCKÁZATÚ SPECIÁLIS BETEGCSOPORTOK

A fokozott vérzéskockázatú betegeket (lásd 1. táblázat) szorosan kell monitorozni (a vérzés vagy anaemia jelei irányában), különösen akkor, ha a kockázati tényezők kombinálódnak.

A hemoglobinszint és/vagy hematokrit szint, vagy a vérnyomás tisztázatlan csökkenése esetén vérzésforrást kell keresni.

A dózis módosításáról a kezelőorvos dönt az egyes betegekre vonatkozó potenciális előnyök és kockázatok mérlegelését követően (lásd fent). Az alvadási vizsgálat (lásd Alvadási vizsgálatok és

azok értelmezése) segíthet azonosítani azokat a betegeket, akiknél a túlzott dabigatrán etexilát-expozíció fokozott vérzéskockázatot okoz. Ha túlzott dabigatrán etexilát-expozíciót mutatnak ki nagy vérzéskockázatú betegnél, a napi 220 mg-os dózis alkalmazása javasolt (kétszer egy 110 mg-os kapszula). Klinikailag jelentős vérzés esetén a kezelést meg kell szakítani.

Életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors fel függesztésére van szükség, specifikus antidótum (Praxbind, idarucizumab) áll rendelkezésre.⁹

1. táblázat: A vérzés kockázatát fokozó rizikótényezők *

Farmakodinámiás és kinetikai tényezők	Életkor ≥ 75 év
A dabigatrán plazmakoncentrációját növelő tényezők	Jelentős: - Közepesen súlyos vesekárosodás (30–50 ml/perc CrCl)[‡] - Erős P-gp[‡] inhibitor egyidejű alkalmazása (lásd Ellenjavallatok) - Gyenge és közepes erősségű P-gp inhibitor egyidejű alkalmazása (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor) Kisebb: - Alacsony testtömeg (<50 kg)
Farmakodinámiás kölcsönhatások	- Acetil-szalicilsav és egyéb thrombocytá aggregáció inhibitorok, pl. klopidoгрél - NSAID - SSRI vagy SNRI[#] - Egyéb gyógyszerek, amelyek károsan befolyásolják a haemostasis
Fokozott vérzéskockázattal járó betegségek/beavatkozások	- Veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok - Thrombocytopenia vagy a thrombocyták funkcionális károsodása - Oesophagitis, gastritis, gastro-oesophagealis reflux - Közelmúltban lezajlott biopszia vagy jelentős trauma - Bakteriális endocarditis

*A csökkentett dózist igénylő speciális betegcsoportokra vonatkozóan lásd „Adagolás”.

[‡]CrCl: kreatinin clearance; P-gp: P-glikoprotein; [#]SSRI: szelektív szerotonin-visszavétel gátlók, SNRI: szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók

PERIOPERATÍV KEZELÉS

Műtét és beavatkozások

A készítményt szedő betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás során fokozott a vérzésveszély. Ezért a sebészi beavatkozások a dabigatrán átmeneti szüneteltetését tehetik szükségessé.

A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél hosszabb lehet. Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni.

Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A készítmény adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antidótuma (Praxbind, idarucizumab).⁹ A dabigatrán-kezelés felfüggesztése a beteget az alapteregségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki.

A kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő hemosztázis kialakult.

Szubakut műtét/beavatkozások

A készítmény adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben (a cardioversio esetét lásd fent).

Elektív műtét

Ha lehetséges, a készítményt az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes hemosztázisra lehet szükség, mérlegelni lehet a készítmény 2–4 nappal a műtét előtt történő leállítását. A leállításra vonatkozóan lásd a 2. táblázatot.

