

# Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etesilato)

## GUIDA PER I MEDICI

NR. 001-07 | EDIZIONE GENNAIO 2023

**La presente guida contiene raccomandazioni sulle misure per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento durante l'uso delle capsule Pradaxa<sup>®</sup>.**

- Indicazioni
- Controindicazioni
- Posologia
- Modo di somministrazione
- Gruppi di pazienti speciali con possibile aumentato rischio di sanguinamento
- Gestione perioperatoria
- Test della coagulazione e relativa interpretazione
- Sovradosaggio
- Gestione delle complicanze da sanguinamento
- Scheda identificativa del paziente e consulenza su Pradaxa<sup>®</sup>

**La presente guida non sostituisce l'informazione professionale di Pradaxa<sup>®</sup>.<sup>1</sup>**

La presente guida è stata redatta sulla base del Risk Management Plan per Pradaxa<sup>®</sup> dell'Agenzia Europea per i Medicinali e dell'informazione professionale di Pradaxa<sup>®</sup> valida in Svizzera.<sup>1</sup>

## INDICE

INDICAZIONI .....	3
CONTROINDICAZIONI .....	3
POSOLOGIA .....	4
SWITCH TERAPEUTICO .....	7
MODO DI SOMMINISTRAZIONE.....	9
GRUPPI DI PAZIENTI SPECIALI CON POSSIBILE AUMENTATO RISCHIO DI SANGUINAMENTO .....	9
GESTIONE PERIOPERATORIA.....	11
TEST DELLA COAGULAZIONE E RELATIVA INTERPRETAZIONE.....	13
SOVRADOSAGGIO .....	15
GESTIONE DELLE COMPLICANZE DA SANGUINAMENTO .....	15
SCHEDA IDENTIFICATIVA DEL PAZIENTE E CONSULENZA SU PRADAXA® .....	15

## INDICAZIONI

- Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare.
- Trattamento di pazienti adulti con trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare dopo precedente trattamento con eparina frazionata o non frazionata per la durata di 5 giorni e prevenzione della trombosi venosa profonda e/o dell'embolia polmonare recidivante

## CONTROINDICAZIONI

- Nota ipersensibilità a dabigatran o dabigatran etesilato oppure a una delle sostanze ausiliarie del preparato;
- Grave insufficienza renale ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min);
- Co-somministrazione di inibitori della P-gp, quali chinidina, dronedarone, ritonavir, tipranavir, nelfinavir, saquinavir, ciclosporina e tacrolimus, e trattamento sistemico con ketoconazolo o itraconazolo;
- Manifestazione di sanguinamenti, pazienti con diatesi emorragica o con compromissione spontanea o medicamentosa dell'emostasi;
- Lesioni organiche associate al rischio di sanguinamenti clinicamente rilevanti, incluso accidente cerebrovascolare emorragico negli ultimi 6 mesi;
- Compromissione della funzionalità epatica o malattia epatica che possa avere un impatto sulla sopravvivenza (insufficienza epatica CHILD-PUGH A, B, C);
- Protesi valvolare cardiaca

## POSOLOGIA<sup>1</sup>

### Dose raccomandata



Pradaxa® 150 mg 2 volte/die (1-0-1)

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio

Pradaxa® 150 mg due volte/die



≥ 5 giorni



Pradaxa® 150 mg 2 volte/die

Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e/o dell'embolia polmonare (EP)

Pradaxa® 150 mg due volte/die dopo precedente trattamento della durata minima di cinque giorni di una TVP acuta con eparina frazionata o non frazionata, in base alla situazione clinica

Prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) e/o dell'embolia polmonare (EP) recidivante

Pradaxa® 150 mg due volte/die

Non c'è esperienza nel trattamento iniziale della trombosi venosa e/o dell'embolia polmonare con Pradaxa®. Si raccomanda di iniziare il trattamento con eparina frazionata o non frazionata in base alla situazione clinica.

### Dose raccomandata - riduzione della dose



Pradaxa® 110 mg 2 volte/die (1-0-1)

#### Si raccomanda una riduzione della dose

- Pazienti di età ≥80 anni
- Pazienti con insufficienza renale moderata (Cl<sub>Cr</sub> 30-50 ml/min)
- Pazienti con insufficienza renale moderata (Cl<sub>Cr</sub> 30-50 ml/min), sottoposti a trattamento concomitante con amiodarone o verapamil

Pradaxa® 110 mg due volte/die

#### Prendere in considerazione una riduzione della dose

- Pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni
- Pazienti con aumentato rischio di sanguinamento (vedere la tabella 1, pag. 10)

Si può prendere in considerazione una dose giornaliera di Pradaxa® di 220 mg sotto forma di Pradaxa® 110 mg due volte/die

### Durata della terapia

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare, con uno o più fattori di rischio

L'informazione professionale di Pradaxa® valida in Svizzera non riporta alcuna indicazione riguardante la durata della terapia..

