

České kardiologické dny 2019
Symposium společnosti MSD: Dva lékaři, jeden pacient
25.-26.listopadu 2019, Orea Hotel Pyramida, Praha

FIBRILACE SÍNÍ A CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA, ANEB CO NENÍ ZŘEJMÉ

Radek Pudil

*1.interní kardiologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové*



Fibrilace síní v reálném světě

Epidemiologie

- prevalence AF ve vyspělém světě 3-4% u osob > 20 let
- do r. 2030 bude v EU 14-17 milionů pacientů
- vyšší výskyt u osob starších a osob s komorbiditami (srdeční selhání, ICHS, diabetes mellitus, hypertenze, selhání ledvin)

ESC Guidelines 2016. European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962.

Prognóza pacientů s fibrilací síní

- zvýšená morbidita i mortalita (2x vyšší riziko)
- riziko iktu – 5x více v porovnání s ostatní populací (20% iktů je podmíněno AF)
- paroxysmální, perzistentní či permanentní – riziko iktu identické
- zhoršení kognitivních funkcí
- častější hospitalizace, častější srdeční selhání



Fibrilace síní v reálném světě

Cíle terapie

- prevence trombembolických příhod (antikoagulační terapie)
- léčba a prevence onemocnění, které vedou k AF
- vlastní léčba AF (kontrola rytmu/frekvence)

Zlepšení kvality a prodloužení života nemocných

Táborský M, Kautzner J, Linhart A. et al. Kardiologie. Mladá fronta 2019

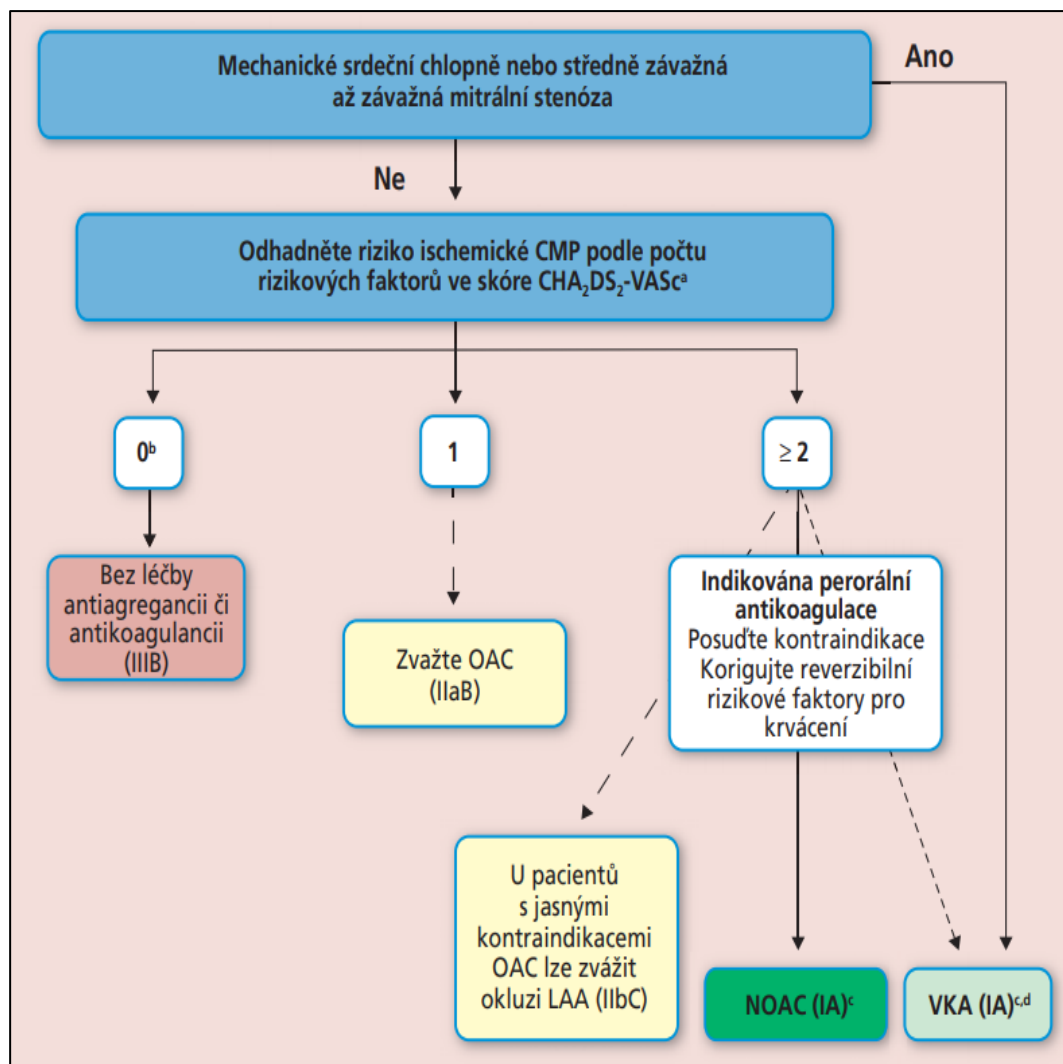
Prevence trombembolických příhod (antikoagulační terapie)

Rizikový faktor podle CHA ₂ DS ₂ -VASc	Body
Městnavé srdeční selhání Známky/symptomy srdečního selhání nebo objektivní důkazy pro pokles ejekční frakce levé komory	1
Hypertenze Klidový krevní tlak > 140/90 mm Hg naměřený nejméně při dvou příležitostech nebo aktuální užívání antihypertenziva	1
Věk 75 let nebo vyšší	2
Diabetes mellitus Glykemie nalačno > 7 mmol/l nebo léčba PAD a/nebo inzulinem	1
Cévní onemocnění Předchozí IM, ICH DKK nebo aortální plát	2
Věk 65–74 let	1
Ženské pohlaví	1

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Stroke Risk %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	12.5
9	15.2



Prevence trombembolických příhod (antikoagulační terapie)



Prevence trombembolických příhod (antikoagulační terapie)



Riziko iCMP1

- kalkulace CHA2DS2VASc skóre

Riziko krváčení

- HAS-BLED skóre

Prevence trombembolických příhod (antikoagulační terapie)

Riziko krvácení – Has-Bled skóre

Parametr	Definice	Body
Hypertension	systolický TK \geq 160mmHg	1
Abnormální jaterní nebo ledvinné funkce	- ALT/AST $>$ 3x norma, bili $>$ 2x URL - hemodialýza nebo Cr $>$ 200umol/l	1-2
Stroke	předchozí CMP	1
Bleeding	krvácivé projevy	1
Labile	kolísající INR	1
Elderly	věk \geq 65 let	1-2
Drugs	léky (antiagregace, NSAf), alkohol	1-2

Prevence trombembolických příhod (antikoagulační terapie)

Faktory ovlivňující krvácení

Nemodifikovatelné rizikové faktory pro krvácení ^{a,b,c}
Věk ^e (> 65 let) ^a (≥ 75 let) ^{b,c,d}
Anamnéza závažného krvácení ^{a,b,c,d}
Předchozí ischemická CMP ^{a,b}
Onemocnění ledvin vyžadující dialýzu nebo stav po transplantaci ledviny ^{a,c}
Cirhóza jater ^a
Malignita ^b
Genetické faktory ^b
Rizikové faktory pro krvácení hodnocené na základě biomarkerů
Troponin stanovený vysoce senzitivní metodou ^e
Růstový diferenciační faktor-15 ^e
Koncentrace kreatininu v séru/odhadovaná CrCl ^e

Modifikovatelné rizikové faktory pro krvácení
Hypertenze (zejména při systolickém krevním tlaku > 160 mm Hg)
Labilní INR nebo doba v terapeutickém rozmezí < 60 % ^a u pacientů léčených antagonisty vitamínu K
Medikace predisponující ke krvácení, např. antiagregancia a nesteroidní antirevmatika ^{a,d}
Nadměrná konzumace alkoholu (≥ 8 drinků/týden) ^{a,b}
Potenciálně modifikovatelné rizikové faktory pro krvácení
Anemie ^{b,c,d}
Porucha funkce ledvin ^{a,b,c,d}
Porucha funkce jater ^{a,b}
Pokles počtu trombocytů nebo zhoršení jejich funkce ^b

Vliv DOACů na parametry koagulace a možnost monitorace hladin

Tabulka 7 – Plazmatické koncentrace a koagulační testy u pacientů léčených novými perorálními antikoagulancii

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očekávané plazmatické koncentrace NOAC u pacientů léčených pro FS (založeno na dTT/ECA pro dabigatran a anti-FXa pro inhibitory Xa)				
Očekávané rozmezí vrcholových plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) ^a	64–443	69–321	91–321	184–343
Očekávané nejnižší rozmezí plazmatických koncentrací pro standardní dávky (ng/ml) ^a	31–225	34–230	31–230	12–137
Očekávaný vliv NOAC na rutinní koagulační testy				
PT	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	–	–	–

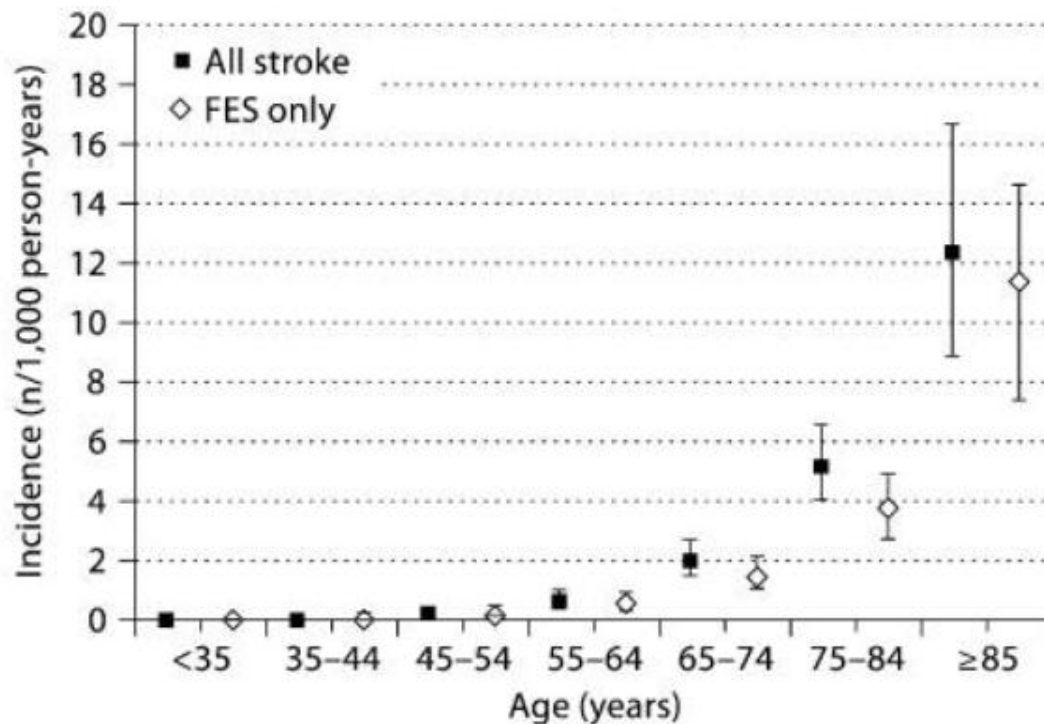
Naměřená hladina léku má jen zprostředkovaný vztah k jeho efektu

