

# Vodič za propisivanje leka PRADAXA® (dabigatraneteksilat)

Datum revizije teksta:  
januar 2017.

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se samo na primenu leka Pradaxa® u indikacijama:

- prevencija moždanog udara kod atrijalne fibrilacije
- lečenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE).

**Ovaj vodič daje preporuke za primenu leka Pradaxa® (dabigatraneteksilat) da bi se rizik od krvarenja sveo na minimum i obuhvata:**

- Indikacije
- Kontraindikacije
- Doziranje
- Posebne grupe pacijenata
- Testove koagulacije i njihovu interpretaciju
- Mere koje se preduzimaju u slučaju predoziranja

Ovaj vodič za propisivanje leka ne zamenjuje Sažetak karakteristika leka Pradaxa® (SmPC).



## Indikacije<sup>1</sup>

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA); starost  $\geq 75$  godina; srčana insuficijencija (NYHA klasa  $\geq$  II); dijabetes melitus; hipertenzija.
- Lečenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE).

## Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (CrCL  $< 30$  mL/min)
- Aktivno, klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom rizika za veće krvarenje. Ovo može da se odnosi na tekuće ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi u visokom riziku od krvarenja, povreda mozga ili kičmene moždine skorijeg datuma, nedavni hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili očima, skorija intrakranijalna hemoragija, prisustvo ezofagealnih variksa ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veće intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremena terapija ma kojim drugim antikoagulansom npr. nefrakcionisani heparin (NFH), heparini niske molekulske težine (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), oralni antikoagulansi (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) izuzev u specifičnim uslovima prelaska sa jedne na drugu antikoagulantnu

- terapiju ili kada se NFH primenjuje u dozi koja je neophodna za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera
- Insuficijencija jetre ili oboljenje jetre koje može da ima uticaj na preživljavanje pacijenta
  - Istovremena primena sa sistemski primenjenim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom i dronedaronom
  - Veštački srčani zalisci koji zahtevaju antikoagulantnu terapiju

## Pacijenti sa aktivnim kancerom i DVT/PE

Efikasnost i bezbednost u lečenju DVT/PE i prevenciji rekurentne DVT i PE nisu utvrđeni za pacijente sa aktivnim karcinomom.

## Doziranje<sup>1</sup>

### **Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom:**

Preporučena dnevna doza leka Pradaxa<sup>®</sup> je 300 mg, primenjena oralno u obliku jedne tvrde kapsule od 150 mg dva puta na dan. Terapiju treba nastaviti dugoročno.

### **Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih osoba (DVT/PE):**

Preporučena dnevna doza leka Pradaxa<sup>®</sup> je 300 mg, u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta na dan posle terapije parenteralnim antikoagulansom u minimalnom trajanju od 5 dana. Trajanje terapije mora biti individualno prilagođeno nakon pažljive procene koristi terapije u odnosu na rizik krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje

3 meseca) treba da se zasniva na prolaznim faktorima rizika (npr. nedavna operacija, trauma ili imobilizacija), dok duže trajanje terapije treba da se zasniva na trajnim faktorima rizika ili idiopatskoj DVT ili PE.

### **Snižena dnevna doza od 220 mg (uzeta kao jedna kapsula od 110 mg dva puta na dan) se preporučuje:**

- **Pacijenti starosti 80 godina** ili više treba da se leče dnevnom dozom od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan.
- Kod pacijenata koji istovremeno primaju lek **Pradaxa®** i **verapamil**, doziranje treba da se snizi na 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan.

### **Sniženu dnevnu dozu od 220 mg (uzetu kao jedna kapsula od 110 mg dva puta na dan) treba razmotriti:**

- Pacijenti između 75-80 godina starosti treba da primaju dozu od 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta na dan. U individualnim slučajevima, kada je rizik od tromboembolije nizak, a rizik od krvarenja visok, lekar može da razmotri primenu doze od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan.
- Za pacijente sa gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom treba da se razmotri doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan.
- Za pacijente sa umerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 mL/min) preporučena doza leka Pradaxa® je takođe 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dva puta na dan. Međutim, za pacijente sa visokim rizikom od krvarenja potrebno je razmotriti sniženje doze leka Pradaxa® na 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan.
- Ostali pacijenti sa povećanim rizikom od krvarenja (videti u daljem tekstu).