2. táblázat: A leállításra vonatkozó szabályok invazív vagy műtéti beavatkozások előtt

Vesefunkció (CrCL ml/perc)	Becsült felezési idő (óra)	A készítmény leállítása az elektív műtét előtt	
		Nagy vérzési kockázatú vagy major műtét	Átlagos kockázat
≥80	~ 13	2 nappal előtte	24 órával előtte
≥50 – <80	~ 15	2-3 nappal előtte	1-2 nappal előtte
≥30 – <50	~ 18	4 nappal előtte	2-3 nappal előtte (>48 óra)

Spinalis anaesthesia/epiduralis anaesthesia/lumbalpunctio

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén.

A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán első dózisának beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

ALVADÁSI VIZSGÁLATOK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK

A dabigatrán-kezelés nem igényel rutin klinikai monitorozást.^{3,4}

Ha túlادagolásra van gyanú, vagy a dabigatránnal kezelt beteg a sürgősségi osztályra kerül, vagy műtét előtt áll, tanácsos az alvadási státusz felmérése.

- **Nemzetközi normalizált idő (INR)**

Az INR mérése a készítményt kapó betegeknél nem megbízható, és végzése nem javasolt.

- **Aktivált parciális tromboplastin idő (aPTT)**

Az aPTT vizsgálat az alvadási státusz megközelítő felmérésére alkalmas, de az antikoaguláns hatás pontos mennyiségi meghatározására nem.

- **Hígított trombin idő (dTT), trombin idő (TT), ekarin alvadási idő (ECT)**

Szoros korreláció van a plazma dabigatrán-koncentráció és az antikoaguláns hatás között.^{1,2} A dabigatrán plazmakoncentráció kvantitatív meghatározására számos, a dTT mérésén alapuló, dabigatránnal kalibrált tesztet fejlesztettek ki.^{5,8}

Ha a következő adag bevétele előtt a hígított trombin idő (dTT) mérés

> 200 ng/ml dabigatrán plazma-koncentrációra utal, ez fokozott

vérzéskockázatot jelenthet.¹ A normál dTT érték azt jelenti, hogy a dabigatránnak nincs klinikailag releváns antikoaguláns hatása. A TT és ECT klinikailag hasznos információt szolgáltat, de ezek a vizsgálatok nem standardizáltak.

3. táblázat: A véralvadási vizsgálatok mélyponti (vagyis a következő gyógyszerdózis bevétele előtti) küszöbértékei, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek.
Figyelem! A műtétet követő első 2-3 napon a mérések fals pozitív eredményt adhatnak.^{2,3}

Vizsgálat (mélyponti érték)	
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (a normálérték felső határának x-szerese)	> 3
aPTT (a normálérték felső határának x-szerese)	> 2
INR	Nem szabad végezni

Idő kérdése: Az antikoaguláns paraméterek függenek attól, hogy az utolsó dózis bevitelének időpontjához képest mikor történt a mintavétel. A készítmény bevitelét követően 2 órával levett vérminta (csúcskoncentráció ideje) más (magasabb) eredményt ad minden alvadási vizsgálat esetén, mint az ugyanazon dózis bevitelét követően 10–16 órával levett vérminta (mélyponti szint).

TÚLADAGOLÁS^{1,2}

Túladagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni az alvadási státuszt. A túlzott alvadásgátlás a kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható; csak korlátozott klinikai tapasztalat

áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban a klinikai vizsgálatokban. A dabigatrán-túladagolás vérzéshez vezethet. Vérzéses szövődmény esetén a kezelést le kell állítani és meg kell keresni a vérzésforrást (lásd A vérzéses szövődmények kezelése). Mérlegelhetők az általános szupportív intézkedések, például az aktív szén alkalmazása a dabigatrán felszívódásának csökkentésére.

A VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEK KEZELÉSE^{1,2,9}

Azokban az esetekben, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség (életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések, vagy akut műtét/sürgős beavatkozás), specifikus antidótum (PRAX-BIND, idarucizumab) áll rendelkezésre.

A klinikai állapotnak megfelelő standard kezeléseket, pl. sebészi hemosztázis és vérpótlás, kell végezni. Mérlegelni kell a friss teljes vér, friss fagyasztott plazma és/vagy thrombocytákoncentrátum adását thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocytáellenes gyógyszerek alkalmazását követő esetekben.