iCMP a fibrilace síní



Prevalence AF u pacientů s iCMP

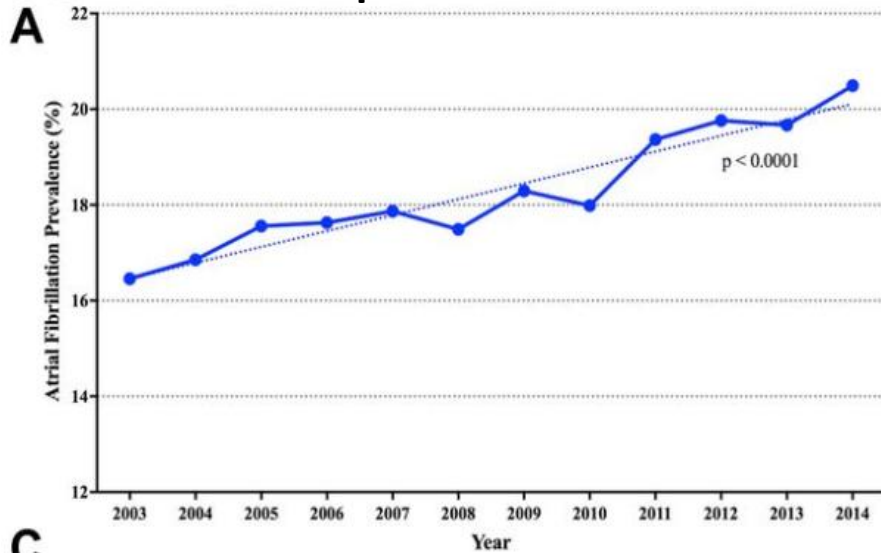
- prevalence AF v běžné populaci 1%
 - vzrůstá s věkem (> 80 let 9%)
- výskyt iCMP současně vzrůstá s věkem



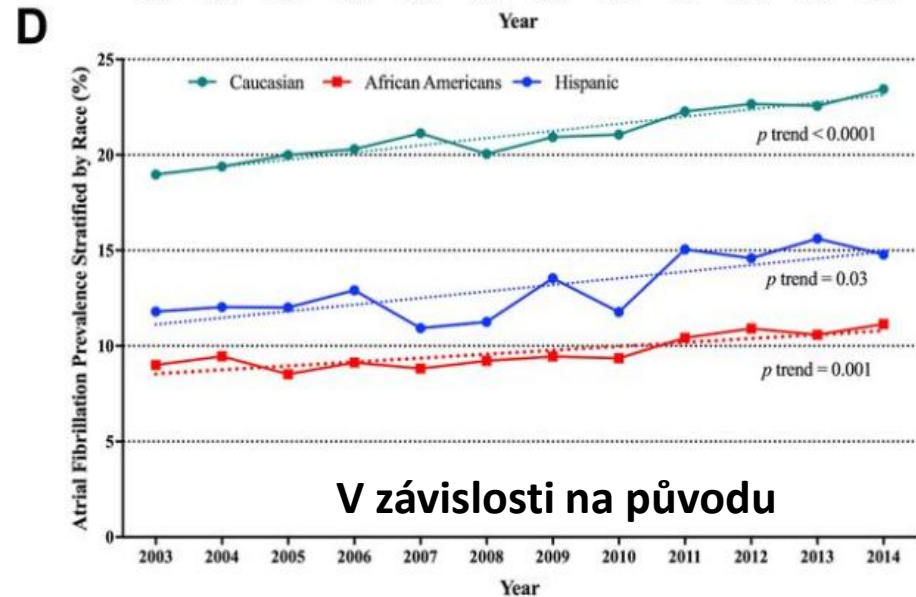
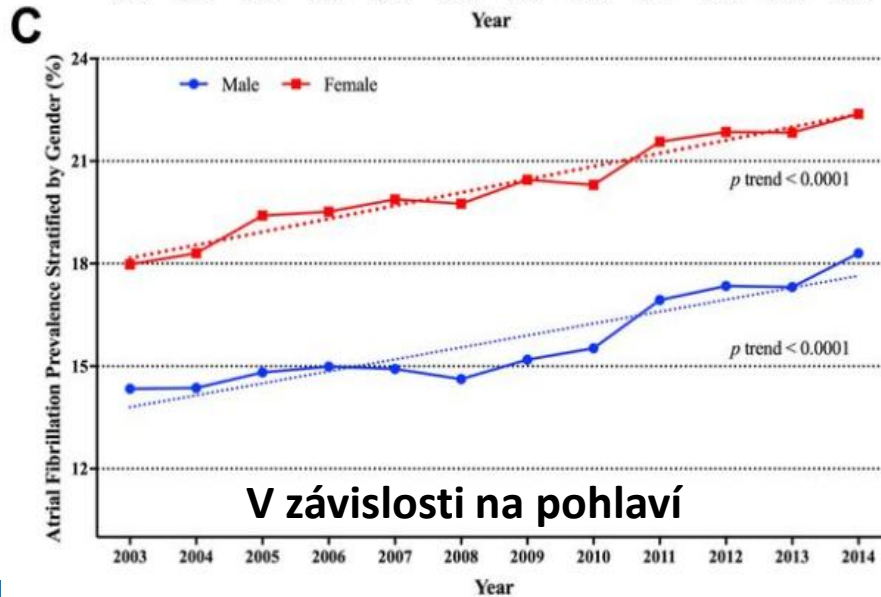
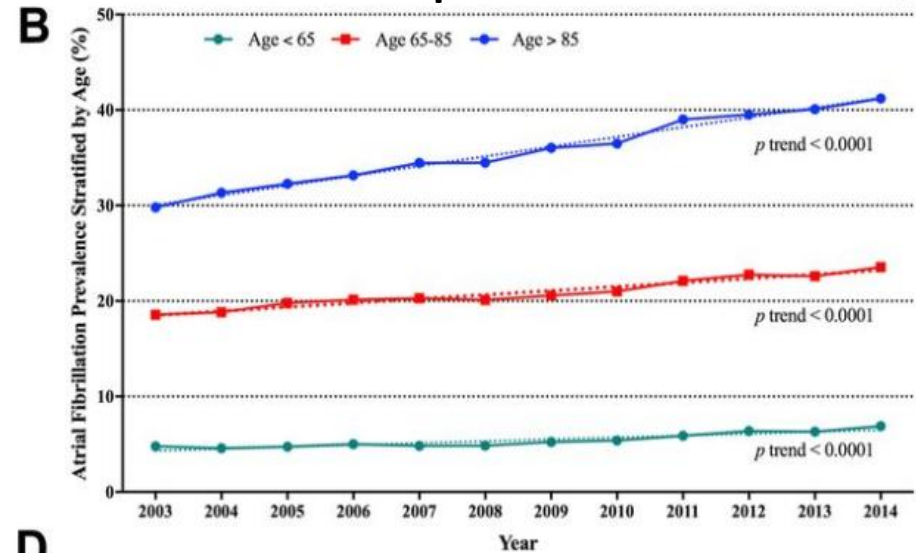
- výskyt iCMP asociovaný s AF stoupá s věkem:
 - 50-59 let: 6,7% vs. 80-89 let: 36,2%