Tattamento della TVP e/o dell'EP

Il trattamento dovrebbe essere proseguito dopo il termine del trattamento con eparina frazionata o non frazionata (vedere sopra) per la durata di sei mesi.

Prevenzione della TVP e/o dell'EP

È possibile proseguire il trattamento anche per tutta la vita qualora il rischio individuale del paziente lo richieda.



### Raccomandazione di monitorare la funzionalità renale in tutti i pazienti

- Prima di iniziare il trattamento con Pradaxa® si raccomanda di verificare la funzionalità renale determinando la clearance della creatinina ( $Cl_{Cr}$ ) con il metodo di Cockcroft-Gault\* per escludere dal trattamento i pazienti con grave insufficienza renale ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min).
- Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale anche quando si sospetta una compromissione della stessa durante il trattamento (ad es. in presenza di ipovolemia, disidratazione, varie terapie medicamentose concomitanti, ecc.).
- La funzionalità renale deve essere controllata regolarmente.
- Nei pazienti con insufficienza renale moderata ( $Cl_{Cr}$  30-50 ml/min) la funzionalità renale dovrebbe essere controllata almeno una volta all'anno. In questi pazienti è consigliabile ridurre le dosi a 110 mg due volte/die (vedere sopra).
- Nei pazienti con insufficienza renale moderata ( $Cl_{Cr}$  30-50 ml/min), sottoposti a trattamento concomitante con amiodarone o verapamil, si raccomanda di ridurre le dosi a 110 mg due volte/die (vedere sopra) e di monitorare attentamente i pazienti per la funzionalità renale e l'eventuale insorgenza di sanguinamenti.
- Nei pazienti anziani (età compresa tra 75 e 80 anni) si raccomanda di controllare la clearance della creatinina ad intervalli più ravvicinati, in base alla situazione clinica (ad es. ipovolemia, disidratazione, varie terapie medicamentose concomitanti, ecc.).

#### \*Metodo di Cockcroft-Gault:

##### Per la creatinina in mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{età (anni)}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ per pazienti di sesso femminile}$$

##### Für Kreatinin in µmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{età (anni)}) \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina sierica (µmol/l)}} \times 0,85 \text{ per pazienti di sesso femminile}$$



## SWITCH TERAPEUTICO

### Switch terapeutico da Pradaxa® ad anticoagulanti parenterali

Dopo l'ultima dose di Pradaxa® si raccomanda un'attesa di 12 ore prima di passare ad un anticoagulante somministrato per via parenterale.



### Switch terapeutico da anticoagulanti parenterali a Pradaxa®

Si raccomanda di iniziare il trattamento con Pradaxa® 0-2 ore prima del momento in cui sarebbe prevista la dose successiva dell'altro medicamento. In caso di trattamento continuativo con eparina frazionata o non frazionata in base alla situazione clinica, si raccomanda di iniziare il trattamento nel momento in cui viene sospeso il trattamento continuativo.



### Switch terapeutico da Pradaxa® ad antagonisti della vitamina K (AVK)

L'inizio del trattamento con l'antagonista della vitamina K deve essere stabilito in base al valore della  $Cl_{Cr}$ :

- $Cl_{Cr} \geq 50$  ml/min: iniziare il trattamento con l'antagonista della vitamina K 3 giorni prima di sospendere Pradaxa®
- $Cl_{Cr}$  tra  $\geq 30$  e  $< 50$  ml/min: iniziare il trattamento con l'antagonista della vitamina K 2 giorni prima di sospendere Pradaxa®



Poiché Pradaxa® influenza i valori del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR), l'effetto dell'antagonista della vitamina K nel test INR sarà rilevabile solo se il test viene effettuato almeno due giorni dopo l'interruzione del trattamento con Pradaxa®. Prima di questo momento si raccomanda una cauta interpretazione dei valori di INR.

