
PRAXBIND®

IDARUCIZUMAB

IDARUCIZUMAB

50 mg/mL

Solución inyectable y para perfusión. Vía intravenosa.

Uso hospitalario.

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, consulte con el farmacéutico o el médico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

COMPOSICIÓN

Cada vial de 50 ml contiene 2,5 g
de idarucizumab

Excipientes: Acetato de sodio trihidratado, ácido acético glacial, sorbitol, polisorbato 20, agua para inyecciones c.s.

INDICACIONES / USO

PRAXBIND® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con PRADAXA (dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- Para cirugías de emergencia/procedimientos de urgencia.
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de PRAXBIND es 5 g. (2 x 2,5 g/50 mL).

PRAXBIND (2 x 2,5 g/50 mL) se administra por vía intravenosa, como dos perfusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

Trazabilidad: Para mejorar la trazabilidad de los productos biológicos medicinales, la marca y número de lote de los productos administrados debe ser registrado claramente en la ficha del paciente.

Reanudación de la terapia antitrombótica

El tratamiento con PRADAXA puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Tras la administración de PRAXBIND, puede iniciarse otra terapia antitrombótica (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

La ausencia de un tratamiento antitrombótico expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base.

INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN

Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de su administración.

PRAXBIND no debe mezclarse con otros productos medicinales. Puede usarse una vía intravenosa preexistente para la administración de PRAXBIND. La vía debe enjuagarse con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) antes de la perfusión y al final de ella. **No debe administrarse ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.**

Antes del uso, el vial cerrado puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30°C) durante un lapso de hasta 48 horas, si se mantiene en su envase original para protegerlo de la luz. Una vez que la solución se ha extraído del vial, la estabilidad química y física de idarucizumab durante el uso está asegurada para un lapso de 6 horas a temperatura ambiente. La solución no debe estar expuesta a la luz durante más de 6 horas.

PRAXBIND es un producto para uso único, y no contiene conservantes.

No se han observado incompatibilidades entre PRAXBIND y los sets para perfusión de policloruro de vinilo, polietileno o poliuretano o las jeringas de polipropileno.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Idarucizumab se une específicamente a dabigatrán, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes (véase la sección “Farmacodinamia”).

El tratamiento con PRAXBIND puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad

El riesgo del uso de PRAXBIND en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de PRAXBIND e iniciarse la terapia apropiada.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de PRAXBIND contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglicemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función de excreción, de síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con PRAXBIND debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades subyacentes que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico (ver la sección Posología y administración).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 2,2 mmol (o 50 mg) de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes que tienen una dieta con restricción de sodio.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de PRAXBIND en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. **PRAXBIND puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales.**

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de PRAXBIND en la fertilidad.

Insuficiencia renal

En los estudios de Fase I, PRAXBIND se ha investigado en sujetos con una depuración de creatinina de entre 44 y 213 mL/min. No se han estudiado sujetos con una depuración de creatinina inferior a 44 mL/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de la creatinina 21–99 mL/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC_{0-24h}) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50–80 mL/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30–50 mL/min) y 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0–<30 mL/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal parece no influir en el efecto reversor de idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se espera que la insuficiencia hepática repercuta sobre la farmacocinética de idarucizumab. PRAXBIND no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se sabe que los fragmentos de anticuerpo se eliminan principalmente por catabolismo proteico en el riñón.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la media del AUC de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST / ALT de 1 a <2x ULN (N = 34), 2 a <3x ULN (N = 3) y > 3x ULN (N = 21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática.

Pacientes geriátricos/género/raza

Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el género, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PRAXBIND en la población pediátrica.

INTERACCIONES

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre PRAXBIND y otros productos medicinales. Sobre la base de sus propiedades farmacocinéticas y la alta especificidad de su unión al dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales.

Las investigaciones preclínicas no han evidenciado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del dabigatrán (véase la sección “Farmacodinamia”).

EFFECTOS SECUNDARIOS

En un estudio de fase III se ha evaluado la seguridad de PRAXBIND en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con PRADAXA, así como en 224 voluntarios en el estudio fase I.

No se han identificado reacciones adversas.

SOBREDOSIS

No existe experiencia clínica en torno a la sobredosis de PRAXBIND.