## Način primene

- Pradaxa® se može uzimati sa ili bez hrane. Kapsula se guta cela sa čašom vode da bi lakše dospela do želuca.
- Ne lomite, ne žvaćite i ne praznite pelete iz kapsule, jer to može da poveća rizik od krvarenja.

### Preporuke za procenu bubrežne funkcije kod svih pacijenata

- Bubrežna funkcija se procenjuje izračunavanjem klirensa kreatinina (CrCL) pomoću Cockcroft-Gaultove metode\* pre započinjanja terapije lekom Pradaxa® kako bi se isključili pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL <30 mL/min).
- Bubrežnu funkciju u određenim kliničkim situacijama treba procenjivati i kada se sumnja na slabljenje ili oštećenje bubrežne funkcije tokom terapije (npr. hipovolemija, dehidracija i pri istovremenoj primeni određenih lekova).
- Kod starijih pacijenta (>75 godina) ili pacijenta sa oštećenjem bubrega bubrežnu funkciju treba procenjivati najmanje jednom godišnje.

#### \* Cockcroft-Gaultova formula:

Za kreatinin u mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{starost [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina u serumu [mg/dL]}}$$

Za kreatinin u μmol/L:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{starost [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{\text{koncentracija kreatinina u serumu [μmol/L]}}$$

Ova metoda se preporučuje za procenu klirensa kreatinina pacijenata pre i tokom lečenja lekom Pradaxa®.

## **Posebne grupe pacijenata koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja**

Pacijenti pod povećanim rizikom od krvarenja (videti Tabelu 1) se moraju pažljivo klinički pratiti (radi uočavanja znakova krvarenja ili anemije). O prilagođavanju doze odlučuje lekar na osnovu procene potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog pacijenta. Testovi koagulacije (videti odeljak "Testovi koagulacije i njihova interpretacija") mogu pomoći u identifikaciji pacijenata s povećanim rizikom od krvarenja izazvanim preteranim izlaganjem dabigatranu. Ukoliko se prepozna prekomerno izlaganje dabigatranu kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se doza od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dva puta na dan. Ukoliko se pojavi klinički značajno krvarenje, potrebno je prekinuti lečenje.

Kao i kod svih antikoagulanasa, lek Pradaxa<sup>®</sup> treba primeniti sa oprezom u stanjima sa povećanim rizikom od krvarenja. Krvarenje se može pojaviti na bilo kom mestu tokom lečenja lekom Pradaxa<sup>®</sup>.

U slučaju neobjašnjivog pada hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog pritiska treba potražiti mesto krvarenja. Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje tokom čitavog perioda terapije, posebno ako postoje kombinovani faktori rizika.

U slučajevima po život opasnog ili nekontrolisanog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva leka Pradaxa<sup>®</sup>, na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind<sup>®</sup>, idarucizumab) (videti odeljak "Preporuke za slučajeve predoziranja<sup>1,2</sup>").

Tabela 1\* prikazuje faktore koji mogu povećati rizik od krvarenja.