Prevalence AF u pacientů s iCMP

Nárůst prevalence v čase



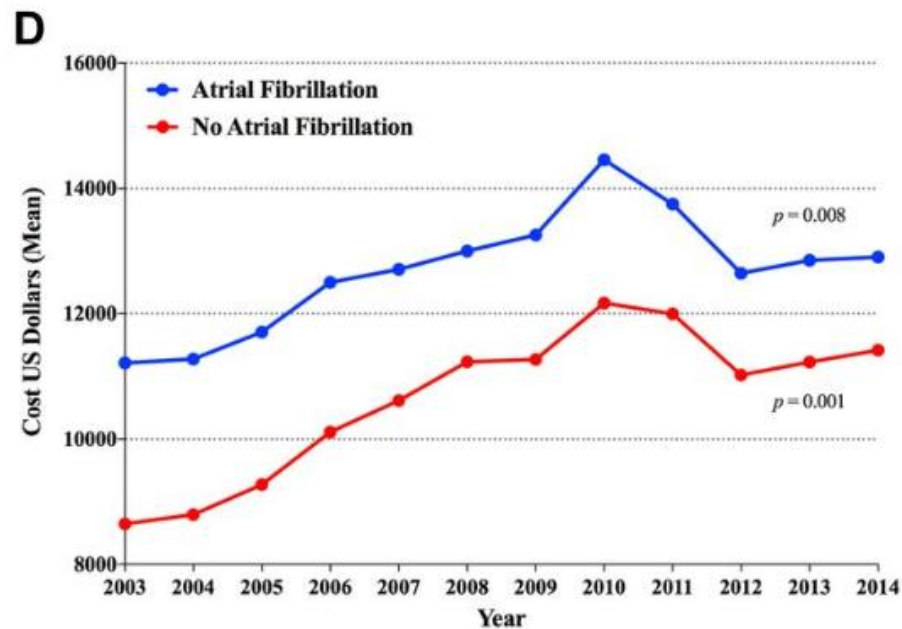
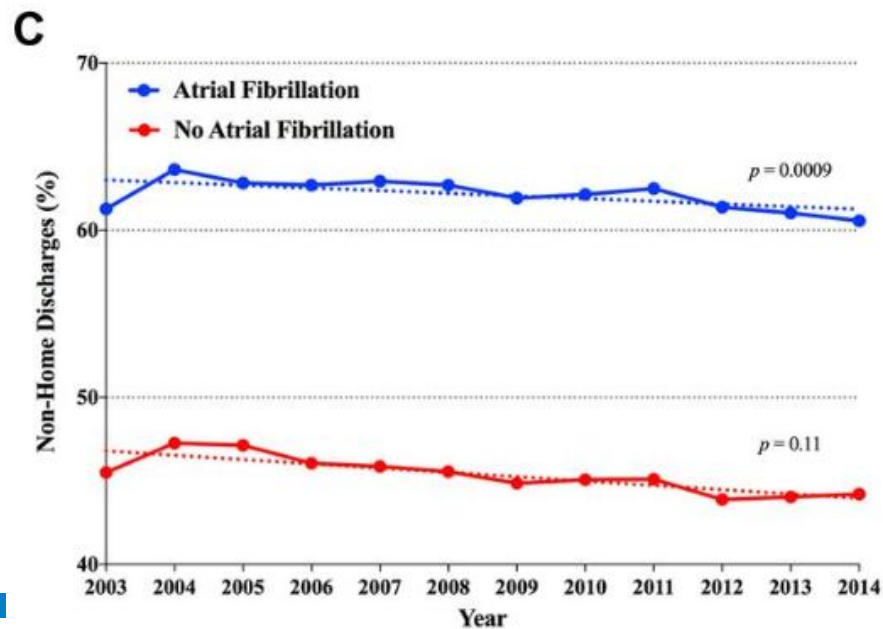
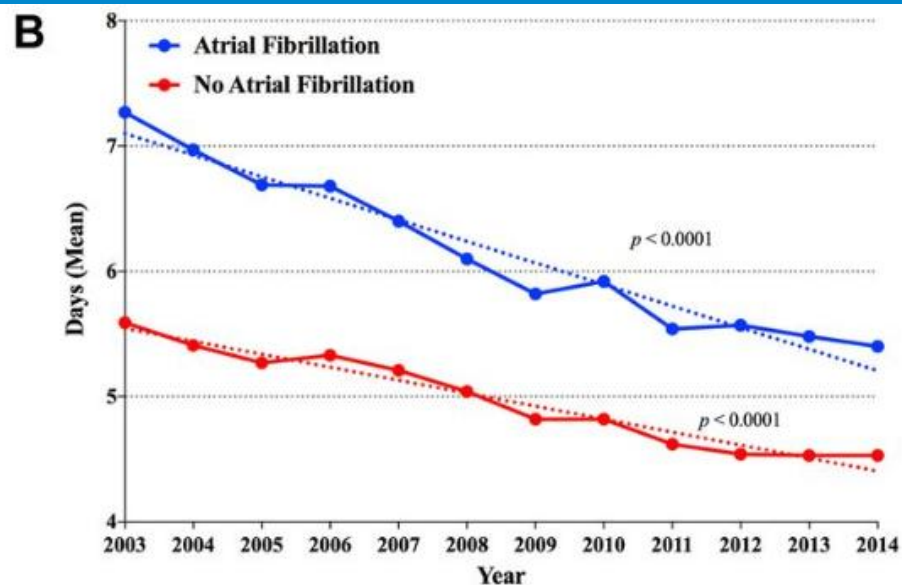
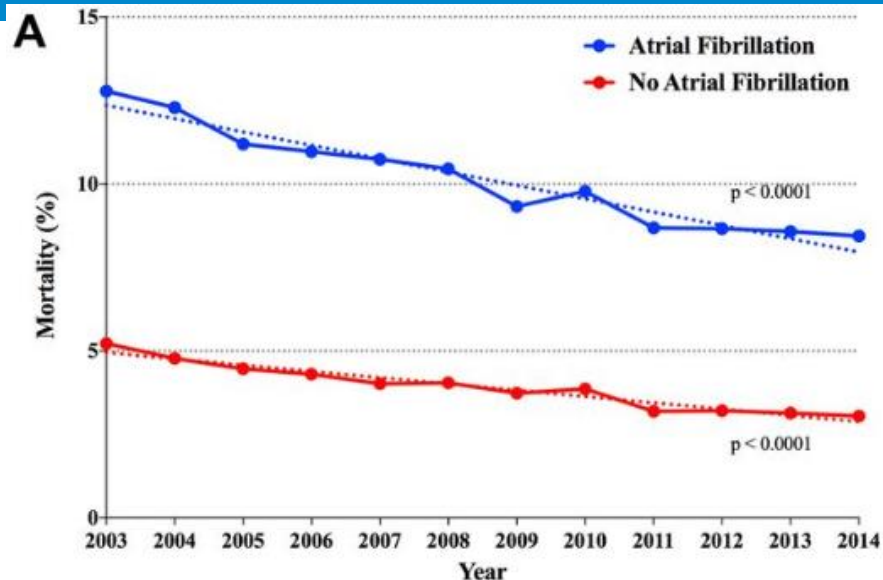
Nárůst prevalence s věkem



V závislosti na pohlaví

V závislosti na původu

Prognostický význam AF u pacientů s iCMP



ESUS a AF

(embolic stroke of undetermined origin)

Definice ESUS:

- **jde o iCMP emboligenní etiologie při absenci:**
 - větších lakunárních subkortikálních změn na CT a MRI (do 1,5 resp. 2cm)
 - neobstruktivní aterosklerotické změny intra/extrakraniálních tepen ($\geq 50\%$ průsvitu)
 - kardioemboligenního zdroje (fibrilace/flutter síní, intrakardiální trombus/tumor, chlopenní náhrada, mitrální stenóza, IM do 4 týdnů, LVEF $<30\%$, vegetace/IE)
 - další specifická příčina (arteritida, disekce, migréna/vasospasmus, drogy)
- **představují 10-25% iCMP s relativně vysokou rekurencí (4%/3roky)**
- **výskyt AF není jasný**
 - některé studie ukazují, že u 5-9% pacientů se během 5 let detekuje AF
 - role diagnostiky AF a včasné zahájení antikoagulace



AFDAS

(Atrial Fibrillation Detected After Stroke)

- jde o záchyt fibrilace síní po iCMP
 - může jít o paroxysmus AF v důsledku onemocnění (není tedy původcem iCMP)
 - cytokiny, sympatovagální dysbalance v důsledku inzulinární iCMP
 - jde o první průkaz/záchyt AF, která vyvolala embolizaci do CNS
- odlišení je velmi obtížné/nemožné
 - rozdíl v KV komorbiditách (čistá AFDAS: nižší výskyt srdečního selhání, ICHS)
- prognóza/rekurence iCMP se mezi oběma podtypy neliší

Nutnost průkazu fibrilace síní jako arytmie, která mohla vyvolat iCMP



Skrínink asymptomatické AF

Doporučení	Třída (úroveň)
U pacientů starších 65 let je doporučován příležitostný screening FS prováděný měřením pulsu nebo zhodnocením rytmu na „stripu“ EKG.	I (B)
U pacientů s TIA nebo ischemickou CMP je doporučován screening FS prostřednictvím krátkodobého záznamu EKG a následné kontinuální monitorace EKG po dobu nejméně 72 hodin.	I (B)
Doporučuje se při pravidelných kontrolách pátrat ve výpisech pacemakeru a ICD po epizodách rychlého síňového rytmu (AHRE). Pacienti s AHRE by měli podstoupit další EKG monitoraci s cílem prokázat výskyt FS před zahájením její případné léčby.	I (B)
U pacientů po CMP by měla být zvážena další monitorace EKG dlouhodobými neinvazivními EKG monitory nebo implantovanými smyčkovými záznamníky s cílem prokázat výskyt asymptomatické FS.	II (B)
Systematický EKG screening směřující k detekci FS lze zvážit u pacientů starších 75 let nebo u osob s vysokým rizikem CMP.	II (B)

Skrínink asymptomatické AF

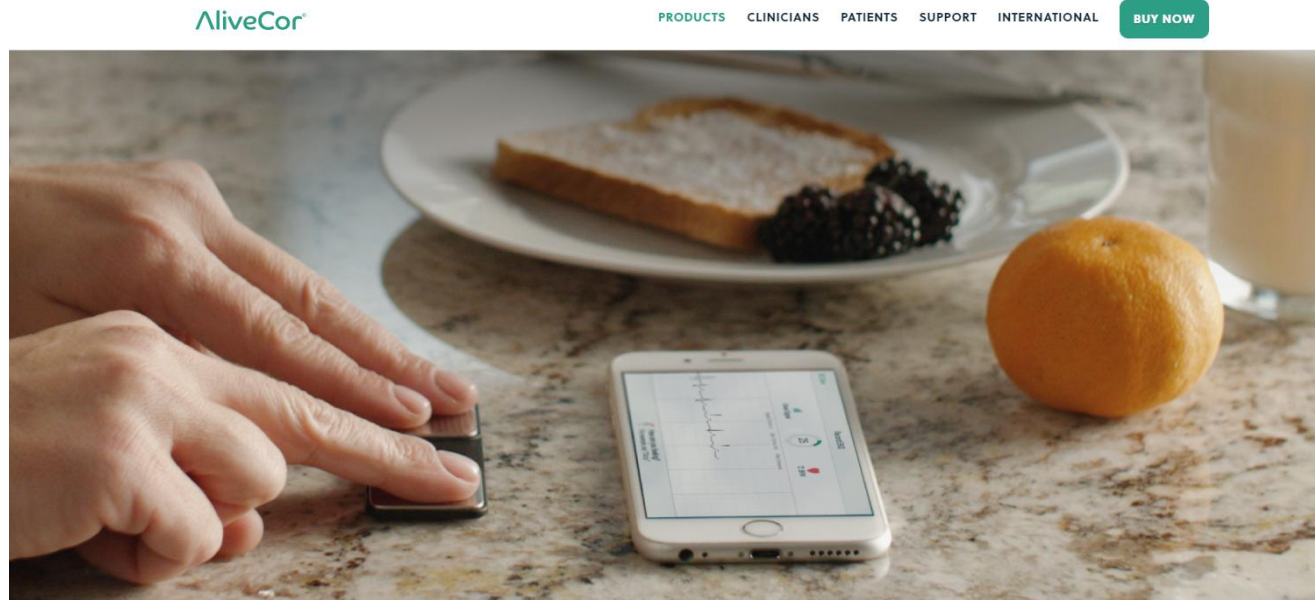
- diagnostická AF je v trvání nad 30s
- záchyt AF stoupá s délkou ekg monitorace
 - 24h < 3-4 dny < 7 dní < 30 dní < 180-360 dnů
- epizody AHRE (*atrial high rate episodes*) u pacientů s PM/ICD:
 - detekovány u 10–15 % pacientů s PM/ICD
 - jsou spojeny se ↑rizikem manifestní FS, ischemické CMP/SE
 - riziko CMP je nižší než u pacientů s AF (ne každá AHRE je AF)

→ doporučení:

- u pacientů s AHRE nutné další vyšetření: mj. stanovení rizika CMP (event. ekg monitoraci, kde nelze vyjít ze záznamu z PM)