La dosis más alta de PRAXBIND estudiada en sujetos sanos fue 8 g. No se ha identificado ningún indicio de problemas de seguridad en dicho grupo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: cualquier otro producto terapéutico, antídoto

Código ATC: V03AB37

Modo de acción

Idarucizumab es un agente reversor específico sobre dabigatrán. Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une al dabigatrán con una afinidad muy elevada, que es aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión del dabigatrán por la trombina. El complejo idarucizumab-dabigatrán se caracteriza por una velocidad de asociación rápida y una velocidad de disociación sumamente lenta, lo cual hace de éste un complejo muy estable. Idarucizumab se une en forma potente y específica al dabigatrán y a sus metabolitos y neutraliza su efecto anticoagulante.

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de Fase I en 283 sujetos (224 tratados con idarucizumab) para evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinamia de idarucizumab, administrado solo o bien tras la administración de dabigatrán etexilato. La población que fue objeto de esta investigación estuvo conformada por sujetos sanos y sujetos con características poblacionales específicas en términos de edad, peso corporal, raza, sexo y deterioro de la función renal. En estos estudios, las dosis de idarucizumab utilizadas fueron de 20 mg a 8 g, y los tiempos de infusión fueron de entre 5 minutos y 1 hora.

Los valores representativos para los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia se establecieron sobre la base de los datos obtenidos de sujetos sanos de 45 a 64 años de edad que recibieron 5 g de idarucizumab (véanse las secciones Farmacocinética y Farmacodinamia).

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, de diseño abierto, no aleatorizado, no comparativo (RE-VERSE AD) para investigar el tratamiento de pacientes adultos que presentan un sangrado no controlado o con riesgo de muerte relacionado con el dabigatrán (Grupo A) o que necesitan una cirugía o procedimiento de urgencia (Grupo B). El criterio de valoración primario medido es la reversión porcentual máxima del efecto anticoagulante del dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, tomando como parámetros el tiempo de trombina diluida (TTd) o el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) medidos en el laboratorio central. Un criterio de valoración secundario clave fue la restauración de la hemostasia.

En el estudio RE-VERSE AD se incluyeron datos de 503 pacientes: 301 pacientes presentaron una hemorragia grave (Grupo A) y 202 pacientes requirieron un procedimiento/cirugía de urgencia (Grupo B). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo eran varones. La mediana de la edad fue 78 años y la mediana de la depuración de creatinina fue 52,6 ml/min. El 61,5% de los pacientes del grupo A y el 62,4% de los pacientes del grupo B estaban tratados con dabigatrán 110 mg dos veces por día.

La reversión solo pudo evaluarse en aquellos pacientes que presentaron tiempos de coagulación prolongada antes del tratamiento con idarucizumab. La mayoría de los pacientes, tanto en el Grupo A como el B, logró una reversión total del efecto anticoagulante del dabigatrán, (TTd: 98,7%; TCE: 82,2%; aPTT: 92,5% de los pacientes evaluables, respectivamente) en las primeras 4 horas posteriores a la administración de 5 g idarucizumab. La reversión se hizo evidente inmediatamente después de la administración.

Figura 1 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de trombina diluida (TTd) en 90 pacientes del estudio RE-VERSE AD (N=487).