Farmakodinamski i farmakokinetički faktori	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starost <math>\geq 75</math> godina</li> </ul>
Faktori koji povećavaju koncentracije dabigatrana u plazmi	<p><b><u>Važni:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umerena bubrežna insuficijencija (30-50 mL/min CrCL)<sup>†</sup></li> <li>• Istovremena primena P-gp<sup>†</sup> inhibitora</li> </ul> <p><b><u>Manje važni:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mala telesna masa (&lt;50 kg)</li> </ul>
Farmakodinamske interakcije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetilsalicilna kiselina</li> <li>• NSAIL</li> <li>• Klopidogrel</li> <li>• SSRI ili SNRI<sup>#</sup></li> <li>• Ostali lekovi koji mogu negativno uticati na hemostazu</li> </ul>
Bolesti / procedure sa posebnim rizikom od hemoragije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije</li> <li>• Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita</li> <li>• Ezofagitis, gastritis ili gastroezofagealni refluks</li> <li>• Skorija biopsija ili teža trauma</li> <li>• Bakterijski endokarditis</li> </ul>

\* Za posebne grupe pacijenata kojima je potrebna snižena doza, videti odeljak "Doziranje".

<sup>†</sup> CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina; SNRI: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina.



## **Prelaz sa jedne na drugu terapiju**

### ***Sa terapije lekom Pradaxa® na parenteralne antikoagulanse***

Preporučuje se da se sačeka 12 sati od uzimanja poslednje doze pre prelaza sa leka Pradaxa® na parenteralni antikoagulans.

### ***Prelaz sa parenteralnog antikoagulansa na lek Pradaxa®***

Prekinuti terapiju sa parenteralnim antikoagulansom i započeti terapiju sa dabigatraneteksilatom 0-2 sata pre vremena kada treba dati sledeću dozu alternativne terapije, ili u trenutku obustave u slučaju kontinuirane terapije (npr. intravenski nefrakcionisani heparin (NFH)).

### ***Prelaz sa terapije lekom Pradaxa® na antagoniste Vitamina K (VKA)***

Podesiti vreme početka VKA na osnovu klirensa kreatinina, na sledeći način:

- CrCL  $\geq 50$  mL/min, početi VKA 3 dana pre obustave dabigatraneteksilata
- CrCL  $\geq 30 - < 50$  mL/min, početi VKA 2 dana pre obustave dabigatraneteksilata

S obzirom da Pradaxa® može da poveća INR vrednosti, INR test će bolje prikazati efekat VKA samo ukoliko se dva dana ranije prekine sa terapijom lekom Pradaxa®. Do tada, vrednosti INR testa treba tumačiti sa oprezom.

### ***Prelaz sa VKA terapije na lek Pradaxa®***

Treba obustaviti VKA. Pradaxa® se može dati čim vrednost normalizovanog internacionalnog koeficijenta (INR) bude  $< 2,0$ .

## **Kardioverzija**

Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se leče za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije mogu da ostanu na terapiji lekom Pradaxa® i dok se podvrgavaju kardioverziji.

## **Hirurški zahvati i intervencije**

Pacijenti koji primaju lek Pradaxa® i podvrgavaju se hirurškim ili drugim invazivnim procedurama su u povećanom riziku od krvarenja. Stoga hirurške intervencije mogu da iziskuju privremenu obustavu leka Pradaxa®.

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom klirens dabigatrana može da potraje duže, što treba uzeti u obzir pre svake procedure.

### **Hitni hirurški zahvati ili hitne procedure**

Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva, dostupan je specifičan antagonist za lek Pradaxa® (Praxbind®, idarucizumab).

Poništenje terapije dabigatranom izlaže pacijente riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti.

Terapija lekom Pradaxa® može se ponovo započeti 24 sata nakon primene leka Praxbind® (idarucizumab), ako je pacijent klinički stabilan i ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

### **Subakutni hirurški zahvati/intervencije**

Primenu leka Pradaxa® potrebno je privremeno prekinuti. Hirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnost, odložiti za najmanje 12 sati nakon poslednje doze. Ako se hirurški zahvat ne može odložiti, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je proceniti rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

### **Elektivni hirurški zahvati**

Ukoliko postoji mogućnost, primenu leka Pradaxa® je potrebno prekinuti najmanje 24 časa pre invazivnih ili hirurških postupaka. Kod pacijenata s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog hirurškog zahvata u kome može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid

primene leka Pradaxa® 2-4 dana pre hirurškog zahvata. Klirens dabigatrana kod pacijenata sa insuficijencijom bubrežne funkcije može biti usporen. To je potrebno uzeti u obzir pre svakog postupka.