### Switch terapeutico da antagonisti della vitamina K a Pradaxa®

Si raccomanda di interrompere il trattamento con gli antagonisti della vitamina K. È possibile iniziare il trattamento con Pradaxa® quando il valore di INR  $< 2,0$ .



### Cardioversione

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con Pradaxa®.

### Intervento coronarico percutaneo (PCI) con impianto di stent

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, che si sottopongono ad un PCI con impianto di stent, possono essere trattati con Pradaxa in associazione a inibitori dell'aggregazione

piastrinica dopo il raggiungimento di un'omeostasi.

### Ablazione transcateretere per fibrillazione atriale

Durante il trattamento con Pradaxa® 150 mg due volte/die può essere effettuata un'ablazione transcateretere. Non è necessario interrompere il trattamento con Pradaxa®. Non sono disponibili dati sul trattamento con Pradaxa® 110 mg due volte/die.

## MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Pradaxa® è un medicamento per uso orale.

- Le capsule possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Pradaxa® deve essere deglutito intero con un bicchiere d'acqua per garantire il rilascio a livello gastrico.
- Non aprire le capsule. Aprendo le capsule e assumendo il contenuto senza l'involucro della capsula oppure masticando le capsule, può aumentare il rischio di sanguinamento.



## GRUPPI DI PAZIENTI SPECIALI CON POSSIBILE AUMENTATO RISCHIO DI SANGUINAMENTO

I pazienti con aumentato rischio di sanguinamento (vedere la tabella 1, pag. 10) devono essere monitorati attentamente per eventuali segni clinici di sanguinamento oppure per l'anemia controllando i valori dell'emoglobina (Hb) e verificando la presenza di sangue occulto nelle feci, soprattutto se sussistono più fattori di rischio contemporaneamente. In questi pazienti, Pradaxa® deve essere usato con cautela; si può prendere in considerazione una dose giornaliera di 220 mg sotto forma di 110 mg due volte/die (vedere sopra). Come tutti gli anticoagulanti, anche Pradaxa® è controindicato nei pazienti con rischio di sanguinamento molto elevato.

In caso di riduzione senza causa nota del valore dell'emoglobina e/o dell'ematokrito oppure della pressione arteriosa, si raccomanda di ricercare un possibile sito di sanguinamento. Un test della coagulazione (vedere la sezione "Test della coagulazione e relativa interpretazione") potrebbe contribuire ad identificare i pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento dovuto ad un'eccessiva esposizione a dabigatran. Si raccomanda di interrompere il trattamento se si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante. Qualora fosse necessario inattivare rapidamente l'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile un antidoto specifico (Praxbind®, idarucizumab).<sup>9</sup>

Tabelle 1\*: Fattori di rischio che aumentano il rischio di sanguinamento:

Fattori farmacodinamici e farmacocinetici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Et� ≥ 75 anni</li> </ul>
Fattori che aumentano le concentrazioni plasmatiche di dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza renale moderata (Cl<sub>cr</sub>, 30-50 ml/min)<sup>†</sup></li> <li>• Trattamento concomitante con inibitori della P-glicoproteina (vedere quelli elencati nella sezione "Controindicazioni" e altri, ad es. amiodarone, verapamil)</li> <li>• Ticagrelor</li> <li>• Basso peso corporeo (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Interazioni farmacodinamiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acido acetilsalicilico e altri inibitori dell'aggregazione piastrinica, ad es. clopidogrel</li> <li>• FANS</li> <li>• SSRI o SNRI<sup>†</sup></li> <li>• Altri medicinali che possono alterare l'emostasi</li> </ul>
Malattie/interventi associate/i a particolare rischio di sanguinamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti</li> <li>• Trombocitopenia o difetti funzionali delle piastrine</li> <li>• Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo</li> <li>• Ulcere gastrointestinali attive</li> <li>• Sanguinamento gastrointestinale nel passato recente</li> <li>• Biopsia o trauma maggiore nel passato recente</li> <li>• Sanguinamento intracranico nel passato recente</li> <li>• Intervento chirurgico al cervello, al rachide o agli occhi</li> <li>• Endocardite batterica</li> </ul>

\* I dati relativi alla riduzione della dose per gruppi di pazienti speciali sono riportati nella sezione "Posologia".

<sup>†</sup> Cl<sub>cr</sub>: clearance della creatinina; SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI = inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.