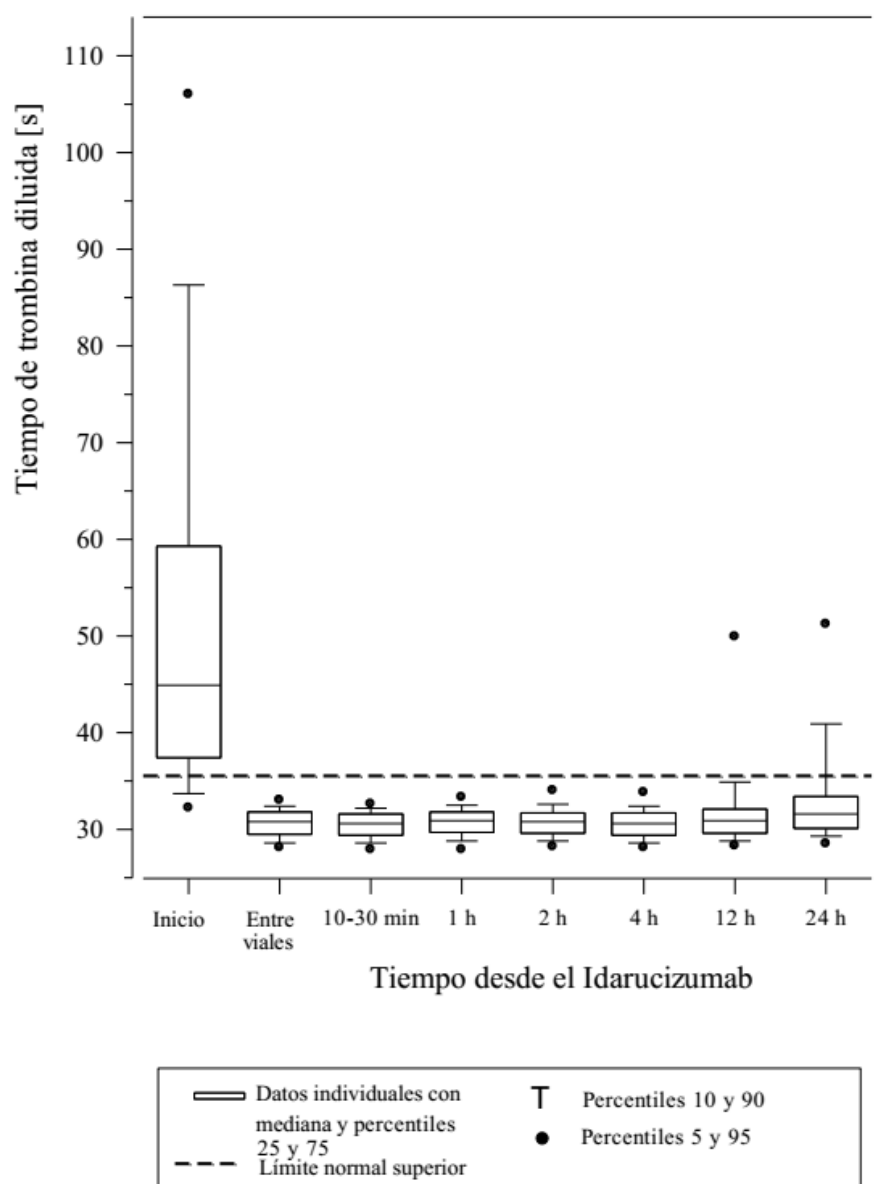


Figura 2 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de coagulación con ecarina (TCE) en pacientes del estudio RE-VERSE AD (N=487)