Nové technologie v detekci AF

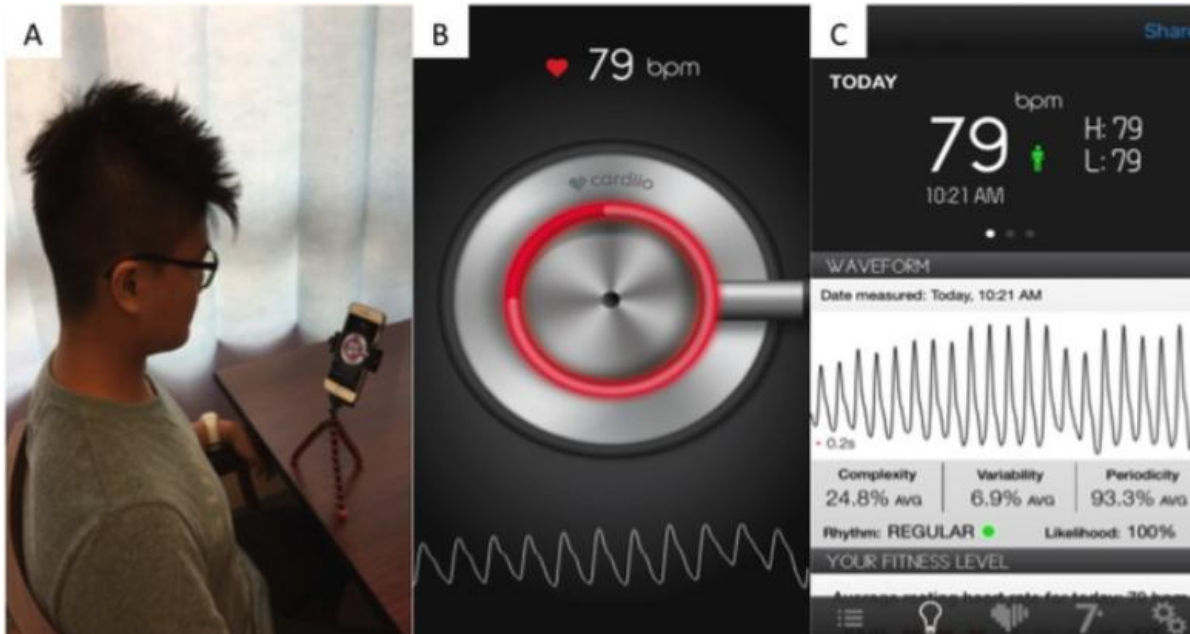
- Kardia mobile app (*AliveCor, e-bay, Amazon*)



- 1. generace: senzitivita 87% specificita 97%, 2. generace: senzitivita 100%, specificita 96%

Nové technologie v detekci AF

- CardioRhythm App (PPG - photo plethysmography)



Další technologie kombinující single electrode ecg, HRV a další

Nové technologie v detekci AF

Date of Birth: 15 Jul 1992 (Age 27)

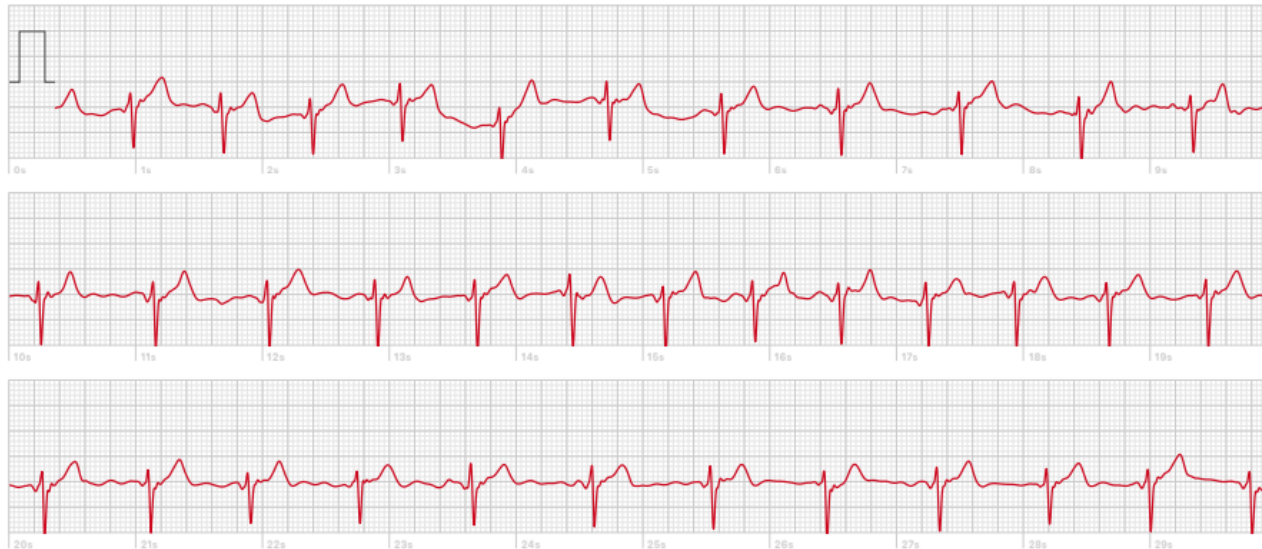
Recorded on 15 Oct 2019 at 09:43

Sinus Rhythm — ❤️ 72 BPM Average

This ECG does not show signs of atrial fibrillation.

Reported Symptoms

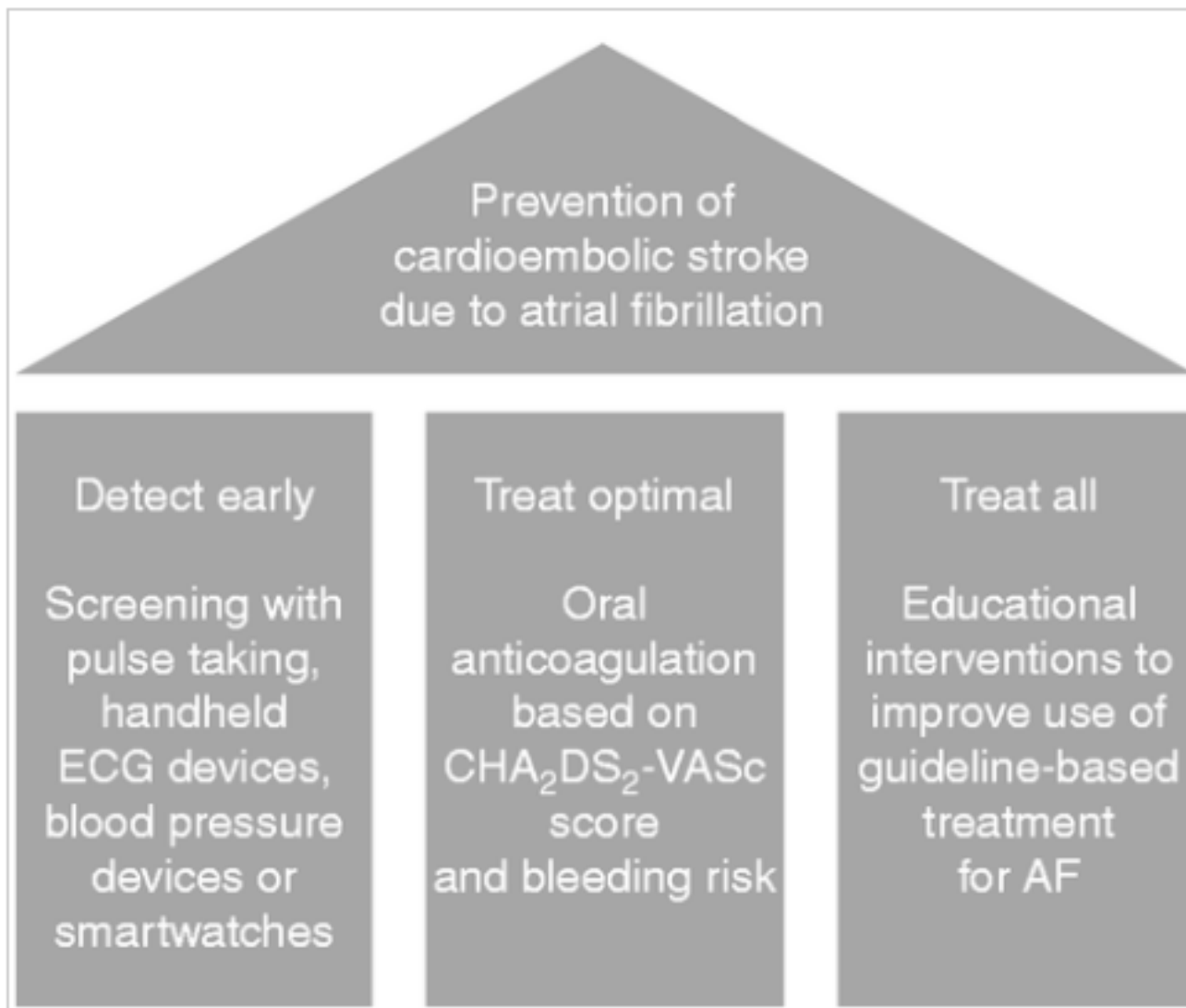
- None



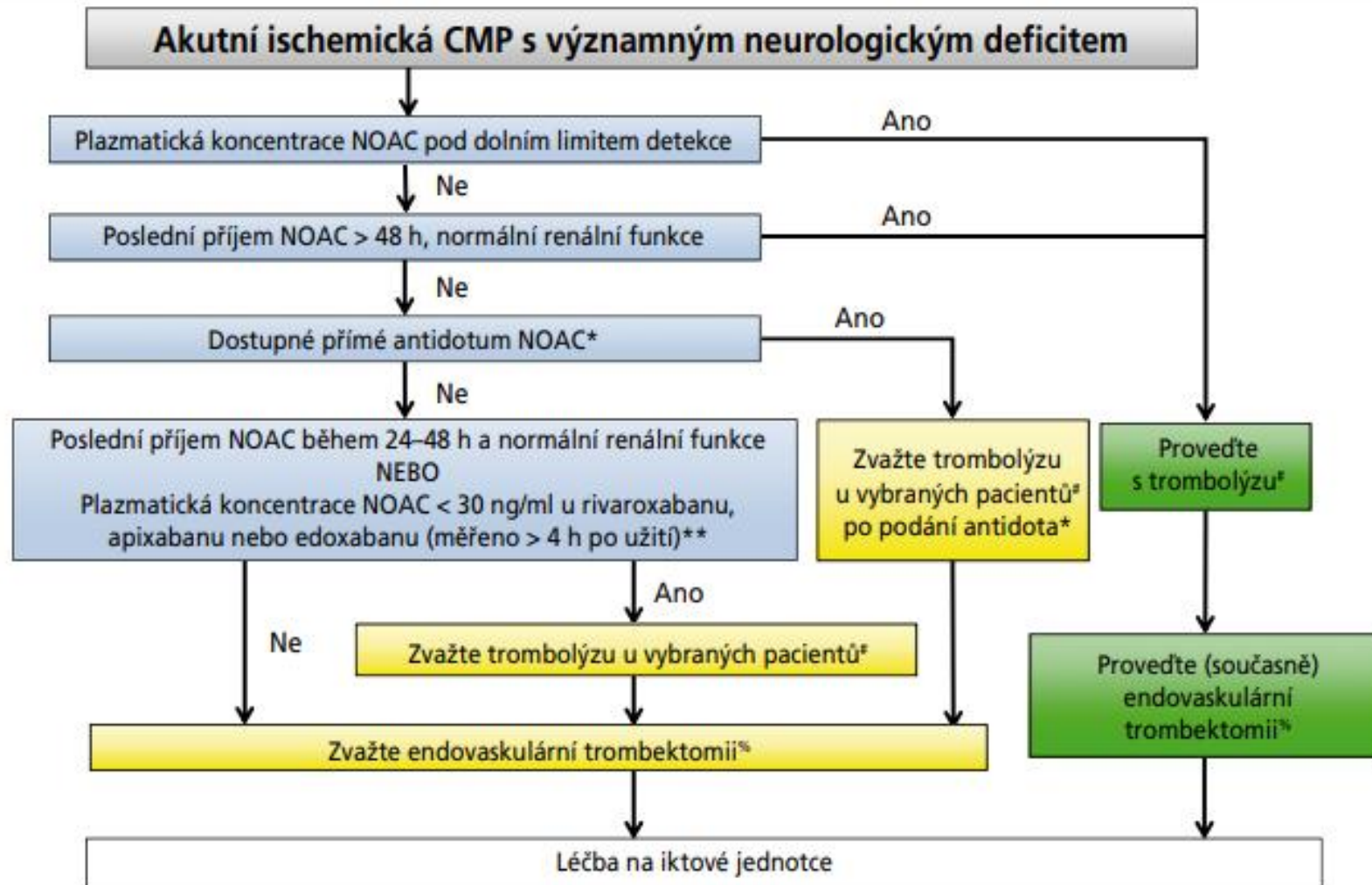
25 mm/s, 10 mm/mV, Lead I, 511Hz, iOS 13.1.2, watchOS 6.0.1, Watch4,2 — The waveform is similar to a Lead I ECG. For more information, see Instructions for Use.

Doposud ve vývoji, lze očekávat v brzké době další data studie NEJM (Apple Watch, optical sensor) – novější generace

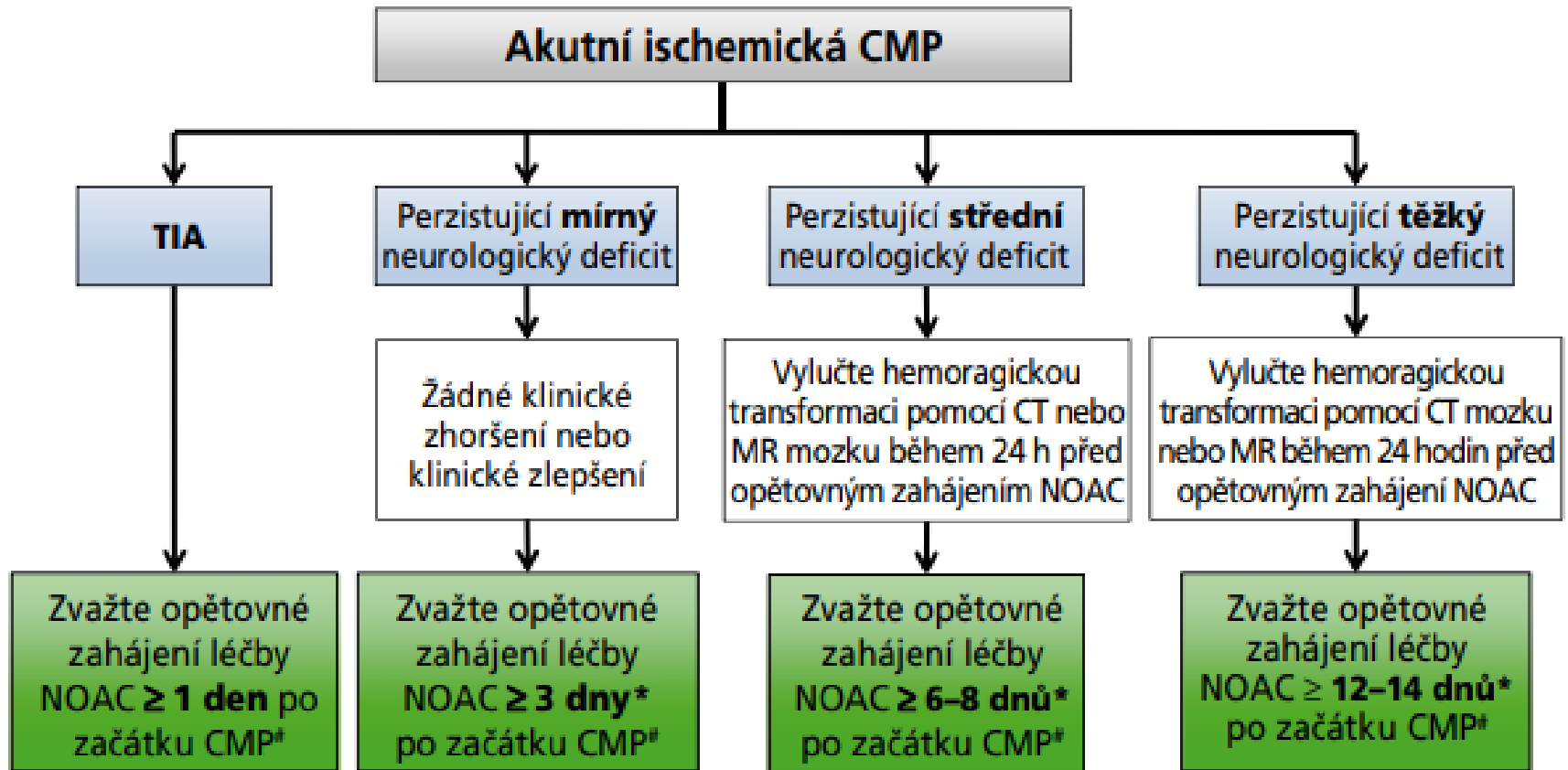
Možnosti prevence iCMP způsobené AF



Léčba akutní CMP u pacientů užívajících nová perorální antikoagulancia



Opětovné zahájení antikoagulace po TIA/CMP



Srdeční selhání a AF

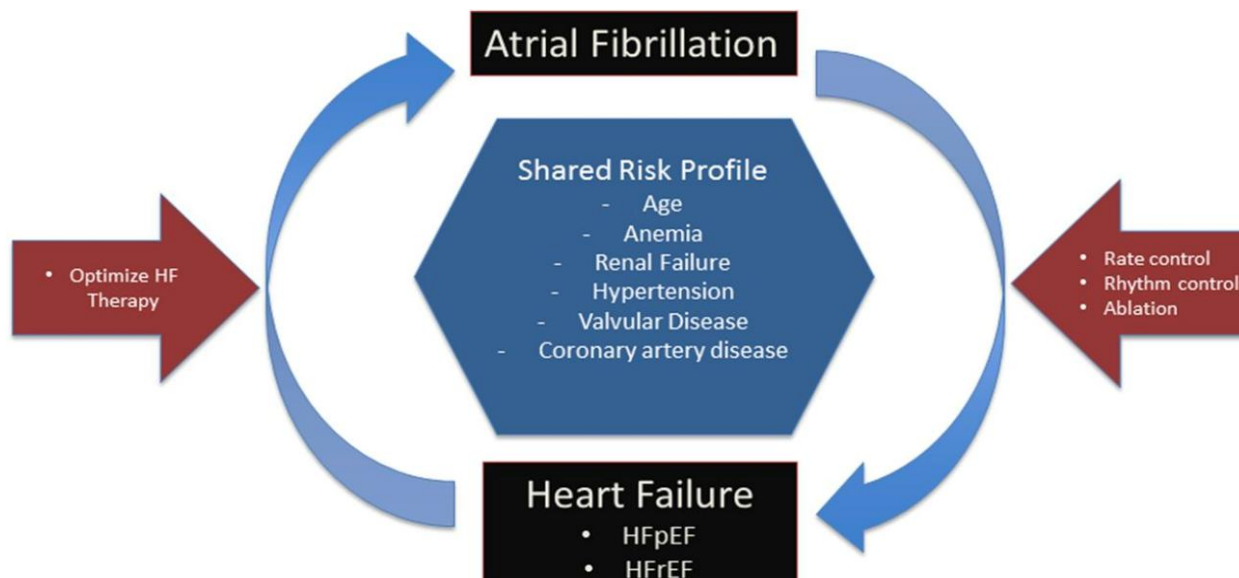
Fibrilace síní a srdeční selhání

- mají podobnou prevalenci, často se vyskytují současně a mají společné RF

Vzájemné vztahy:

- s tíží srdečního selhání stoupá výskyt AF
- AF může vést ke vzniku srdečního selhání (tachykardická KMP)
- nepříznivý vliv medikace: negativně inotropní

Vzájemná potenciace patogenetických vztahů



Arytmií indukovaná kardiomyopatie

- systolická dysfunkce a dilatace komor s klinickou manifestací srdečního selhání vznikající v souvislosti s perzistující tachyarytmií
- reverzibilita změn po adekvátní léčbě vyvolávající tachyarytmie

Stupeň dysfunkce, rychlost progresu a reverzibilita změn závisí na:

- **typu arytmie**
 - těžší dysfunkce u komorových než u supraventrikulárních
- **délce trvání tachykardie** (nutnost odečtu PM, dlouhodobá ekg monitorace)
- **frekvenci tachykardie**
 - riziko každá arytmie $>100/\text{min}$
 - čím vyšší SF, tím vyšší riziko

Indikace pro RF terapii

- četnost $> 20\%$, morfologie LBBB, široký QRS, PVCs interpolované mezi vlastní stahy
- pokles EF LK

iCMP u srdečního selhání s fibrilací síní

Epidemiologie:

- bez ohledu na přítomnost AF:
 - 10-24% pacientů s CMP má současně srdeční selhání
 - U 9% pacientů s CMP je HF příčinou CMP
- HF a AF současně:
 - výskyt CMP: 5x více

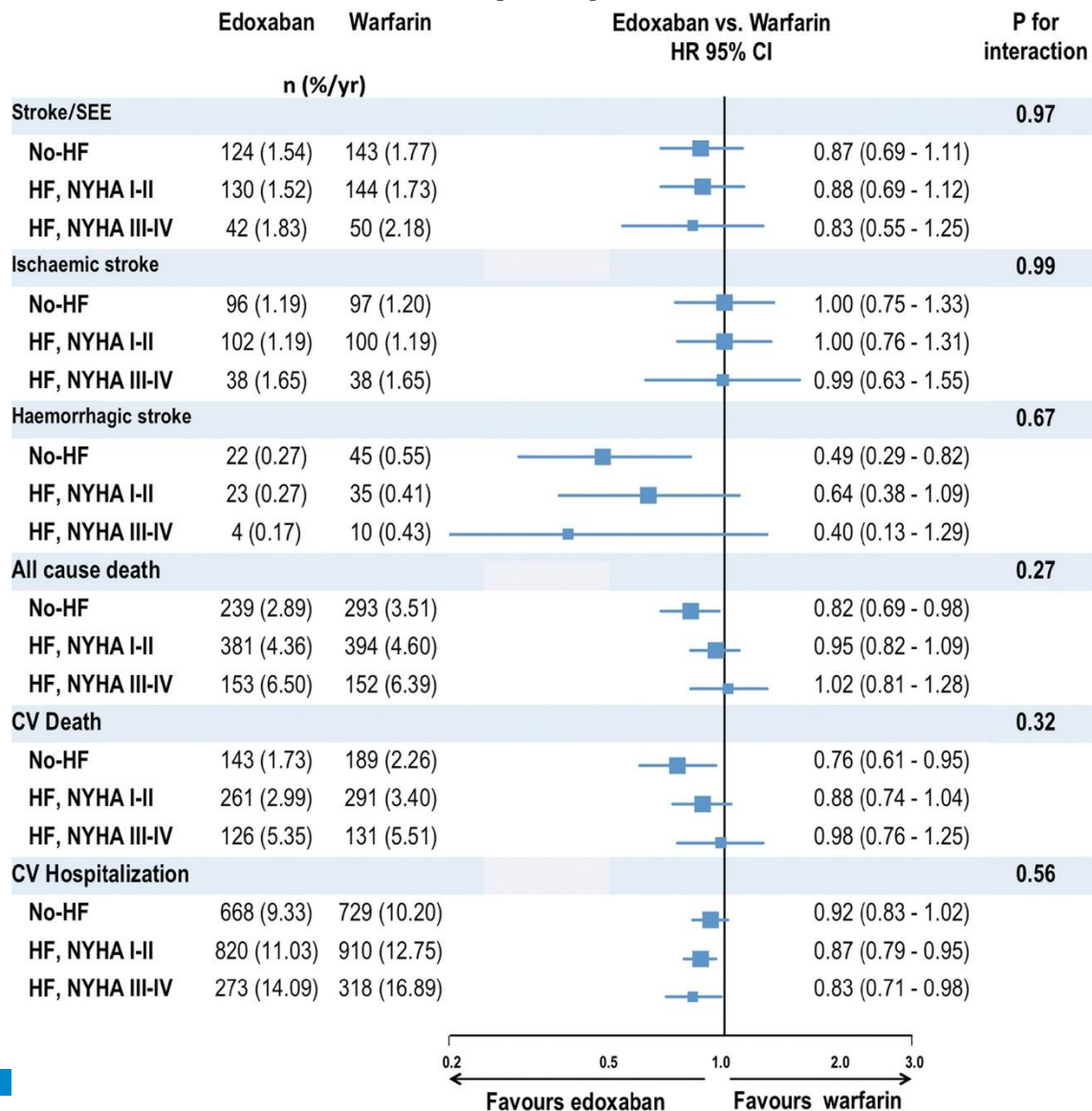
Není podstatný rozdíl ve výskytu iCMP u pacientů s HFrEF a HFpEF:

- analýza dat studií: GISSI-HF, CHARM-Preserved, I-Preserve

	Without AF (%/yr)	With AF (%/yr)		
		Overall	Warfarin (+)	Warfarin (-)
HFrEF* (high risk group) [†]	1.2 (2.0)	1.6	1.2 [†]	2.2
HFpEF [§] (high risk group) [†]	1.0 (1.6)	1.8	1.5	2.2

iCMP u srdečního selhání s fibrilací síní

ENGAGE AF-TIMI 48: – subanalýza pacientů se srdečním selháním:

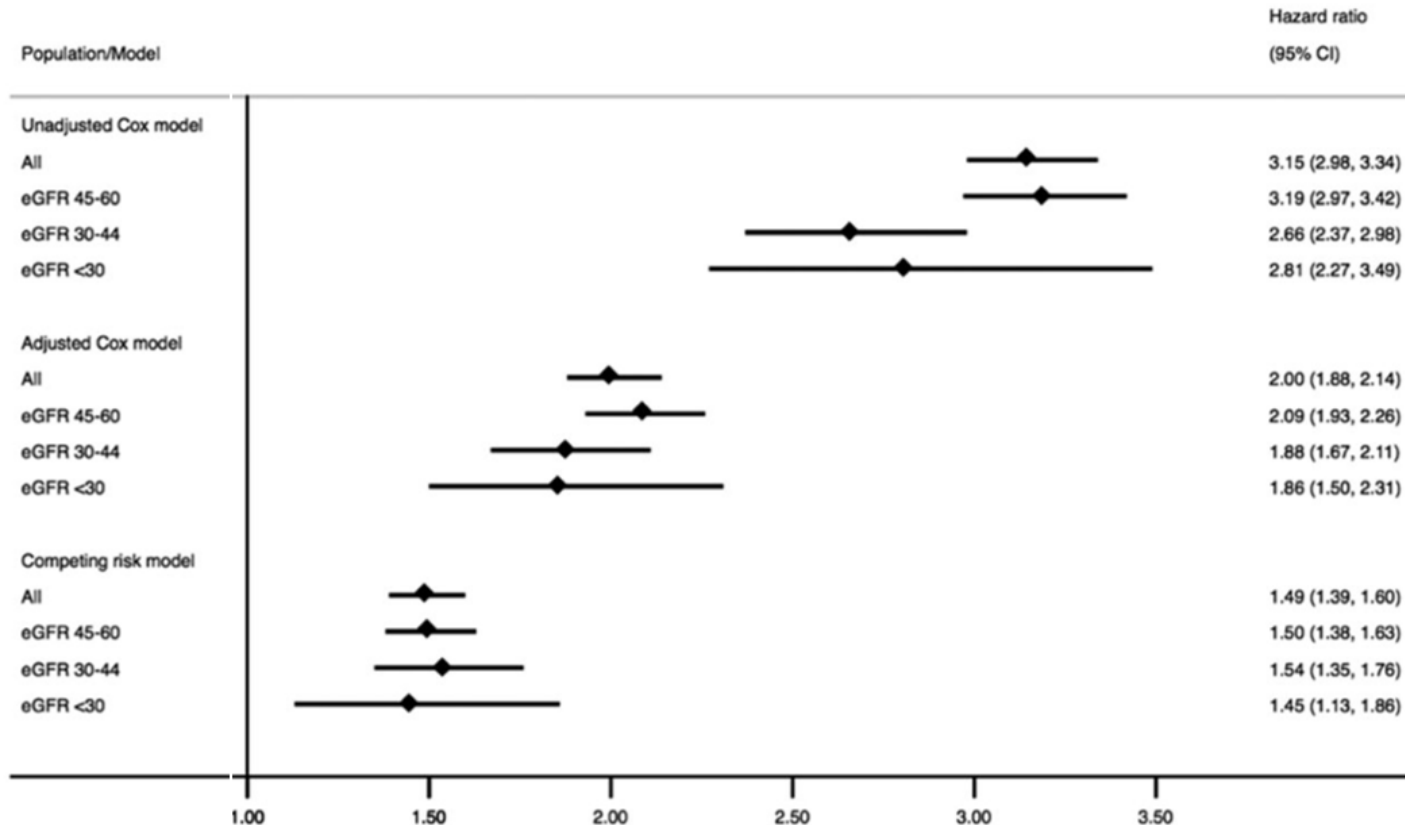


Renální selhání a AF

Renální funkce, AF a CMP

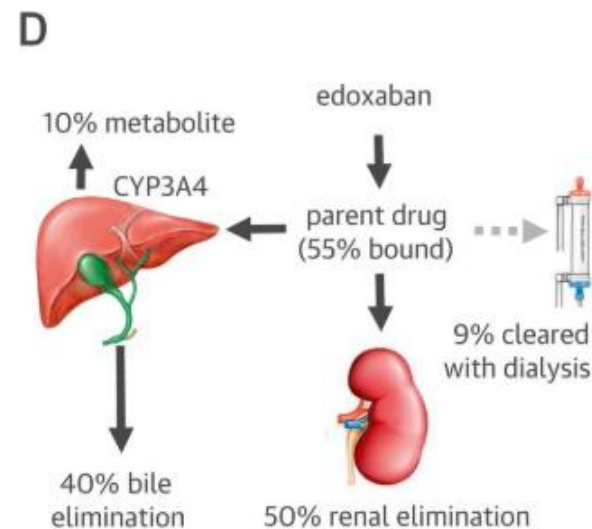
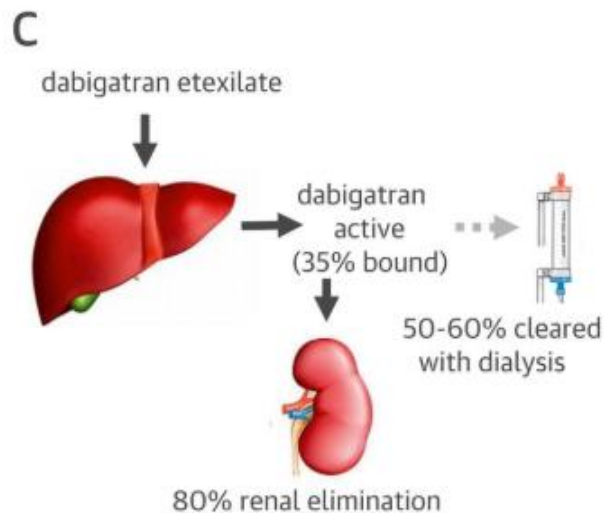
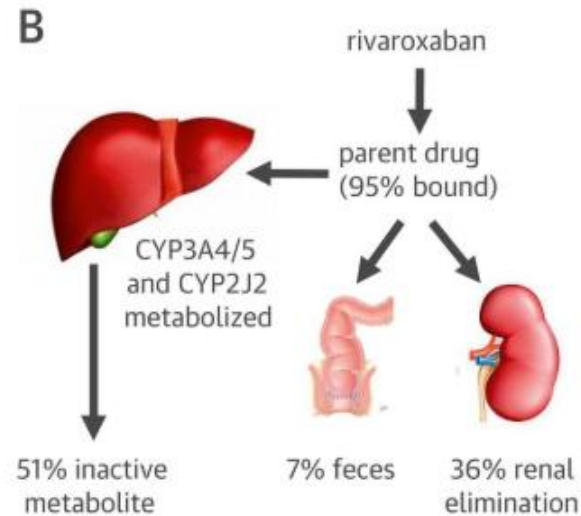
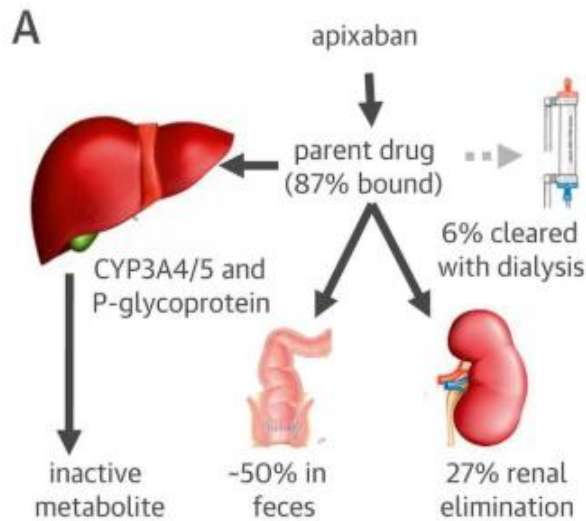
Výskyt AF a CMP u pacientů s CKD:

- *The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project*
- analýza 116 184 pacientů (CKD, ne však dialýza)
- 12 % pacientů s CKD má AF
- riziko jakékoliv CMP: HR 2.00 (CI: 1.88 - 2.14)
 - iCMP: HR 2.11 (CI: 1.96 - 2.28), hemorhagická CMP: HR 1.64 (CI: 1.42 - 1.90)



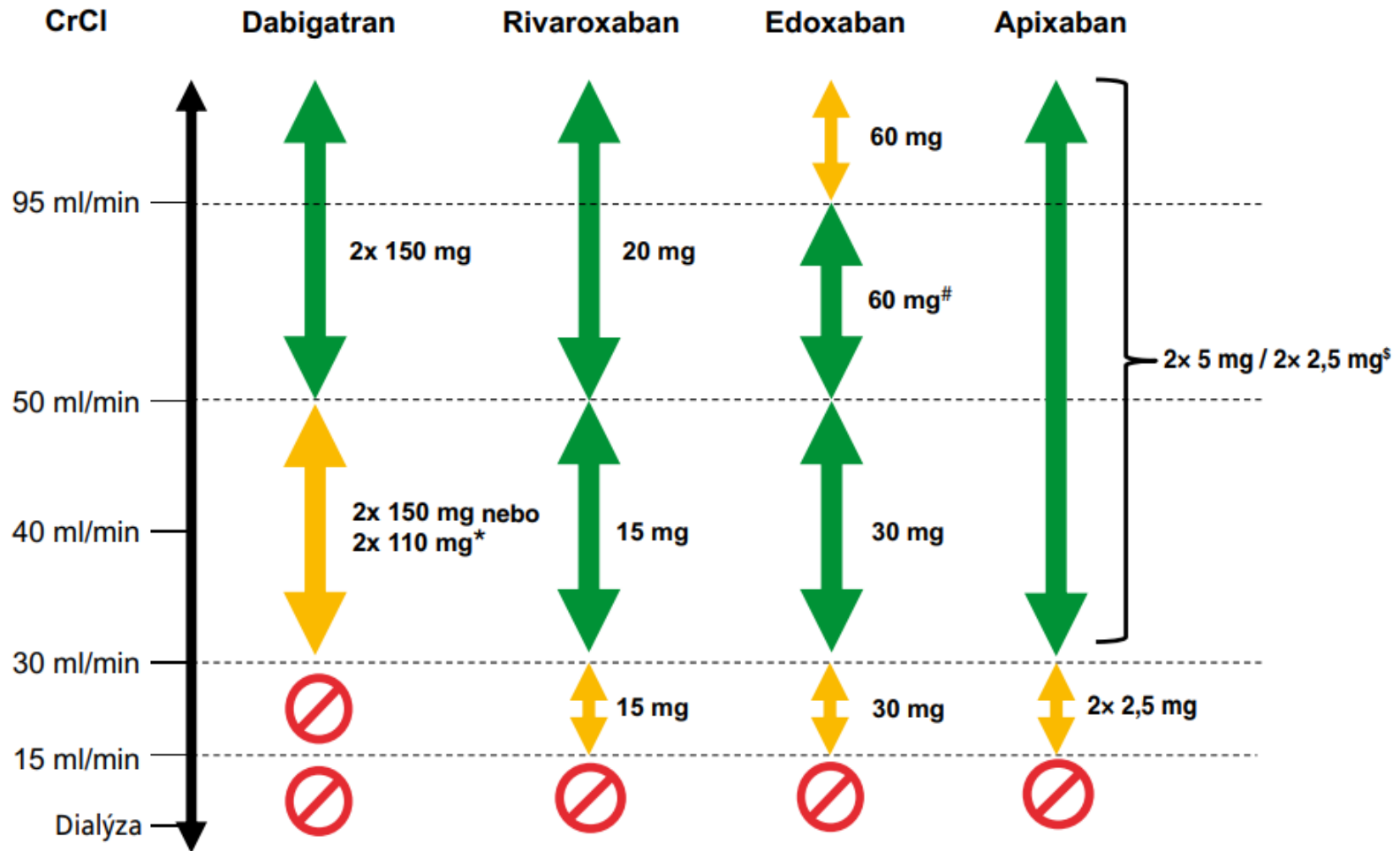
Renální funkce a antikoagulace

DOACs a renální selhání – renální eliminace, dialyzovatelnost



Renální funkce a antikoagulace

DOACs a renální selhání - současná doporučení:



Renální funkce, AF a CMP

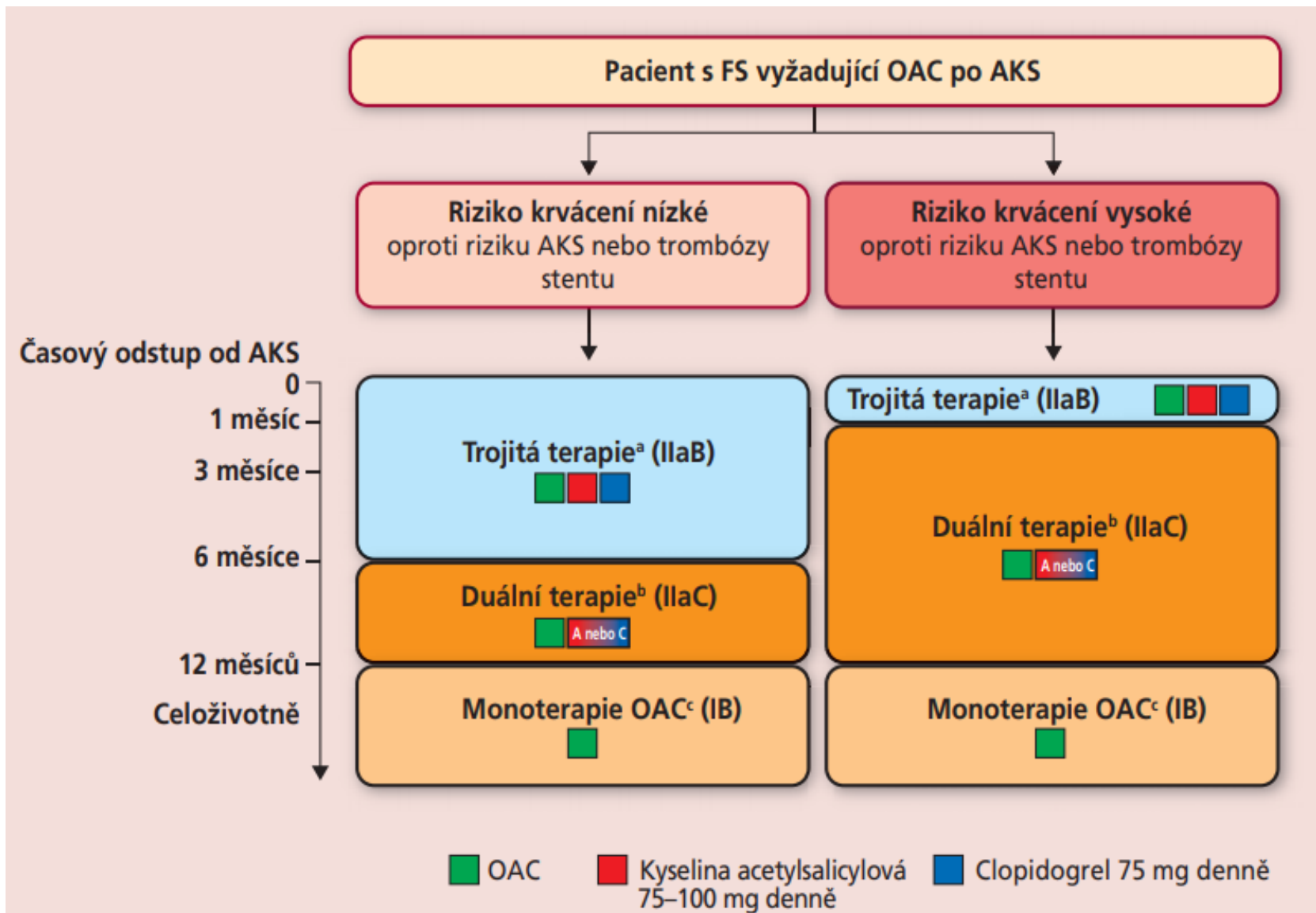
AF a CMP u pacientů s CKD:

- **skupina CKD a ESRD je velmi riziková**
 - relativně vysoké riziko SSE i krvácení (podobná rizika!)
 - málo dat o bezpečnosti DOACs
 - některá novější data se objevují:
 - FDA povolila na základě 2 velmi malých studií (8 pac.) použití apixabanu podaného před dialýzou u HD pacientů
- **nutnost individualizace dávky**
 - GFR stanovena pouze pomocí **Cockcroft-Gaultovy rovnice** (zohlednění hmotnosti)

$$C_{kr} = \frac{(140 - \text{věk}) \cdot \text{hmotnost}}{48,9 \cdot S_{kr}} \cdot 0,85 \text{ (ženy)} \text{ [ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}\text{]}$$

Akutní koronární syndromy a AF

AKS a AF



Diabetes mellitus a AF

Diabetes mellitus a AF

Riziko trombembolismu u pacientů s DM a AF:

- iCMP: HR: 2.27 (1.95–2.65)
- hemorhagická CMP: 1.56 (1.19–2.05)

Lancet. 2010; 375:2215–2222.

ATRIA studie (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation)

- trvání DM a FIS nad 3 roky zvyšuje riziko iCMP - HR: 1.74 (1.10–2.76)

J Am Coll Cardiol. 2016; 67:239–247.

Studie **PREFER** (European Prevention of Thromboembolic Events–European Registry in Atrial Fibrillation)

- riziko SSE u pac. s/bez DM: 5.2% vs. 1.9% (HR: 2.89; 1.67–5.02)
- riziko SSE u pac. s/bez inzulínu: 5.2% vs. 1.8% (HR: 2.96; 1.49–5.87)

*J Am Coll Cardiol. 2017; 69:409–419. doi:
10.1016/j.jacc.2016.10.069.*

Diabetes mellitus a AF – nová data?

Kompenzace diabetu a riziko trombembolizmu u pacientů s AF:

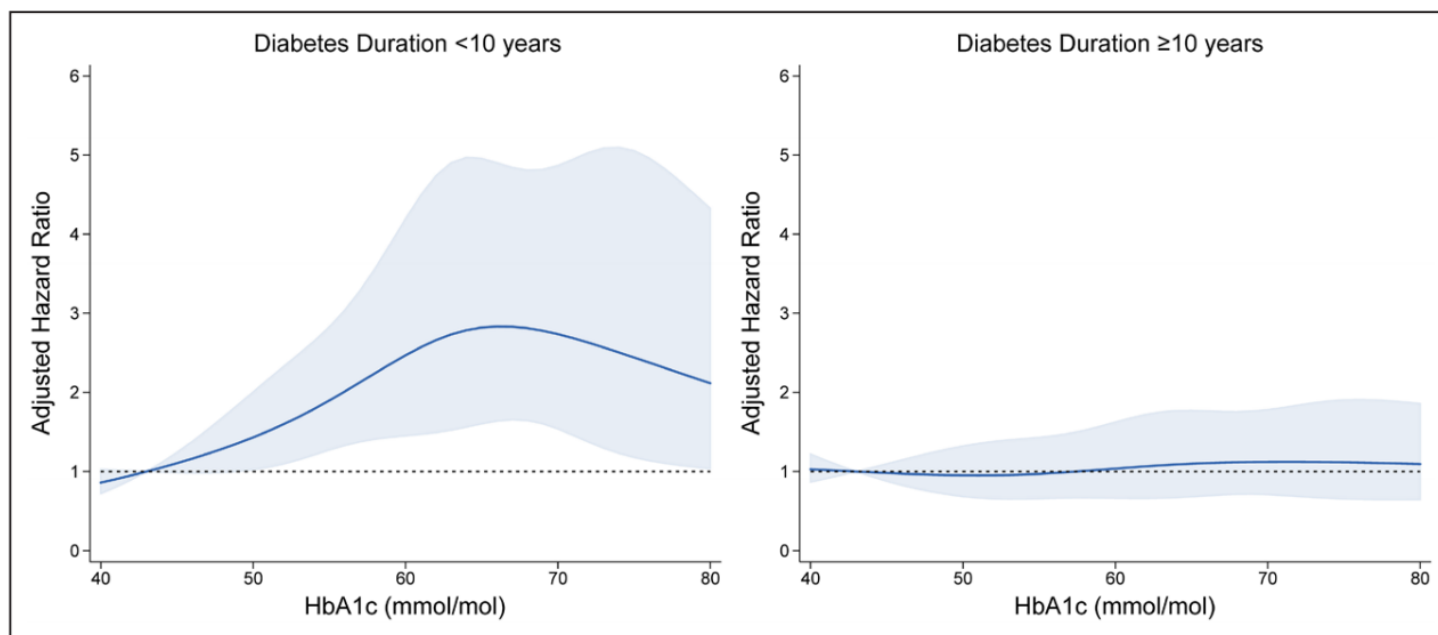
Analýza Danish Cohort Study

- 5386 pacientů s T2DM a AF

Výsledky:

Do 10 let trvání diabetu:

- HbA1c: ≤ 48 mmol/mol nejnižší výskyt
- HbA1c: 49–58 mmol/mol - HR: 1.49 (95% CI, 1.09–2.05)
- HbA1c: >58 mmol/mol – HR 1.59 (95% CI, 1.13–2.22)



Závěr

Fibrilace síní a její komplikace:

- představují doposud zdravotnický, sociální i ekonomický problém

dáno:

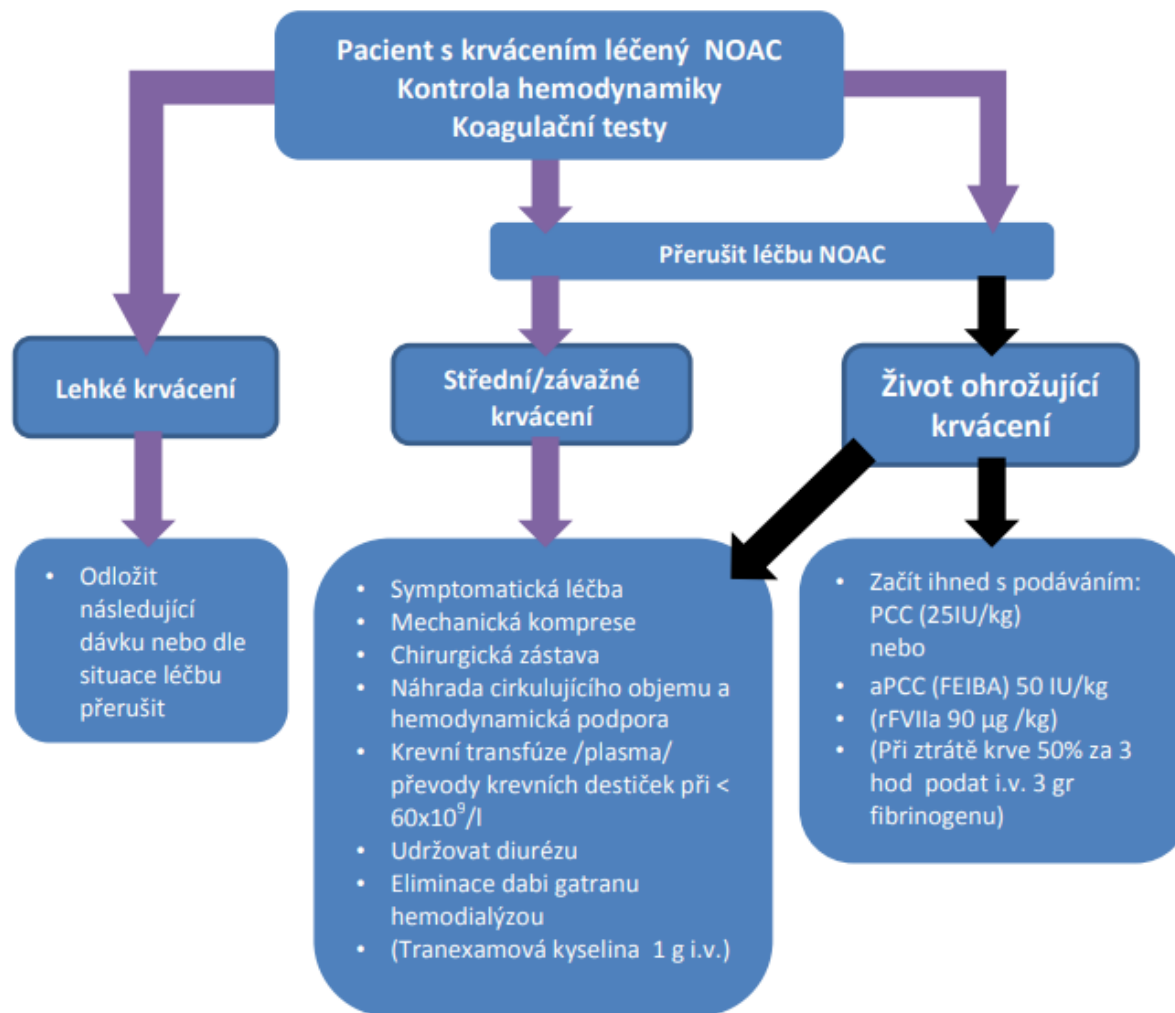
- velkým počtem nemocných
- vysokým počtem komorbidit

Efektivní terapie musí být založena na:

- individuálním zhodnocení stavu pacienta
- týmové spolupráci řady specialistů

.....děkuji za pozornost

Postup při krvácení



Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Lixiana[®] 15 mg, 30 mg a 60 mg, potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje edoxabanum 15 mg, 30 mg nebo 60 mg (jako edoxabanu tosilas). **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalulární fibrilací síní (NVAf) s jedním nebo více rizikovými faktory, jakými jsou kongestivní srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA). **Léčba hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevence rekurentních DVT a PE u dospělých (u hemodynamicky nestabilních pacientů s PE).** **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka edoxabanu u prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie je 60 mg jednou denně. Při léčbě hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) a prevenci rekurentních DVT a PE je doporučená dávka edoxabanu 60 mg jednou denně následující po zahájení léčby parenterálním antikoaguliem podávaným po dobu nejméně 5 dnů. Edoxaban a iniciální parenterální antikoagulum nemají být podávány současně. U pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (CrCL 15-50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) (CrCL < 15 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití přípravku Lixiana nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Lixiana u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. U pacientů, kteří souběžně užívají přípravek Lixiana a následující inhibitory P-gp: cyklosporin, dronedaron, erythromycin nebo ketokonazol, je doporučená dávka přípravku Lixiana 30 mg jednou denně. Léčba přípravkem Lixiana může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. Před provedením kardioverze je třeba u všech pacientů prověřit, že pacient užil přípravek Lixiana tak, jak bylo předepsáno. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení. Léze nebo stav, který je považován za významné riziko závažného krvácení, nekontrolovaná těžká hypertenze, souběžná léčba jinými antikoagulačními přípravky, těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Lixiana 15 mg není indikován k monoterapii. Je indikován pouze pro přechod z přípravku Lixiana 30 mg (u pacientů s jedním nebo více klinickými faktory pro zvýšení expozice) na antagonisty vitamínu K, spolu s příslušnou dávkou antagonisty vitamínu K. Edoxaban zvyšuje riziko krvácení a může způsobit závažné, potenciálně smrtelné krvácení. Při použití přípravku Lixiana, stejně jako při použití jiných antikoagulií, se doporučuje opatrnost u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení. U starších pacientů se má přípravek Lixiana používat souběžně s kyselinou acetylsalicylovou s opatrností kvůli možnému vyššímu riziku krvácení. Nedoporučuje se použití přípravku Lixiana u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze. **Posouzení renální funkce:** CrCL se má sledovat na začátku léčby u všech pacientů a následně, pokud je to klinicky indikováno. ***Pacienti s antifosfolipidovým syndromem: Přímou působící perorální antikoagulantia (DOAC) zahrnující edoxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné použití edoxabanu s cyklosporinem, dronedaronem, erythromycinem nebo ketokonazolem vyžaduje snížení dávky na 30 mg jednou denně. Současné podání edoxabanu s induktoři P-gp (například fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo třezalkou tečkovanou) může vést ke snížení plazmatických koncentrací edoxabanu. Nedoporučuje se dlouhodobé používání NSAID s edoxabanem. Současné užívání se SSRI nebo SNRI může zvýšit riziko krvácení. **Nežádoucí účinky (NÚ):** Nejčastějšími NÚ souvisejícími s krvácením, hodnocenými v klinických studiích, byly při podávání edoxabanu v dávce 60 mg krvácení do měkkých tkání kůže, epistaxe a vaginální krvácení. Krvácení může nastat na jakémkoli místě a může být závažné, a dokonce fatální. Jinými častými NÚ při podávání edoxabanu byly anémie, vyrážka, závrať, bolest hlavy, bolest břicha, krvácení v dolní a horní části zažívacího traktu, nauzea a abnormální funkční jaterní test. Užívání přípravku Lixiana může být spojeno se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo jakéhokoliv orgánu s možným následkem posthemoragické anémie. Méně časté NÚ: trombocytopenie, hypersenzitivita, intrakraniální krvácení, zvýšení transamináz, kopřivka.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Druh obalu a velikost balení: Lixiana 15mg potahované tablety: 10 tablet; Lixiana 30mg a 60mg potahované tablety: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Německo.

Registrační čísla: 15mg potahované tablety: *EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016

30mg potahované tablety: *EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004-015

60mg potahované tablety: *EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017-028

Poslední revize textu: 13/05/2019

*Všimněte si, prosím, změn v informaci o léčivém přípravku

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST



Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2018. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentině 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420233010111, www.msd.cz, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com