## GESTIONE PERIOPERATORIA

### Interventi chirurgici e invasivi

I pazienti trattati con Pradaxa<sup>®</sup> che vengono sottoposti ad un intervento chirurgico o invasivo sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamento. Per l'esecuzione di questi interventi pu  essere quindi necessario sospendere Pradaxa<sup>®</sup> temporaneamente.

I pazienti con insufficienza renale possono presentare un prolungamento della clearance di dabigatran. Occorre tenerne conto prima di eseguire interventi chirurgici.

### Interventi chirurgici d'emergenza o procedure urgenti

Si raccomanda di interrompere Pradaxa<sup>®</sup> temporaneamente. Qualora fosse necessario inattivare rapidamente l'effetto anticoagulante di dabigatran,   disponibile un antidoto specifico per Pradaxa<sup>®</sup> (Praxbind<sup>®</sup>, idarucizumab).<sup>9</sup>

L'inattivazione di dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Il trattamento con Pradaxa<sup>®</sup> pu  essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di Praxbind<sup>®</sup> (idarucizumab) se il paziente   clinicamente stabile e se   stata raggiunta un'adeguata emostasi.

### Procedure/interventi chirurgici subacuti

Si raccomanda di interrompere Pradaxa<sup>®</sup> temporaneamente. Se possibile, la procedura/l'intervento deve essere eseguita/o almeno 12 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose. Se l'intervento non pu  essere rimandato, pu  sussistere un aumentato rischio di sanguinamento. Si raccomanda di ponderare il rischio di sanguinamento rispetto all'urgenza dell'intervento (per informazioni relative alla cardioversione vedere sopra).

### Chirurgia elettiva

Se possibile, Pradaxa<sup>®</sup> dovrebbe essere sospeso almeno 24 ore prima di un intervento invasivo o chirurgico. Nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento oppure in caso di interventi di chirurgia maggiore, che possono richiedere una completa emostasi, pu  essere necessario sospendere Pradaxa<sup>®</sup> 2-4 giorni prima dell'intervento.

La Tabella 2 (pag. 12) riepiloga le regole per la sospensione del medicamento prima di interventi invasivi o chirurgici.

Tabella 2: Regole per la sospensione del medicamento prima di interventi invasivi o chirurgici

Funzionalità renale (Cl <sub>cr</sub> in ml/min)	Emivita stimata (ore)	Pradaxa® deve essere sospeso prima di un intervento di chirurgia elettiva	
		Elevato rischio di sanguinamento o intervento di chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	circa 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50 - < 80	circa 15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
≥ 30 - < 50	circa 18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (> 48 ore)

### Anestesia spinale/anestesia epidurale/ puntura lombare

Alcune procedure, come l'anestesia spinale, richiedono funzioni emostatiche normali. L'inserimento e la rimozione di un catetere comportano lo stesso rischio di sanguinamento. Dabigatran non può essere somministrato in caso di catetere spinale o epidurale in situ. Il rischio di ematoma spinale o epidurale può aumentare nei casi di puntura traumatica o ripetuta e durante l'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, devono trascorrere almeno 2 ore prima dell'assunzione della prima dose di Pradaxa®. Questi pazienti necessitano di controlli frequenti dei segni neurologici e dei sintomi di ematoma spinale o epidurale.



## TEST DELLA COAGULAZIONE E RELATIVA INTERPRETAZIONE

La terapia con Pradaxa® non richiede solitamente un monitoraggio di routine con test della coagulazione.<sup>1,3,4</sup>

Se sussiste un rischio di sanguinamento o si sospetta un sovradosaggio oppure se il paziente in terapia con Pradaxa® viene trasportato d'urgenza in ospedale, può essere opportuno determinare lo stato della coagulazione.

- **Rapporto Internazionale Normalizzato (INR)**  
Il valore di INR non è attendibile nei pazienti in terapia con Pradaxa®, quindi si raccomanda di non utilizzarlo.
- **Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)**  
L'aPTT può fornire una stima approssimativa dell'entità dell'effetto anticoagulante. Tuttavia, non è indicato per quantificare con precisione l'effetto anticoagulante.

- **Tempo di trombina su plasma diluito (dTT), tempo di trombina (TT), tempo di ecarina (ECT)**

Esiste una stretta correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante.<sup>1,2</sup> Per la determinazione quantitativa della concentrazione di dabigatran nel plasma sono stati sviluppati numerosi test calibrati che si basano sul tempo di trombina su plasma diluito (dTT = diluted thrombin time).<sup>5-8</sup> Un valore di dTT > 200 ng/ml della concentrazione plasmatica di dabigatran prima dell'assunzione della dose successiva può indicare un aumentato rischio di sanguinamento.<sup>1</sup>

Un valore normale di dTT indica l'assenza di un effetto anticoagulante di dabigatran clinicamente rilevante. Il TT e l'ECT possono fornire utili informazioni. Questi test non sono tuttavia standardizzati.

**Tabella 3: Valori limite dei test della coagulazione alla concentrazione minima (ovvero prima dell'assunzione della dose successiva) potenzialmente associati ad un aumentato rischio di sanguinamento. Si noti che nei primi 2-3 giorni dopo un intervento chirurgico potrebbero essere riscontrati valori falsamente elevati.<sup>2,3</sup>**

Test (misurazione alla concentrazione minima)	
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x volte il limite superiore della norma]	> 3
aPTT [x volte il limite superiore della norma]	> 2
INR	si raccomanda di non misurarlo

**Momento:** I parametri della coagulazione dipendono dal momento del prelievo del campione di sangue e dal momento dell'assunzione dell'ultima dose. Un campione di sangue che è stato prelevato 2 ore dopo l'assunzione di Pradaxa® (~ concentrazione massima del principio attivo) fornisce risultati diversi (più alti) in tutti i test della coagulazione rispetto ad un campione di sangue che è stato prelevato 10-16 ore dopo l'assunzione della stessa dose (concentrazione minima del principio attivo).

## SOVRADOSAGGIO<sup>1,2</sup>

Il sovradosaggio di Pradaxa® può causare sanguinamenti o un aumentato rischio di sanguinamento. Se si sospetta un sovradosaggio, è possibile eseguire i test della coagulazione per stabilire il rischio di sanguinamento. In caso di aumentata intensità dell'effetto anticoagulante è necessario sospendere il trattamento con Pradaxa®. In caso di complicanze emorragiche, è necessario interrompere il trattamento e individuare il sito di sanguinamento (vedere la sezione "Gestione

delle complicanze da sanguinamento"). Dabigatran viene escreto prevalentemente per via renale, quindi deve essere mantenuta una diuresi adeguata. Dato il ridotto legame con le proteine, dabigatran può essere dializzato. È disponibile un'esperienza clinica limitata per dimostrare i benefici di questo approccio. Possono essere prese in considerazione misure complementari generali, come la somministrazione di carbone attivo per via orale, per ridurre l'assorbimento di dabigatran.

## GESTIONE DELLE COMPLICANZE DA SANGUINAMENTO<sup>1,2,9</sup>

Per le situazioni in cui è necessaria una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di Pradaxa® è disponibile un antidoto specifico (Praxbind®, idarucizumab) (vedere sopra).

In base alla situazione clinica, si raccomanda di istituire misure di routine, quali un'emostasi chirurgica oppure una sostituzione del volume di sangue. Può essere presa in considerazione la somministrazione di plasma fresco congelato e/o

l'uso di concentrati di piastrine

nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione. Per il trattamento possono essere presi in considerazione concentrati dei fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il fattore VIIa ricombinante. Tuttavia, non ne sono stati dimostrati i benefici in condizioni cliniche.

## SCHEDA IDENTIFICATIVA DEL PAZIENTE E CONSULENZA SU PRADAXA®

È possibile richiedere al titolare dell'omologazione una scheda identificativa del paziente. Il paziente deve essere istruito a portare sempre con sé questa scheda e a presentarla ad ogni visita medica. Il pa-

ziente deve essere inoltre informato sull'importanza di assumere regolarmente Pradaxa® e di prestare attenzione a segni di sanguinamento e situazioni che possano richiedere assistenza medica.



1) Pradaxa® informazione professionale (stato dell'informazione: aprile 2022) 2) van Ryn Jet al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103:1116-1127. 3) Liesenfeld K-H et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. Br J Clin Pharmacol 2006; 62:527-537. 4) Stangier Jet al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:292-303. 5) Hemoclot® thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France). [www.clottingtesting.com](http://www.clottingtesting.com) 6) HemosIL® assay (Instrumentation Laboratory, Werfen Group, Barcelona, Spain). [www.instrumentationlaboratory.com](http://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, Eangen, Germany) <https://www.healthcare.siemens.com/hemostasis> 9) Pollack C et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. NEJM 2015; 373: 511-20

Pradaxa® è un marchio registrato di Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG e il suo utilizzo è concesso in licenza.