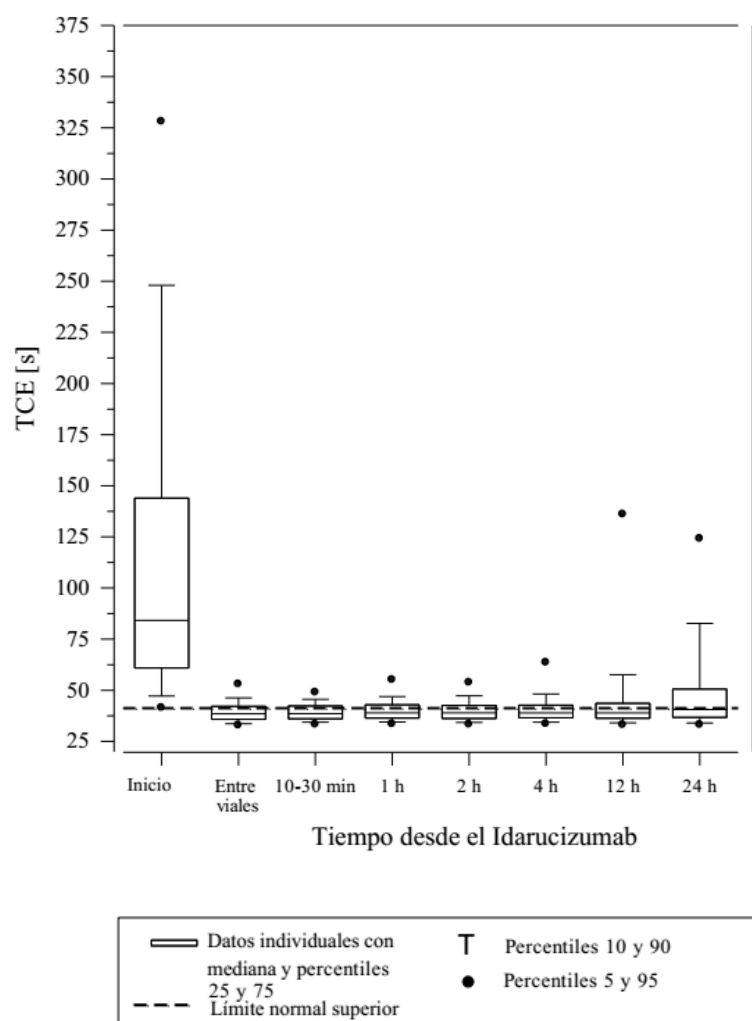
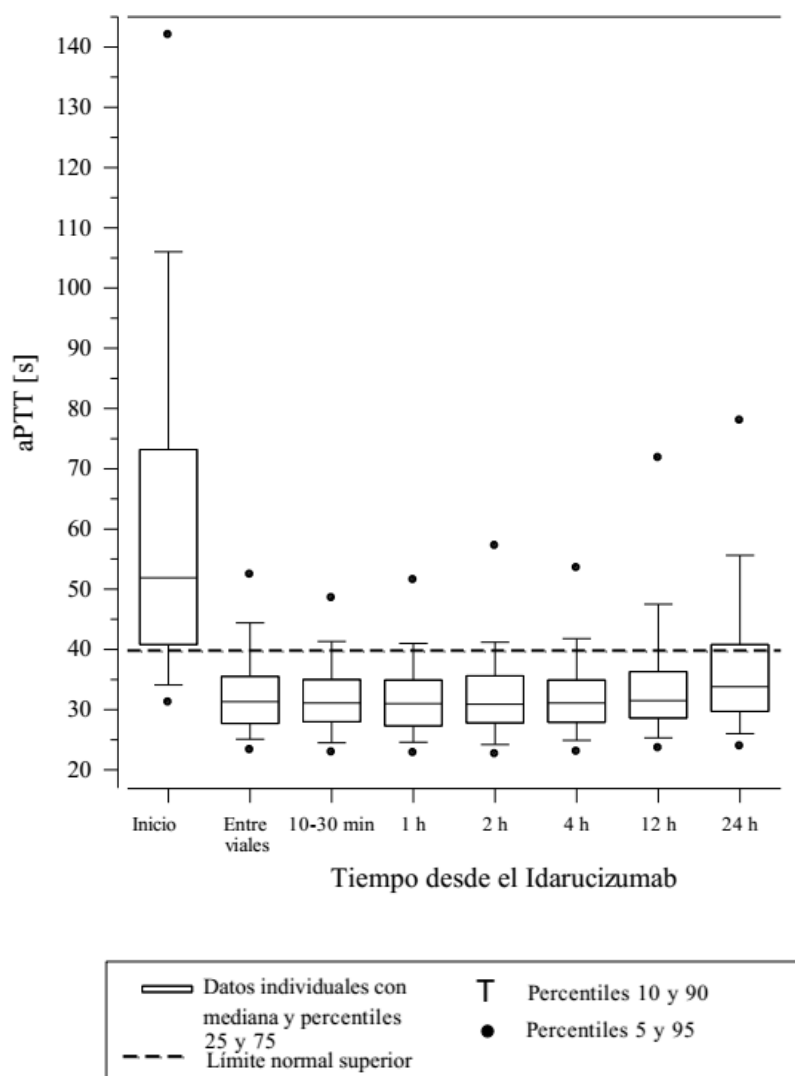


Figura 3 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de la tromboplastina activada (aPTT) en 90 pacientes del estudio RE-VERSE AD (N=486)



La hemostasia se restauró en el 80,3% de los pacientes evaluables que habían sufrido hemorragias graves; y en el 93,4% de los pacientes que necesitaron procedimientos de urgencia se observó una hemostasia normal.

