

Lääkkeen määräjän opas

Lisätietoja löytyy dabigatraanieteksilaattia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista/pakkausselosteista tai <https://fimea.fi>.

Dabigatran etexilate STADA & Dabigatran etexilate STADA Nordic (dabigatraanieteksilaatti)

Suosituks^{et} koskevat ainoastaan seuraavaa indikaatiota:

- Laskimotromboembolioiden (venous thromboembolism, VTE) primaaripreventio aikuispotilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus – 1 x päivässä.

Tämän lääkkeen määräjän oppaan laatija:

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
PL 1310
00101 Helsinki
Suomi

Päiväys: 2024-05-03

STADA Nordic -yrityksen valmisteita koskevissa tiedusteluissa ja riskienhallintaan liittyvissä kysymyksissä yhteyttä voi ottaa: stada@stada.fi.

Tässä oppaassa käytetään selkeyden vuoksi lääke muodosta yleistä termiä "kapseli" termin "kova kapseli" sijasta.

Sisältö

Käyttöaiheet ¹	3
Vasta-aiheet ¹	3
Annostus ¹	3
Erityiset potilasryhmät, joilla on kohonnut verenvuotoriski ¹	5
Perioperatiivinen hoito ¹	7
Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta ^{1,2}	8
Yliannostus ^{1,2}	10
Verenvuotokomplikaatioiden hallinta ^{1,2,9}	10
Potilaskortti ja potilaan neuvonta	10
Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen	10
Viitteet	11

Tässä dabigatraanietexilaatin käyttöä koskevassa oppaassa annetaan turvallisuutta koskevaa tietoa verenvuotoriskin vähentämiseksi.

Nämä turvallisuusohjeet tulee ottaa huomioon hyväksytyn valmisteyhteenvedon¹ lisäksi

Käyttöaiheet¹

- Laskimotromboembolioiden (venous thromboembolism, VTE) primaaripreventio aikuispotilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Vasta-aiheet¹

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma, CrCl < 30 ml/min)
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla:
 - nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma
 - pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski
 - äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma
 - äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus
 - äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto
 - todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat
 - valtimo-laskimoepämuodostumat
 - valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat.
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi
 - fraktioimaton hepariini (UFH)
 - pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.)
 - hepariini johdannaiset (fondaparinuksi jne.)
 - suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne). Paitsi erityistilanteissa, joita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen, fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana.
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailta P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksen yhdistelmä
- Potilaat, joilla on antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä.

Annostus¹

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito hoidon aloitus, ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Yksi 110 mg:n dabigatraanieteksilaattikapseli	220 mg dabigatraanieteksilaattia	10 vrk
Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen		eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	28-35 vrk

Annoksen pienentäminen

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito­hoidon aloitus, ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito­hoidon kesto
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 30–50 ml/min)	Yksi 75 mg:n dabigatraanieteksilaattikapseli	150 mg dabigatraani- eteksilaattia eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk (polven tekonivel- leikkaus) tai 28– 35 vrk (lonkan tekonivel- leikkaus)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia, amiodaronia tai kinidiiniä			
75-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat			

Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja joita hoidetaan samanaikaisesti verapamiililla, pitää harkita annoksen pienentämistä 75 mg:aan dabigatraanieteksilaattia vuorokaudessa.

Molemmissa leikkauksissa, jos verenvuodon tyrehtymistä ei ole varmistettu, hoidon aloittamista tulee siirtää. Jos hoitoa ei aloiteta leikkauspäivänä, hoito pitää aloittaa kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa.

Suositus munuaisten toiminnan arvioinnista kaikissa potilasryhmissä

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma Cockcroft–Gaultin menetelmällä* ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista, jotta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle.
- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida, kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä hoidon aikana (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

*Cockcroft–Gaultin kaava

Kreatiniini mg/dl:

$$CrCl (ml/min) = \frac{(140 - ikä) \times paino (kg)}{72 \times seerumin \text{ kreatiniini } \left(\frac{mg}{dl}\right)} \quad (x 0,85 \text{ jos nainen})$$

Kreatiniini $\mu\text{mol/l}$:

$$CrCl (ml/min) = \frac{1,23 \times (140 - ikä) \times paino (kg)}{\text{seerumin kreatiniini } (\mu\text{mol/l})} \quad (x 0,85 \text{ jos nainen})$$

Naisten kohdalla saatu tulos kerrotaan arvolla 0,85 johtuen naisten alhaisemmasta lihasmassasta.

*Koska kreatiniinipuhdistuma laskettiin seerumin kreatiniinitasoilla käyttämällä dabigatraanieteksilaattitutkimuksissa Cockcroft-Gaultin kaavaa, dabigatraanin valmisteyhteenvedon yleiset suositukset munuaisten toiminnan arvioimiseksi viittaavat aina Cockcroft-Gaultin kaavan mukaan arvioituun kreatiniinipuhdistumaan.