Alvadási faktor koncentrátumok (aktivált, vagy nem aktivált), vagy rekombináns VIIa faktor adása jöhet még számításba. Azonban a klinikai adatok korlátozottak.

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA ÉS TANÁCSADÁS

A Betegfigyelmeztető kártyát a készítmény csomagolása tartalmazza.

A betegeknek meg kell mondani, hogy a betegfigyelmeztető kártyát mindig hordják maguknál és mutassák meg a gondozásukat végző egészségügyi szakembereknek. A betegek figyelmét fel kell hívni az adagolás betartásának fontosságára, valamint a vérzés jeleire, és hogy mikor kell orvoshoz fordulniuk.

Mondja meg a betegnek, hogy informálja kezelőorvosát minden gyógyszeréről, amelyet jelenleg szed, vagy a készítményt megelőzően szedett. Ha műtéti vagy invazív beavatkozást kell elvégezni, a betegnek tájékoztatnia kell a kezelőorvost a beavatkozást megelőző dabigatrán kezeléstről.

MELLÉKHATÁSOK JELENTÉSE

Amennyiben a készítmény alkalmazása során bármilyen mellékhatásról tudomást szerez, kérjük, azonnal jelentse: az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI) a www.ogyei.gov.hu honlapon található online mellékhatás-bejelentő felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, amelyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Budapest, Pf. 450) vagy faxon (+36-1-886-9472);

vagy bármilyen nem-kívánatos eseményt elküldhet a Boehringer Ingelheim International GmbH alábbi elérhetőségeire: pv_local_hungary@boehringer-ingelheim.com; telefonszám: +36-1-299-8900; fax szám: +36-1-299-8901

Kérjük, segítse munkánkat azáltal, hogy mellékhatás-bejelentését csak egy helyre juttatja el, vagy az OGYÉI-nak, vagy a Boehringer Ingelheim International GmbH felé. Bejelentése így is hozzáférhető lesz az összes érintett számára, hiszen mind a gyógyszerügyi hatóságnak, mind a gyógyszercégnek kötelessége egymást tájékoztatnia a hozzá beérkező mellékhatás-bejelentésekről.

A mellékhatások és nem-kívánatos események definícióját az alábbiakban foglaltuk össze:

Mellékhatás: a gyógyszerek által kiváltott káros és nem kívánt hatás. Mellékhatásnak minősülnek a gyógyszerek szokásos adagolása során a forgalomba hozatali engedély szerinti alkalmazásból eredő káros és nem kívánt hatásokon kívül a gyógyszerelési hibából, valamint a forgalomba hozatali engedélyben nem szereplő felhasználásból eredő káros, nem kívánt hatások is, beleértve a gyógyszer helytelen használatát és az azzal való visszaélést.

Nemkívánatos esemény: a beteg egészségi állapotában bekövetkezett kedvezőtlen változás az adott gyógyszerkészítmény alkalmazása során, amely nem áll szűkszerűen ok-okozati összefüggésben az alkalmazott kezeléssel. Nemkívánatos esemény lehet bármilyen kedvezőtlen és nem várt vizsgálati eredmény (pl.: kóros laboratórium eltérések vagy kóros képalkotó diagnosztikai leletek), tünet, vagy betegség, illetve az alapbetegség fellángolása, amely időben összefügg a gyógyszer alkalmazásával, függetlenül attól, hogy feltételeznek-e ok-okozati összefüggést a gyógyszerrel, vagy sem.

Hivatkozások:

1. Pradaxa® alkalmazási előírás (<http://www.ema.europa.eu> vagy www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis).
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® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). www.clottingtesting.com
6. Hemosil® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). www.instrumentationlaboratory.com
7. Technoclot® DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>
8. INNOVANCE® DTI Assay (Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Germany) <http://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. NEJM 2015;373: 511–520.



A PRADAXA® a Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG bejegyzett védjegye és csak engedéllyel használható.