Del total de pacientes (503) murieron 101; cada una de estas muertes podría atribuirse tanto a una complicación del evento índice o a las comorbilidades asociadas. Se consignaron eventos trombóticos en 34 pacientes, (23 de los 34 pacientes no estaban bajo tratamiento antitrombótico cuando ocurrió el evento); en cada caso, el evento se podría atribuir a la condición médica subyacente. Se consignaron síntomas leves de una posible hipersensibilidad (pirexia, broncoespasmo, hiperventilación, exantema o prurito). No se pudo establecer ninguna relación causal con el idarucizumab.

Farmacodinamia

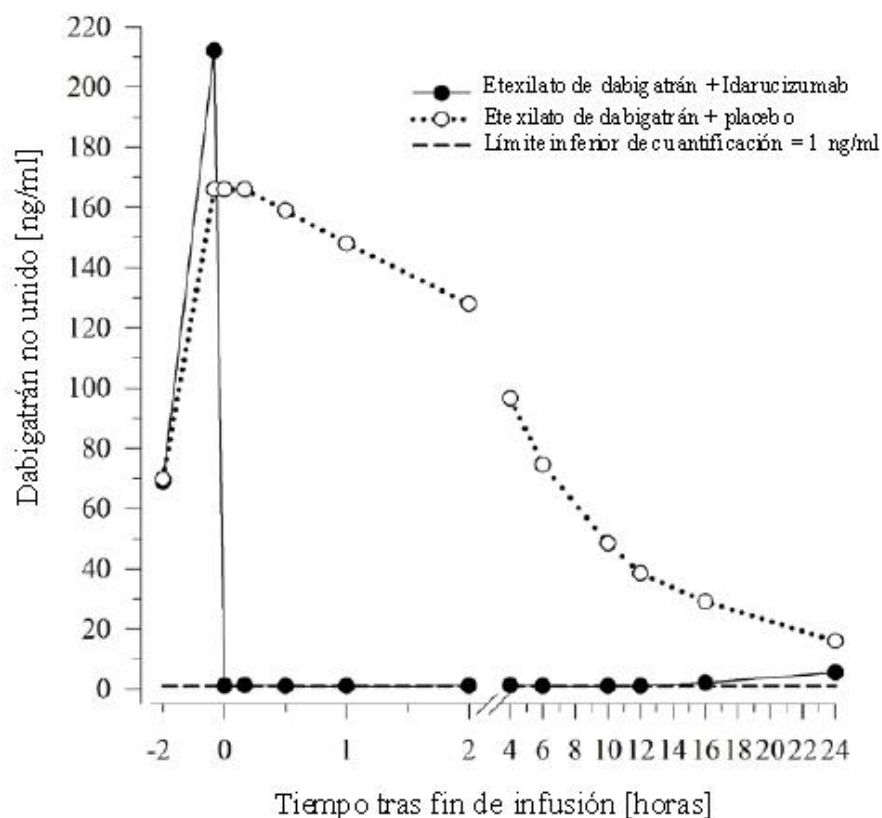
La farmacodinamia de idarucizumab tras la administración de dabigatrán etexilato se investigó en sujetos sanos de entre 45 y 64 años de edad que recibieron una dosis de 5 g como una perfusión intravenosa. La mediana de la exposición máxima (pico) de dabigatrán en los sujetos sanos investigados, se ubicó dentro del rango de una administración de dos tomas diarias de 150 mg de dabigatrán etexilato.

Efecto de idarucizumab sobre la exposición al dabigatrán y su actividad anticoagulante

Inmediatamente después de la administración de idarucizumab, las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre (no unido) se redujeron más de un 99 %, lo que se tradujo en niveles ausentes de actividad anticoagulante.

La mayoría de los pacientes presentaron una reversión sostenida de hasta 12 horas ($\geq 90\%$) de las concentraciones plasmáticas del dabigatrán. En un subgrupo de pacientes, se observó una reaparición de los niveles plasmáticos de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de los tiempos de coagulación, quizás debida a la redistribución del dabigatrán procedente de la periferia. Esto ocurrió entre 1 y 24 horas tras la administración de idarucizumab, y sobre todo en los momentos de medición más allá de las 12 horas.