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut 24 tuntia.

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilaattihoito aloittaa 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktiomatton hepariini).

Antotapa

Dabigatraanieteksilaattikapselit otetaan suun kautta.

- Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Kapselit pitää niellä kokonaisena lasillisen vettä kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.
- Kapselia ei saa rikkoa, pureskella eikä avata, koska avaaminen voi lisätä verenvuotoriskiä.

Erityiset potilasryhmät, joilla on kohonnut verenvuotoriski¹

Potilaiden, joilla on kohonnut verenvuotoriski (ks taulukko 1), tarkkaa seuranta suositellaan verenvuodon tai anemian merkkien varalta erityisesti jos potilaalla on useampia riskitekijöitä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine alenee ilman selvää syytä, verenvuodon lähde on selvitettävä. Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. edellä). Hyytymiskokeiden (ks kohta Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta)

avulla voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski, joka johtuu lisääntyneestä dabigatranialtistuksesta.

Kliinisesti merkittävän verenvuodon yhteydessä hoito on keskeytettävä.

Henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatranin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).

Taulukko 1: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä*

Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatranipitoisuuksia suurentavat tekijät	<p><u>Merkittävät riskitekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCL[†] 30–50 ml/min)• Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohta Vasta-aiheet)• Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori) <p><u>Toissijaiset riskitekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Pieni ruumiinpaino (< 50 kg)
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none">• Asetyylisalisyylihappo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli• NSAID[†]• SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet[†]• Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none">• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt• Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt• Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma• Bakteeriendokardiitti• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

* Erityisryhmien osalta, joiden annosta on tarvetta pienentää, ks kohta Annostus.

[†] CrCL: Kreatiiniinipuhdistuma; NSAID: ei-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet; SSRI: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät; SNRI: serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät.

Perioperatiivinen hoito¹

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraanieteksilääkettä käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksilääkehoidon tauottamista.

Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tämä on otettava huomioon ennen toimenpiteitä.

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanieteksilääkehoito on tilapäisesti tauotettava. Kun antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, dabigatraanille on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi) aikuispotilaille.

Dabigatraanihoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille. Dabigatraanieteksilääkehoito voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia idarusitsumabin antamisen jälkeen, jos potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

Dabigatraanieteksilääkehoito on tilapäisesti tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä viivytetään siihen saakka, kunnes viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivyttää, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanieteksilääkehoito on tauotettava vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Korkeamman verenvuotoriskin potilailla tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanieteksilääkehoidon keskeyttämistä 2–4 vuorokautta ennen leikkausta. Hoidon tauottamisperiaatteet on kuvattu taulukossa 2.

Taulukko 2: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä

Munuaistoiminta (CrCL, ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatraanieteksilaattihoito on tauotettava ennen elektiivistä leikkausta	
		Suuri verenvuotoriski tai merkittävä leikkaus	Tavanomainen riski
≥ 80	~ 13	2 vrk ennen	24 tuntia ennen
≥ 50 – < 80	~ 15	2–3 vrk ennen	1–2 vrk ennen
≥ 30 – < 50	~ 18	4 vrk ennen	2–3 vrk ennen (> 48 tuntia)

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraanieteksilaattiannos voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

Hyytymiskokeet ja niiden tulkinta^{1,2}

Hoito dabigatraanieteksilaatilla ei vaadi rutiininomaista seurantaa.^{3,4}

Jos epäillään yliannostusta tai potilas, jota hoidetaan dabigatraanieteksilaatilla, saapuu ensiapuun, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä.

Yleiset (ei-spesifit) hyytymiskokeet

- **Protombiiniaika ilmoitettuna INR-arvona (International Normalised Ratio).**

INR-testi (international normalised ratio) on epäluotettava dabigatraanieteksilaattia käyttävillä potilailla. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

- **Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (activated Partial Thromboplastin Time, APTT)**

aPTT-testi antaa summittaisen arvion dabigatraanin antikoagulaatiovasteesta, mutta sen avulla ei kuitenkaan voida tarkasti määrittää antikoagulaatiovaikutusta.

Dabigatraanieteksilaatin spesifiset hyytymistestit

Dabigatraanipitoisuuden kvantitatiiviseen määrittämiseen plasmasta on kehitetty useita kalibroituja laimennettuun trombiiniaikaan (dTT) perustuvia testejä.⁵⁻⁸

Esimerkiksi:

- **Trombiiniaika (Thrombin Time, TT), ekariini-aktivoitu hyytymisaika- (Ecarin Clotting Time, ECT), laimennettu trombiiniaika (diluted Thrombin Time, dTT)**

Plasman dabigatraanipitoisuuden ja antikoagulaatiovasteen välillä on selvä korrelaatio.^{1,2}

Normaali dTT-mittaustulos osoittaa, että dabigatraanilla ei ole kliinisesti merkittävää antikoagulaatiovastetta. TT ja ECT voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta testejä ei ole standardoitu.

- **Trombiiniaika (Thrombin Time, TT)**

Todellinen trombiiniajan (TT) mittaus riippuu koagulometristä ja mittaukseen käytetystä trombiinierästä. Siksi on suositeltavaa käyttää kalibroituja Hemoclot trombiinin inhibiittoritestiä (dTT-testi), jossa dabigatraani on viitearvona, plasman dabigatraanin pitoisuuden määrittämiseen eikä trombiiniajan (TT) mittaamiseen.

- **Ekariini-aktivoitu hyytymisaika (Ecarin Clotting Time, ECT)**

Ekariinin hyytymisaika (ECT) mahdollistaa trombiinia suoraan estävien aineiden vaikutuksen mittaamisen.

ECT:tä ei mitattu potilailla, joita hoidettiin dabigatraanieteksilaitin perusannoksella 220 mg kerran vuorokaudessa laskimotromboemolian primaaripreventiossa.

- **Laimennettu trombiiniaika (diluted Thrombin Time, dTT)**

Dabigatraanipitoisuuden määrittäminen plasmasta kalibroidun Hemoclot trombiinin inhibiittoritestin⁵ avulla (toimittaja Saksassa CoaChrom Diagnostica GmbH), perustuu laimennettuun trombiiniaikaan (dTT). Laimennettu trombiiniaika (dTT), jossa dabigatraanin pitoisuus plasmassa on > 67 ng/ml (noin > 40 sekuntia) ennen seuraavaa lääkkeenottoa voi liittyä korkeampaan verenvuotoriskiin.¹

Taulukko 3: Jäännöspitoisuuksilla mitatut hyytymiskokeiden raja-arvot (ennen seuraavan annoksen ottamista), jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin.

Huomioi: virheellisesti pitkittyneitä aPTT- ja ECT-arvoja voi esiintyä 2–3 ensimmäisen päivän aikana leikkauksen jälkeen.^{2,3}

Testi (jäännöspitoisuus)	Raja-arvo
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	Ei tietoa*
APTT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 1,3
INR	Ei pidä käyttää

Ajankohta: Hyytymistä mittaavat kokeet ovat riippuvaisia verinäytteen ottoajankohdasta suhteessa viimeisimmän lääkeannoksen otosta kuluneeseen aikaan. Kaksi tuntia dabigatraanin oton jälkeen (huippupitoisuus) otettu verinäyte osoittaa erilaisia (korkeampia) tuloksia kaikissa hyytymiskokeissa kuin vastaavan lääkeannoksen oton jälkeen 20-28 tuntia myöhemmin otettu verinäyte (alhaisin pitoisuus).

* ei tutkittu potilaspopulaatiossa, jota hoidettiin dabigatraanieteksilaitin perusannoksella 220 mg kerran vuorokaudessa laskimotromboemolian primaaripreventiossa (venous thromboembolism, VTE).

Yliannostus^{1,2}

Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä. Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksiläihoidon keskeyttämistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; mutta kliinisistä tutkimuksista on vain vähän kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden. Suositeltua suuremmat dabigatraanieteksiläihoidokset voivat johtaa verenvuotoon. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on dabigatraanihoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä (ks kohta Verenvuotokomplikaatioiden hallinta). Yleisiä tukitoimia kuten suun kautta annettavaa aktiivihäiltä voidaan harkita dabigatraanin imeytymisen vähentämiseksi.

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta^{1,2,9}

Esimerkiksi henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi).

Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoido, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, voidaan toteuttaa. Punasoluvalmisteen, jääplasman ja/tai verihiutaleiden antamista voidaan harkita trombosytopeniatapauksissa tai jos pitkävaikutteisia verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty. Hyytymistekijäkonsentraattien (aktivoitujen tai ei-aktivoitujen) tai rekombinantti hyytymistekijä VIIa:n käyttöä voidaan harkita. Näistä on kuitenkin saatavana rajallisesti tietoa.

Potilaskortti ja potilaan neuvonta

Turvallista käyttöä koskeva potilaskortti tulee dabigatraanieteksiläihoiduspakkauksessa. Potilasta on ohjeistettava pitämään potilaskortti aina mukanaan ja esittämään se hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille. Potilasta on neuvottava verenvuodon merkeistä sekä milloin tulee ottaa yhteyttä lääkäriin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55, 00034 FIMEA	STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike PL 1310, 00101 Helsinki stada@stada.fi
---	---

Viitteet

1. Valmisteyhteenvedo: Dabigatran etexilate STADA Nordic 75 mg, 110 mg, 150 mg & Dabigatran etexilate STADA 75 mg, 110 mg, 150 mg
2. van Ryn J et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
3. Liesenfeld KH 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/ www.coachrom.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).
<https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis>
9. Pollack C et al. *NEJM* 2015; 373: 511–20

Huomioi

Lisätietoja yrityksestä (ks yhteystiedot valmisteyhteenvedosta ja pakkausselosteesta).