U Tabeli 2 dat je sažet prikaz pravila za obustavu terapije pre hirurških ili invazivnih procedura.

Bubrežna funkcija (CrCL mL/min)	Procenjeno poluvreme eliminacije (sati)	Prekid primene dabigatrana pre elektivne hirurgije	
		Visok rizik od krvarenja ili velike hirurgije	Standardni rizik
≥80	~13	2 dana pre	24 sata pre
≥50 - <80	~15	2 - 3 dana pre	1 - 2 dana pre
≥30 - <50	~18	4 dana pre	2 - 3 dana pre (>48 sati)

### **Spinalna anestezija / epiduralna anestezija / lumbalna punkcija**

Procedure kao što je spinalna anestezija mogu da zahtevaju očuvanu hemostatsku funkciju.

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može da bude povećan u slučajevima traumatske ili ponavljane punkcije i produžene upotrebe epiduralnih katetera. Posle uklanjanja katetera potrebno je da prođe interval od najmanje 2 sata pre davanja prve doze leka Pradaxa®. Ovi pacijenti iziskuju čestu opservaciju da se prepoznaju neurološki znaci i simptomi spinalnog ili epiduralnog hematoma.

### **Testovi koagulacije i njihova interpretacija**

Terapija lekom Pradaxa® ne zahteva rutinsko kliničko praćenje, niti kod kratkotrajnog niti kod dugotrajnog lečenja.<sup>4</sup> Međutim, kod

sumnje na predoziranje, zatim kod pacijenata koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a leče se lekom Pradaxa®, preporučuje se procena njihovog antikoagulantnog statusa.

Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatrana u plazmi i stepena antikoagulantnog dejstva.<sup>1,2</sup> Trombinsko vreme (TT), ekarinsko vreme koagulacije (ECT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) mogu da obezbede korisne informacije, ali ovo nisu standardizovani testovi i njihove rezultate treba tumačiti sa oprezom.

- **aPTT**

aPTT test je široko dostupan i približan je pokazatelj antikoagulantne aktivnosti dabigatrana. Međutim, aPTT nije dovoljno senzitivna i nije pogodan za precizno merenje antikoagulantnog dejstva, posebno kada su vrednosti dabigatrana u plazmi visoke. **Visoke aPTT vrednosti treba tumačiti sa oprezom.**

- **INR**

INR test je nepouzdan kod pacijenata koji primaju lek Pradaxa® i prijavljivana su lažnopolitivna povećanja INR vrednosti. Zbog toga INR test ne treba raditi.

- **Merenje koncentracije dabigatrana u plazmi**

Za kvantitativno merenje koncentracije dabigatrana u plazmi postoji nekoliko testova koji se zasnivaju na određivanju vrednosti razređenog trombinskog vremena (dTT).<sup>5-7</sup> Vrednost razređenog trombinskog vremena (dTT) **>200 ng/mL koncentracije dabigatrana u plazmi** pre unosa sledeće doze leka može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja.<sup>1</sup> Normalan rezultat merenja dTT ukazuje da nema klinički značajnog antikoagulantnog dejstva dabigatrana.

Tabela 3 prikazuje granične vrednosti testova koagulacije pri kraju intervala doziranja (npr. 10-16 sati nakon prethodne doze) koje mogu da budu povezane sa povećanim rizikom od krvarenja. **Molimo**

**obratite pažnju:** u prva 2-3 dana nakon operativnih zahvata mogu se dobiti lažno produžena merenja.<sup>2,3</sup>

Test (na kraju intervala doziranja)	
dTT [ng/mL]	>200
ECT [× - puta povećane vrednosti iznad normale]	>3
aPTT [× - puta povećane vrednosti iznad normale]	>2
INR	Ne treba raditi

**Vreme uzimanja:** antikoagulacioni parametri zavise od vremena kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vreme kada je uzeta prethodna doza leka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primene leka Pradaxa® (maksimalna koncentracija) imaće različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrednosti pri kraju doziranja) nakon primene iste doze leka.

## Preporuke za slučajeve predoziranja<sup>1-2</sup>

Doze leka Pradaxa® koje premašuju preporučene doze izlažu pacijenta povećanom riziku od krvarenja. U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacioni testovi mogu da pomognu da se odredi rizik od krvarenja. Prekomerna inhibicija koagulacije može da zahteva prekid terapije lekom Pradaxa®. U slučaju komplikacija povezanih sa krvarenjem, terapija mora da se prekine, a izvor krvarenja mora da se ispita. S obzirom da se dabigatran uglavnom izlučuje putem bubrega, mora se održavati adekvatna diureza. U zavisnosti od kliničke situacije treba razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije tj. hirurške hemostaze ili nadoknade izgubljene krvi, prema uputstvu ordinirajućeg lekara.<sup>1</sup> U obzir se uzima primena sveže pune krvi ili

sveže zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima u kojima postoji trombocitopenija ili ako su korišćeni antitrombocitni agensi dugog dejstva. Svu simptomatsku terapiju treba dati po odluci ordinirajućeg lekara.

U situacijama kada je potrebno brzo poništenje antikoagulantnog dejstva leka Pradaxa® (po život opasno ili nekontrolisano krvarenje, hitni hirurški zahvati ili hitne procedure) na raspolaganju je specifičan antagonist dabigatrana (Praxbind®, idarucizumab).

Može se razmotriti primena koncentrata faktora koagulacije (aktivirani ili neaktivirani) ili rekombinantnog Faktora VIIa. Postoje određeni eksperimentalni dokazi koji idu u prilog ulozi ovih lekova u poništavanju antikoagulantnog dejstva dabigatrana, ali podaci o njihovom pozitivnom efektu u kliničkom okruženju, kao i o mogućem riziku ponovljene (rebound) tromboembolije su vrlo ograničeni.

Koagulacioni testovi mogu postati nepouzdana nakon primene predloženih agenasa za poništavanje dejstva. Treba biti oprezan kada se tumače rezultati ovih testova.

S obzirom na to da je vezivanje za proteine plazme slabo, dabigatran se može ukloniti dijalizom. Međutim, kliničko iskustvo koje bi pokazalo korist ovog pristupa u kliničkim studijama je ograničeno.

U slučaju velikih krvarenja, zavisno od lokalnih uslova i da li je na raspolaganju, treba konsultovati stručnjaka za koagulaciju.

## **Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima**

Molimo, obezbedite svojim pacijentima Pradaxa® Kartica za pacijenta sa upozorenjima koja će ga informisati o znacima ili simptomima krvarenja, kao i o tome kada da potraži pomoć medicinskog osoblja.

## Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### Reference:

1. Pradaxa<sup>®</sup>, kapsula, tvrda, Sažetak karakteristika leka, mart 2017., Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd
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<sup>®</sup> thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). [www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com)
6. HemosIL<sup>®</sup> assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). [www.instrumentationlaboratory.com](http://www.instrumentationlaboratory.com)
7. Technoclot<sup>®</sup> DTI Dabigatran assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). <http://www.technoclone.com/products/coagulation/control-plasma/dabigatran-cont>

Pradaxa<sup>®</sup> je zaštitni znak kompanije Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG, i može se koristiti samo sa odobrenjem.



**Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd**  
**Milentija Popovića 5a, 11070 Beograd**  
**tel: 011 / 311 5960, fax: 011 / 311 5961**

Ukoliko Vam je potrebna medicinska informacija o leku kompanije  
Boehringer Ingelheim, molimo Vas pozovite navedeni kontakt telefon  
ili pošaljite e-mail na adresu [medinfo@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo@boehringer-ingelheim.com)