Figura 4 – Niveles plasmáticos de dabigatrán libre (no unido) en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h)



Dabigatrán prolonga los tiempos de coagulación, medidos por pruebas de coagulación como el tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de trombina (TT), el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) y el tiempo de coagulación con ecarina (TCE), las cuales brindan una estimación aproximada de la intensidad de la anticoagulación. Un valor dentro del rango normal tras la administración de idarucizumab indica que el paciente ya no está anticoagulado. Un valor superior al rango normal puede reflejar una acción residual del dabigatrán u otras afecciones clínicas como, por ejemplo, presencia de otros fármacos o coagulopatía asociada a la transfusión. Estas pruebas se utilizaron para evaluar el efecto anticoagulante de dabigatrán. Inmediatamente después de la infusión de idarucizumab se observó una reversión completa y sostenida de la prolongación de los tiempos de coagulación inducida por dabigatrán, que se mantuvo durante todo el período de observación, que fue de 24 horas como mínimo.

Figura 5 – Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del TTd, en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h)

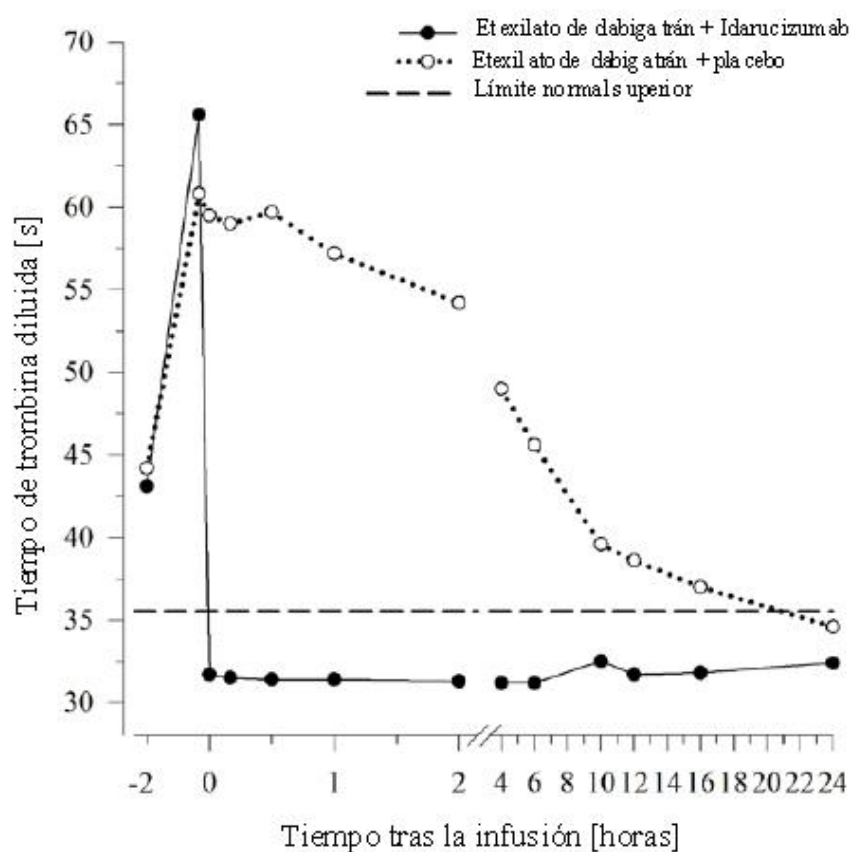
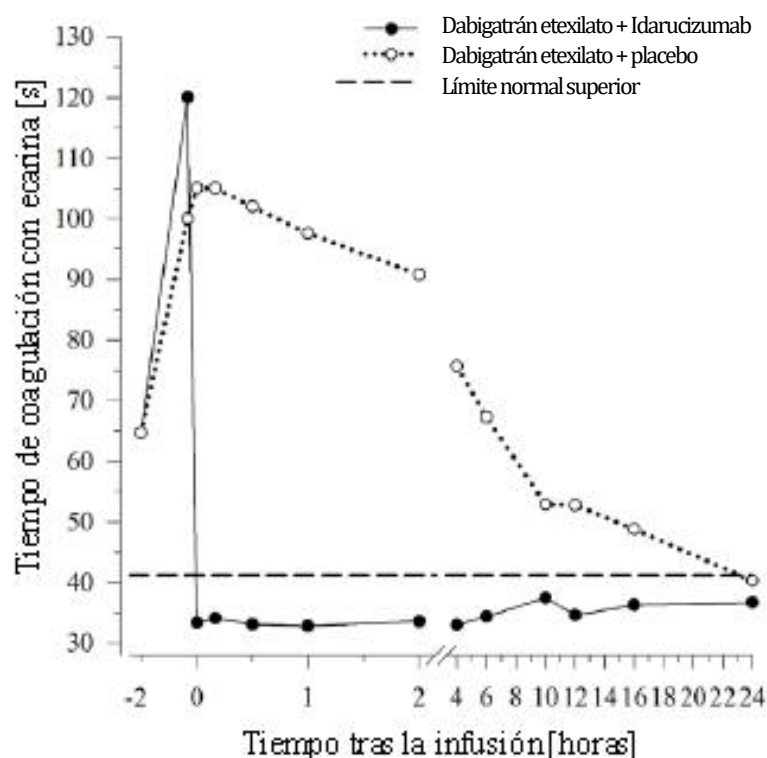


Figura 6 – Reversión de la anticoagulación inducida por dabigatrán en términos del TCE, en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h)



Parámetros de generación de trombina

Dabigatrán ejerce efectos pronunciados sobre el potencial endógeno de trombina (*endogenous thrombin potential*, ETP). El tratamiento con idarucizumab normalizó tanto el cociente del tiempo de latencia de la trombina como el cociente del tiempo hasta la concentración máxima, que retornaron a los valores basales, según lo determinado entre las 0,5 y 12 horas después del final de la perfusión de idarucizumab. Idarucizumab administrado solo no evidenció ningún efecto procoagulante, según lo determinado en función del ETP. Este sugiere que el idarucizumab no ejerce ningún efecto protrombótico.

Readministración de dabigatrán etexilato

A las 24 horas de la perfusión de idarucizumab, la readministración de dabigatrán etexilato presentó la actividad anticoagulante que es factible de esperar.

Inmunogenicidad

Muestras de suero de 283 sujetos en estudio fase I (224 voluntarios tratados con idarucizumab) y 501 pacientes fueron analizados para la detección de anticuerpos contra idarucizumab antes y después del tratamiento.

Se detectaron anticuerpos preexistentes con reactividad cruzada al idarucizumab en aproximadamente el 12 % (33/283) de los sujetos de fase I y 3,8% (19/501) de los pacientes. No se observó ninguna repercusión en la farmacocinética ni en el efecto de reversión del idarucizumab, y tampoco reacciones de hipersensibilidad.

Se observó la presencia de anticuerpos asociados con el tratamiento y potencialmente persistentes contra idarucizumab en titulaciones bajas en el 4 % (10/224) de los sujetos de fase I y 1,6% (8/501) de los pacientes, lo que sugiere un bajo potencial inmunogénico de idarucizumab. En un subgrupo de 6 sujetos de fase I, idarucizumab se administró por segunda vez, dos meses después de la primera administración. No se detectaron anticuerpos contra idarucizumab en estos sujetos antes de la segunda administración. En uno de los sujetos, se detectaron anticuerpos contra idarucizumab asociados con el tratamiento luego de la segunda administración. A nueve pacientes se les readministró idarucizumab. Todos ellos recibieron una segunda dosis de idarucizumab dentro de los 6 días posteriores a la primera. Ninguno de los pacientes a los que se readministró idarucizumab dio positivo en los análisis para la detección de anticuerpos contra idarucizumab.

Farmacodinamia preclínica

Se generó un modelo de traumatismo en cerdos, utilizando una lesión hepática inducida por golpe con un objeto contundente, tras la administración de dabigatrán orientada al logro de concentraciones supratrapéuticas aproximadamente 10 veces más altas que los niveles plasmáticos humanos. Idarucizumab revirtió eficaz y rápidamente el sangrado con riesgo de muerte dentro de los 15 minutos posteriores a la inyección. Todos los cerdos sobrevivieron con dosis de idarucizumab de aproximadamente 2,5 y 5 g. Sin idarucizumab, la mortalidad en el grupo con anticoagulación fue del 100%.

Las investigaciones preclínicas con idarucizumab no han indicado interacciones con:

- Expansores de volumen.
- Concentrados de factores de coagulación, tales como concentrados de complejo protrombínico (prothrombin complex concentrates, PCC; p. ej., de 3 factores y 4 factores), PCC activados (activated PCCs, aPCC) y factor VIIa recombinante.
- Otros anticoagulantes (p. ej., inhibidores de la trombina distintos de dabigatrán, inhibidores del factor Xa, incluyendo las heparinas de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K, heparina). Por lo tanto, idarucizumab no revertirá los efectos de otros anticoagulantes.

Farmacocinética

La farmacocinética de idarucizumab se investigó en sujetos sanos de 45 a 64 años de edad que recibieron una dosis de 5 g en perfusión intravenosa.

Distribución

Idarucizumab evidenció una cinética de disposición multifásica y con distribución extravascular limitada. Tras la perfusión intravenosa de una dosis de 5 g, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio dinámico (*volume at steady state*, V_{ss}) fue

8,9 L (coeficiente de variación geométrico, *geometric coefficient of variation* [gCV] 24,8 %). En la fase terminal, el volumen de distribución (V_z) fue 41,8 L (gCV 22,3 %).

Biotransformación

Se han descrito varias vías que podrían contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas estas vías involucran la biodegradación del anticuerpo y su transformación en moléculas más pequeñas, es decir, aminoácidos o péptidos pequeños que luego se reabsorben y se incorporan al proceso general de síntesis de proteínas.

Eliminación

Idarucizumab fue eliminado rápidamente, con una depuración total de 47,0 mL/min (gCV 18,4 %), una vida media inicial de 47 minutos (gCV 11,4 %) y una vida media terminal de 10,3 h (gCV 18,9 %). Tras la administración intravenosa de 5 g de idarucizumab, el 32,1 % (gCV 60,0 %) de la dosis se recuperó en orina dentro de un período de recolección de 6 horas, y menos del 1 % se recuperó dentro de las 18 horas subsiguientes. Se cree que el resto de la dosis se elimina a través del catabolismo de las proteínas, principalmente por vía renal.

Tras el tratamiento con idarucizumab, se observó proteinuria. La proteinuria transitoria es una reacción fisiológica a la sobrecarga de proteínas tras la aplicación de 5 g de idarucizumab intravenoso como un bolo o perfusión rápida. La proteinuria transitoria en general alcanzó su máximo unas 4 h después de la administración de idarucizumab; los valores normales se recuperaron entre 12 y 24 horas después. En casos aislados, la proteinuria transitoria persistió más de 24 horas.

TOXICOLOGÍA

Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de los estudios de toxicidad de dosis repetidas con una duración de hasta cuatro semanas en ratas y dos semanas en monos. Los estudios de farmacología de seguridad han demostrado la ausencia de efectos sobre el sistema respiratorio, el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de idarucizumab. Sobre la base de su mecanismo de acción y las características de las proteínas, no se anticipan efectos carcinogénicos o genotóxicos.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los potenciales efectos de idarucizumab sobre la reproducción. No se ha identificado ningún efecto relacionado con el tratamiento en los tejidos del aparato reproductor de ninguno de los sexos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas intravenosas de hasta cuatro semanas en ratas y dos semanas en monos. Además, no se observó unión de idarucizumab a los tejidos del aparato reproductor humano en un estudio de reactividad cruzada tisular. Por ende, los resultados preclínicos no sugieren un riesgo para la fertilidad ni para el desarrollo embrionario.

No se observó irritación local del vaso sanguíneo tras la administración endovenosa o paravenosa de idarucizumab. La formulación de idarucizumab no produjo hemólisis de la sangre total humana *in vitro*.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar PRAXBIND en su envase original y entre 2 y 8° C, sin congelar.

Elaborado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach an der Riss, Alemania bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Chile:

Importado por Boehringer Ingelheim Ltda., y distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Boehringer Ingelheim Ltda., Isidora Goyenechea 3000, piso 18, Las Condes, Santiago.

Ecuador:

Importado y Distribuido por: Boehringer Ingelheim del Ecuador Cía. Ltda. Quito-Ecuador.

MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO

INNOVADOR

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS