

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEYONTTRA 356 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа акорамидисов хидрохлорид, еквивалентен на 356 mg акорамидис (acoramidis).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бели, овални филмирани таблетки, приблизително 15 mm × 7,5 mm, с надпис „BEYONTTRA”, отпечатан с черно мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

BEYONTTRA е показан за лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти с кардиомиопатия (ATTR-CM).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти с транстиретинова амилоидна кардиомиопатия (ATTR-CM).

Дозировка

Препоръчителната доза акорамидис е 712 mg (две таблетки, 356 mg всяка) перорално, два пъти дневно, съответстващо на обща дневна доза 1 424 mg.

Няма данни за ефикасността при пациенти с клас IV по класификацията на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA) (вж. точка 5.1).

Пропусната доза

Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсират пропуснати отделни дози. Приемът на доза трябва да се възобнови в следващия планиран момент.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години, вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Въз основа на нисък бъбречен клирънс на акорамидис не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) са ограничени (вж. точки 4.4 и 5.2) и няма данни за пациенти на диализа. Следователно, акорамидис трябва да се използва с повишено внимание в тази популация.

Чернодробно увреждане

Акорамидис не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и следователно не се препоръчва за употреба в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на акорамидис в педиатричната популация за показанието „лечение на див тип или наследствена транстиретинова амилоидоза с кардиомиопатия“.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели. BEYONTTRA може да се приема с вода, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Акорамидис не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и следователно не се препоръчва за употреба в тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) са ограничени (вж. точки 4.4 и 5.2) и няма данни за пациенти на диализа. Следователно, акорамидис трябва да се използва с повишено внимание в тази популация.

Бъбречни хемодинамични показатели

Пациентите, лекувани с акорамидис, получават първоначално понижение на изчислената скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate, eGFR) през първия месец на лечението и съответно повишение на измерения серумен креатинин (вж. точка 5.1).

Тази промяна в eGFR и серумен креатинин е непрогресираща, обратима при онези пациенти, чието лечение е прекъснато, и несвързана с бъбречно увреждане, съответстващо на бъбречен хемодинамичен ефект.

Информация за помощните вещества

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на акорамидис върху други лекарствени продукти

Транспортни системи

Въз основа на клинично проучване при здрави възрастни доброволци не се очаква инхибирането на органичен анионен транспортер (OAT)-1 и -3 да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия със субстрати на OAT-1 и OAT-3 (напр. нестероидни противовъзпалителни лекарства, буметанид, фуросемид, ламивудин, метотрексат, озелтамивир, тенофовир, ганцикловир, адефовир, цидофовир, зидовудин, залцитабин).

Въз основа на *in vitro* проучване не се очаква взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ със съпътстващо прилагани субстрати на протеина за резистентност към рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) при клинично значими концентрации.

Въз основа на *in vitro* проучвания е малко вероятно акорамидис да предизвика клинично значими уридин 5'-дифосфо (uridine 5'-diphospho, UDP)-глюкуронозил трансфераза-зависими или цитохром P450-зависими взаимодействия. Все пак, е доказано, че акорамидис е инхибитор на CYP2C8 и CYP2C9 *in vitro*. Не е провеждано *in vivo* проучване. Следователно, субстрати на CYP2C8 и CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс, прилагани съпътстващо, трябва да се използват с повишено внимание.

Ефект на други лекарствени продукти върху акорамидис

Диуретици

Въз основа на популационния фармакокинетичен (ФК) анализ съпътстваща употреба на диуретици при пациенти не влияе върху стационарните плазмени концентрации на акорамидис.

Инхибитори на протеина за резистентност към рак на гърдата

Акорамидис е субстрат на BCRP. Въз основа на *in vitro* проучване не се очаква клинично значимо взаимодействие с инхибитори на BCRP.

Средства, намаляващи стомашната киселина

Не е провеждано специално *in vivo* проучване за лекарствени взаимодействия със средства, намаляващи стомашната киселина. Следователно, ефектът от средства, намаляващи стомашната киселина, върху фармакокинетиката на акорамидис не е известен. Въпреки че изразената рН зависи от разтворимост на акорамидис е в границите на физиологичното рН, в проучването

фаза 3 не се наблюдават разлики в системната експозиция на акорамидис или във фармакодинамичния маркер (TTR стабилизиране) между пациенти, приемащи средства, намаляващи стомашната киселина, и пациенти, които не приемат средства, намаляващи стомашната киселина.

Ефект върху лабораторното изследване

Акорамидис може да намали серумните концентрации на свободен тироксин без съпътстваща промяна в тиреостимулиращия хормон (TSH). Не са наблюдавани съответни клинични находки, съответстващи на дисфункция на щитовидната жлеза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на акорамидис при бременни жени.

Проучванията при животни показват токсичност по отношение на развиващия се организъм при доза, която причинява токсичност и за майката (вж. точка 5.3). Акорамидис не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали акорамидис или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата (вж. точка 5.3). Акорамидис не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. Увреждане на фертилитета не е наблюдавано в неклинични проучвания при супратерапевтични експозиции.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

BEYONTTRA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на клиничното проучване, най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (11,6%) и подагра (11,2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните за безопасност отразяват експозицията на 421 участници с ATTR-CM на акорамидис 712 mg (като две таблетки по 356 mg), прилаган перорално два пъти дневно в основно, фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с 30-месечна фиксирана продължителност на лечението при пациенти, диагностицирани с ATTR-CM.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и категории по честота, като се използва стандартната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). Нежеланите реакции, изброени в таблицата по-долу, са представени въз основа на кумулативни клинични данни на участници с ATTR-CM.

Таблица 1: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария
Нарушения на метаболизма и храненето	Подагра

Описание на избрани нежелани реакции

Повечето събития на диария и подагра са не са били сериозни и са отзвучали.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране.

В случай на съмнение за предозиране лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни препарати. АТС код: C01EB25.

Механизъм на действие

Транстиретиновата амилоидна кардиомиопатия се предизвиква от дисоциацията на транстиретиновия (transthyretin, TTR) тетрамер до съставните му мономерни. Те се нагъват неправилно и се агрегират като олигомерни амилоидни прекурсори, които се отлагат в сърцето, където се организират в амилоидни фибрили.

Акорамидис е специфичен стабилизатор на TTR. Акорамидис е създаден по подобие на протектиращия от болестта генетичен вариант (T119M), чрез образуването на водородни връзки със съседни серинови остатъци в двете места за свързване на тироксин на тетрамера. Това взаимодействие подобрява стабилността на тетрамера, инхибирайки дисоциацията му в мономери, като по този начин забавя амилоидогенния процес, който води до ATTR-CM.

Фармакодинамични ефекти

Почти пълна транстиретинова стабилизация е наблюдавана при лечение с акорамидис при див тип и при всички тествани амилоидогенни варианти генотипове, включително най-разпространените генотипове V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) и V122I (p.V142I). В проучването ATTRibute-CM при пациенти (див тип и вариант на ATTR), лекувани с акорамидис (712 mg два пъти дневно), е наблюдавана почти пълна ($\geq 90\%$) стабилизация на TTR при първата оценка след започване на дозата (ден 28) и тя се поддържа до месец 30. За всички измервания след изходното ниво (от ден 28 до месец 30) нивото на TTR е по-високо в групата с акорамидис в сравнение с плацебо (на месец 30, средна промяна от изходното ниво 9,1 mg/dl при лечение с акорамидис спрямо 1,3 mg/dl при лечение с плацебо).

При ATTRIBUTE-CM повишението на N-терминален прохормон на мозъчния натриуретичен пептид (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) в месец 30 е в полза на акорамидис и е около половината от повишението, наблюдавано при плацебо. Наблюдавано е също и по-малко повишение на тропонин I при лечение с акорамидис спрямо плацебо.

При ATTRIBUTE-CM средният серумен креатинин (и изчислената GFR) на изходно ниво е 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m²) в групата с акорамидис и 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m²) в групата с плацебо. На ден 28 се наблюдава промяна от изходното ниво в средния серумен креатинин (eGFR), която е по-голяма в групата с акорамидис (наблюдавани стойности на серумния креатинин на ден 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m²) в сравнение с групата с плацебо (наблюдавани стойности на серумния креатинин на ден 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m²). След ден 28 серумният креатинин (eGFR) остава стабилен в групата с акорамидис до края на проучването. Наблюдава се прогресивно повишаване на серумния креатинин и съответно прогресивно намаляване на eGFR в групата с плацебо от изходното ниво до месец 30. През месец 30 серумният креатинин е 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m²) и 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m²) съответно за акорамидис и плацебо. Наблюдаваното повишаване на серумния креатинин и съответното намаляване на eGFR, наблюдавано при пациенти, лекувани с акорамидис, са обратими в случай на прекъсване на лечението.

Сърдечна електрофизиология

Максималната доза акорамидис, 1 780 mg, проучена като единична доза при здрави възрастни доброволци, няма клинично значим ефект върху сърдечната проводимост или реполяризацията (не е наблюдаван концентриран QTc ефект). Тези наблюдения показват нисък риск от проаритмия.

Клинична ефикасност

ATTRIBUTE-CM е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, проведено при 632 участници с див тип или вариант (наследствен или de novo) на ATTR-CM и сърдечна недостатъчност клас I-III по NYHA с текущи или предишни симптоми на сърдечна недостатъчност. Участниците са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават акорамидис 712 mg (n = 421) или съответстващо плацебо (n = 211) два пъти дневно в продължение на 30 месеца. Назначаването на лечението е стратифицирано според това дали участниците са имали вариант на ATTR-CM (ATTRv-CM) или див тип ATTR-CM (ATTRwt-CM) и според изходната тежест на заболяването, т.е. ниво на NT-proBNP и бъбречна функция, както е определено от eGFR. Пациенти с eGFR < 15 ml/min/1,73 m² са изключени от участие в проучването.

Таблица 2: Демографски данни и характеристики от изходното ниво (mITT популация¹)

Характеристика	Акорамидис N = 409	Плацебо N = 202
Възраст – години		
Средно (стандартно отклонение)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Пол – брой (%)		
Мъже	374 (91,4)	181 (89,6)
Жени	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR генотип ² – брой (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Клас по NYHA – брой (%)		
Клас I по NYHA	51 (12,5)	17 (8,4)
Клас II по NYHA	288 (70,4)	156 (77,2)
Клас III по NYHA	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – брой (%)		

Характеристика	Акорамидис N = 409	Плацебо N = 202
eGFR $\geq$ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – брой (%)		
$\leq$ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
Стадий ³ на ATTR по NAC ³ – брой (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Анамнеза за постоянен пейсмейкър – брой (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Анамнеза за предсърдно мъждене – брой (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Съкращения: ATTRv = вариант на транстиретинов амилоид, ATTRwt = див тип транстиретинов амилоид, NAC = Национален център за амилоидоза (Лондон, Обединеното кралство), NYHA = Нюйоркска сърдечна асоциация, eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация, NT-proBNP = N-терминален прохормон на мозъчния натриуретичен пептид, TTR = транстиретин

¹ mITT = модифицирана ITT/модифицирана популация, подлежаща на лечение (eGFR на изходно ниво $\geq$ 30 ml/min/1,73 m²).

² Стратификационни фактори.

³ Стадий I (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/ml и eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), стадий II (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/ml и eGFR < 45 ml/min/1,73 m² или NT-proBNP > 3 000 pg/ml и eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), стадий III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml и eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) по NAC.

На участниците е разрешено да започнат с отворено (открито) лечение с тафамидис, ако е предписан като съпътстващ лекарствен продукт след 12 месеца в проучването. Общо 107 участници са получавали тафамидис, 61 (14,9%) в рамото с акорамидис и 46 (22,8%) в рамото с плацебо.

Първичната цел на проучването е да се докаже по-голямата ефикасност на акорамидис спрямо плацебо по отношение на йерархична крайна точка, която включва смъртност поради всякаква причина (all-cause mortality, ACM) и кумулативна честота на сърдечносъдовите хоспитализации (cardiovascular-related hospitalization, CVH). Вторичните цели включват оценка на ACM, CVH, 6-минутен тест за ходене, обобщена оценка по въпросника за кардиомиопатия на Канзас Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) (мярка за качество на живот), серумно ниво на TTR и NT-proBNP. Основните анализи на ефикасността са проведени при 611 участници в популацията с модифицирано намерение за лечение (modified intent to treat, mITT) без никаква корекция за въвеждането на открито лечение с тафамидис.

Анализ на ефикасността

Анализът на ефикасността прилага стратифицирания тест на Финкелщайн-Шьонфелд (F-S) йерархично към ACM и CVH в рамките на 30-месечното проучване. Методът сравнява всеки участник с всеки друг участник във всяка група по двойки. При този йерархичен подход участниците във всяка двойка най-напред са сравнени по отношение на ACM, а след това по отношение на CVH само ако сравнението по отношение на ACM е довело до равенство. Резултатът от този анализ е статистически значим (Таблица 3)

Смъртност поради всякаква причина се съобщава при 19,3% и 25,7% от участниците съответно в групите на лечение с акорамидис и плацебо. По-голямата част (79%) от смъртните случаи са свързани със сърдечносъдови заболявания (CV) с акорамидис, което показва 30% относително намаляване на риска от CV смъртност в сравнение с плацебо. CV смъртност е докладвана съответно при 14,9% и 21,3% от участниците в групите с акорамидис и плацебо. Съотношение на риск: 0,709 (95% CI: 0,476; 1,054; p = 0,0889, пропорционален модел на рисковете на Кокс).

Регресионният анализ на Кокс показва 35,5% намаление на риска от комбинирана ACM или първа CV хоспитализация (съотношение на риска: 0,645 [95% CI: 0,500; 0,832; p = 0,0008]).

Разделяне на кривите на Каплан-Майер се наблюдава на месец 3 и устойчиво се отклонява до месец 30 (Фигура 1).

Резултатите за ефикасност за ACM и CVH, демонстрирани в mITT популацията, също са наблюдавани в ITT популацията (всички рандомизирани участници, независимо от eGFR на изходното ниво).

Таблица 3: Резултати за ефикасност от анализите на Finkelstein-Schoenfeld, смъртност поради всякаква причина и сърдечносъдова хоспитализация на месец 30 в ATTRibute-CM (mITT популация)

Параметър	Акорамидис N = 409	Плацебо N = 202
Комбинация от ACM и кумулативна честота на CVH		
Съотношение на полза (95% CI)	1,464 (1,067; 2,009)	
F-S ¹ p-стойност	p = 0,0182	
Брой (%) на живите участници на месец 30 ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Брой (%) на участниците с CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Общ брой CVH събития	182	170
Честота на CVH годишно на участник (средно) ³	0,29	0,55
съотношение на относителните рискове ⁴	0,496	
p-стойност	p < 0,0001	

Съкращения: F-S = Финкелщайн-Шьонфелд; ACM = смъртност поради всякаква причина;

CVH = сърдечносъдова хоспитализация; mITT = модифицирано намерение за лечение; CI = доверителен интервал

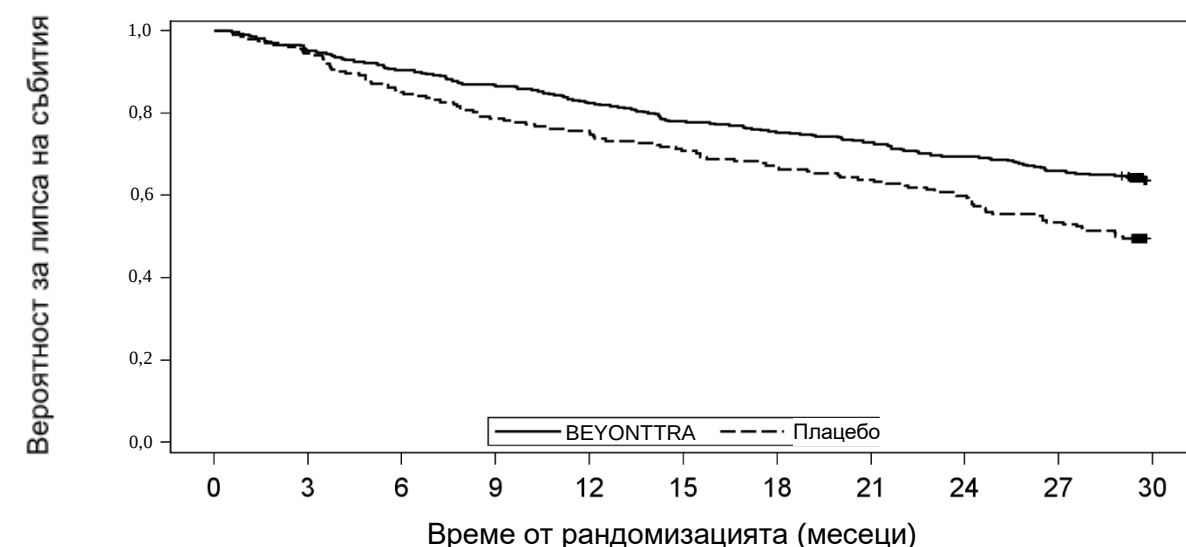
¹ Методът F-S сравнява всяка двойка участници във всяка страта по йерархичен начин, започвайки с ACM. Ако двойките са равни по отношение на ACM, тогава те се оценяват по отношение на CVH.

² Сърдечната трансплантация и имплантирането на сърдечно-механични помощни изделия се считат за индикатори за приближаване на краен стадий. Като такива, тези събития се третираат в анализа като еквивалентни на смъртен случай. Следователно такива участници не се включват в броя на „Брой на живите участници на месец 30“ дори ако са живи въз основа на 30-месечна оценка за проследяване на жизнения статус. Жизненият статус на месец 30 е известен за всички участници.

³ CVH на година за всеки участник се изчислява като (общ брой наблюдавани CVH на участника)/(продължителност на проследяването в години) и включва събития от клиничен интерес (EOCI). EOCI се определят като медицински посещения (напр. спешно отделение, клиника за спешна помощ, амбулатория) за < 24 часа за интравенозна диуретична терапия за лечение на декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

⁴ От отрицателен модел на биномиална регресия.

Фигура 1: Време до смъртност поради всякаква причина или първа сърдечносъдова хоспитализация



	Участници, които остават изложени на риск (кумулятивни събития)										
BEYONTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Плацебо	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

6-минутен тест за ходене (6MWD) и KCCQ

Ефектът от лечението с акорамидис върху функционалния капацитет и здравословното състояние е оценен чрез 6MWD и Обобщената оценка по KCCQ (KCCQ-OS); съставен съответно от областта на физическото ограничение, симптомите, социалните ограничения и качеството на живот (Таблица 4). Ефект на лечение, благоприятен от акорамидис, се наблюдава за първи път за 6MWD и KCCQ-OS съответно на месец 18 и месец 3 и се поддържа до месец 30.

Таблица 4: Оценки от 6MWD и KCCQ-OS

Крайни точки*	Средна стойност (SD) от изходно ниво		Промяна от изходно ниво до месец 30, средна стойност на LS (SE)		Разлика в лечението от плацебо, средна стойност на LS (96% CI)	p-стойност
	Акорамидис N = 409	Плацебо N = 202	Акорамидис N = 409	Плацебо N = 202		
6MWD (метри)	362,78 (103,50)	351,51 (93,83)	-64,65 (5,51)	-104,29 (7,77)	39,64 (20,18; 59,10)	< 0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,37)	70,48 (20,65)	-11,48 (1,18)	-21,42 (1,65)	9,94 (5,79; 14,10)	< 0,0001

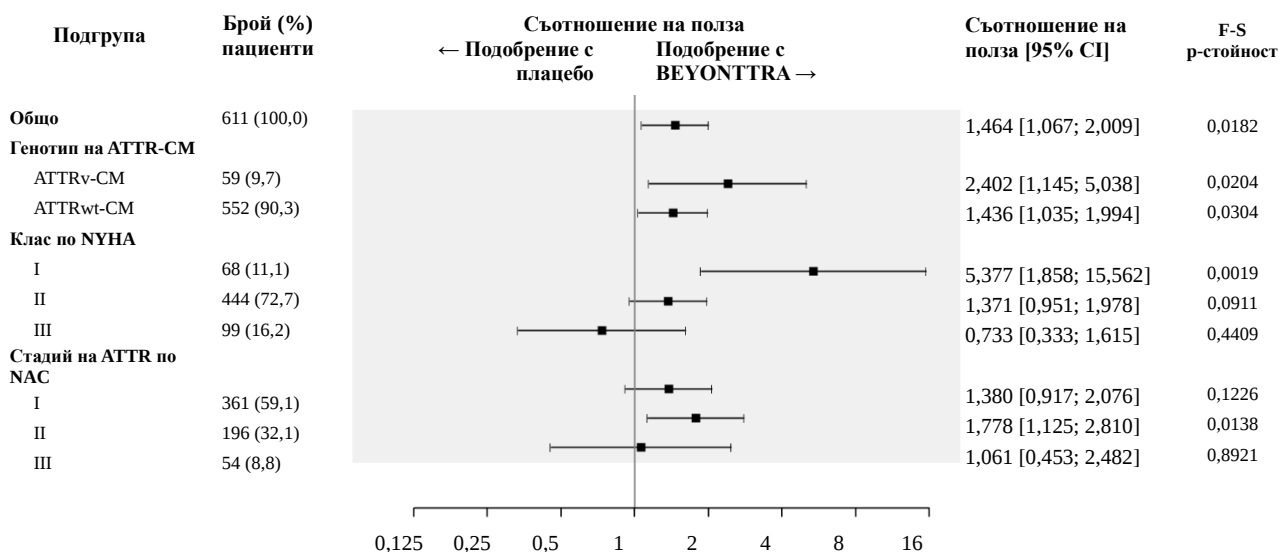
Съкращения: 6MWD = 6-минутно ходене пеша; CI = доверителен интервал; KCCQ-OS = Цялостна обобщена оценка на въпросника за кардиомиопатия на Канзас Сити, LS = най-малки квадрати, SD = стандартно отклонение, SE = стандартна грешка

* По-високите стойности показват по-добро здравословно състояние.

Анализ на подгрупи

Резултатите от F-S теста, приложени към ACM и CVH (допълнени от съотношението на полза), последователно са по-благоприятни за акорамидис спрямо плацебо в подгрупите по параметър на стратификация (див тип или вариант), клас по NYHA и стадий по класификацията на Националния център за амилоидоза (National Amyloidosis Centre, NAC) (Фигура 2).

Фигура 2: Йерархична комбинация от смъртност поради всякаква причина и СС хоспитализация, резултати от анализите на Finkelstein-Schoenfeld и съотношението на полза, обобщени и по подгрупи (mITT популация)¹



Съкращения: ACM = смъртност поради всякаква причина; ATTRwt-CM = див тип ATTR-CM; ATTRv-CM = вариант на ATTR-CM; CVH = сърдечносъдова хоспитализация; F-S = Финкелщайн-Шьонфелд; NAC = Национален център за амилоидоза (Лондон, Обединеното кралство); NYHA = Нюйоркска кардиологична асоциация; стадий I (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/ml и eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), стадий II (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/ml и eGFR < 45 ml/min/1,73 m² или NT proBNP > 3 000 pg/ml и eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), стадий III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml и eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) по NAC

¹ Съотношението на полза е броят двойки „с полза“ при участниците, лекувани с акорамидис, разделен на броя двойки „с полза“ при участниците, лекувани с плацебо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с BEYONTTTRA във всички подгрупи на педиатричната популация при ATTR-CM (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Повишаването на параметрите на експозиция (площ под кривата концентрация-време [AUC] и максимална концентрация [C_{max}]) е по-малко от пропорционално на дозата при еднократна (до 1 780 mg) или многократна (до 712 mg) доза два пъти дневно.

След перорално приложение акорамидис се абсорбира бързо и пиковата плазмена концентрация на непроменен акорамидис обикновено се постига в рамките на 1 час. Повишаване на плазмената концентрация се наблюдава при дози акорамидис от 44,5 mg веднъж дневно до 712 mg веднъж дневно. Плазмените експозиции изглежда се насищат при дози на акорамидис над 712 mg до 1 068 mg. Стационарно състояние се постига при 10 дни дозиране със 712 mg два пъти дневно и многократното прилагане води до незначително (приблизително 1,3- до 1,6-кратно) натрупване на акорамидис.

Абсолютната бионаличност не е известна. Въпреки това най-малко 75 – 80% от перорално приложената единична доза от 712 mg се абсорбира въз основа на изследване на ADME (абсорбция, разпределение, метаболизъм, екскреция) при хора.

Общата степен на абсорбция на акорамидис не се влияе от приема на храна.

Разпределение

Привидният обем на разпределение в стационарно състояние на 712 mg акорамидис, дозиран два пъти дневно, е 654 литра. *In vitro* свързването на акорамидис с човешките плазмени протеини е 96,4%. Акорамидис се свързва предимно с TTR.

Биотрансформация

Метаболизмът на акорамидис е характеризиран след прилагане на еднократна перорална доза [¹⁴C]-акорамидис на здрави възрастни доброволци. Акорамидис се метаболизира предимно чрез глюкурониране, като преобладаващият метаболит е акорамидис-β-D-глюкуронид (акорамидис-AG) (7,6% от общата циркулираща радиоактивност). Акорамидис-AG е приблизително 3 пъти по-малко фармакологично активен от акорамидис, има нисък потенциал за ковалентно свързване и не допринася значително за фармакологичната активност.

Елиминиране и екскреция

Терминалният полуживот на акорамидис е приблизително 27 часа след единична доза. В стационарно състояние привидният перорален клирънс на акорамидис е 15,6 l/h.

След приложение на единична перорална доза [¹⁴C]-акорамидис на здрави възрастни доброволци приблизително 34% от дозата радиоактивност се открива в изпражненията (акорамидис е основният компонент) и приблизително 68% се открива в урината. Процентът на непроменен акорамидис в урината е < 10%.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на акорамидис въз основа на възраст (18,0–89,3 години), раса/етническа принадлежност (включително японци и различни от японци), пол или бъбречно увреждане (eGFR 25,4 – 157 ml/min/1,73 m²).

Въз основа на популационно ФК моделиране AUC на акорамидис в стационарно състояние е с 37% по-висока при здрави участници, отколкото в популацията на пациентите. Също така в сравнение с участници от европейската раса AUC в стационарно състояние е с 23% по-висока при чернокожи участници и 38% по-висока за различни от европейската раса и различни от чернокожи участници. Тези ефекти са в рамките на междуиндивидуалната вариабилност (CV = 38%). Моделът също така прогнозира липса на клинично значими разлики във фармакокинетиката на акорамидис, дължащи се на телесното тегло, в диапазона на телесно тегло от 50,9 до 133 kg.

Специално проучване за бъбречно увреждане не е проведено, тъй като акорамидис не се елиминира съществено по бъбречен път. Все пак, независимо, че основният метаболит (акорамидис-AG) няма клинично значим принос към фармакологичната активност в проучваната популация, данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) са ограничени и няма данни за пациенти на диализа. Клирънсът на метаболита на акорамидис акорамидис-AG може да бъде повлиян от тежко бъбречно увреждане, което потенциално да доведе до по-висока системна експозиция на акорамидис-AG. Докато това потенциално повишаване в експозицията на акорамидис-AG не се очаква да има клинично значим принос към фармакологичната активност, то акорамидис трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Акорамидис не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно

прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност (фертилитет и ембрио-фетално развитие).

В проучването с акорамидис за пре- и постнатално развитие на плъхове се наблюдава намалена преживяемост на малките, намалено тегло на малките и дефицити в обучението след приложение на доза на акорамидис 1 000 mg/kg/ден на майката по време на бременност и кърмене. При тази доза също се наблюдава тежка токсичност за майката, включително смъртност и загуба на тегло по време на периода на органогенеза. Ниво без наблюдавани нежелани реакции (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) в проучването за токсичност преди и след раждането при развитие при плъхове е установено при изпитваната доза 350 mg/kg/ден акорамидис (стойностите на AUC са приблизително 21 пъти по-високи от експозицията при хора при клиничната доза акорамидис).

Проучвания за преминаване през плацентата и екскреция в млякото при животни не са проведени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E 460)
Кроскармелоза натрий (E 468)
Колоиден хидратиран силициев диоксид (E 551)
Магнезиев стеарат (E 470b)

Филмово покритие

Макрогол-поли(винилов алкохол), присаден съполимер (E 1209)
Талк (E 553b)
Титанов диоксид (E 171)
Глицеролов монокаприлокапрат тип I (E 471)
Поли(винилов алкохол) (E 1203)

Печатно мастило

Железен оксид, черен (E 172)
Пропиленгликол (E 1520)
Хипромелоза 2910 (E 464)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери – термоформовани блистери с двойна кухина от PVC/PCFTE, покрити с алуминиево фолио

Видове опаковки: 120 таблетки в 6 блистера, всеки с 10 кухини (по 2 таблетки на кухина)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1906/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
Ennigerloh, 59320
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Блистер – филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEYONTTRA 356 mg филмирани таблетки
акорамидис

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа акорамидисов хидрохлорид, еквивалентен на 356 mg акорамидис.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Филмираната таблетка трябва да се поглъща цяла.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1906/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

BEYONTTRA 356 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ФОЛИО ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEYONTTRA 356 mg филмирани таблетки
акорамидис

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG (лого на Bayer)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

BEYONTTRA 356 mg филмирани таблетки акорамидис (acoramidis)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява BEYONTTRA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете BEYONTTRA
3. Как да приемате BEYONTTRA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BEYONTTRA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява BEYONTTRA и за какво се използва

BEYONTTRA съдържа активното вещество акорамидис (като хидрохлорид).

Той се използва за лечение на възрастни с кардиомиопатия (заболяване, което засяга сърдечния мускул), причинена от транстиретинова амилоидоза (ATTR-CM).

При хора с транстиретинова амилоидоза един протеин, наречен транстиретин, не функционира правилно, което води до неговото разпадане и образуване на фиброзни струпвания, наречени амилоиди. Когато се образуват амилоиди в сърцето, сърдечният мускул се втвърдява и сърцето не може повече да работи нормално. BEYONTTRA стабилизира транстиретина, което може да предотврати разпадането му и образуването на амилоиди. Това помага на хора, чието сърце е засегнато от транстиретинова амилоидна кардиомиопатия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете BEYONTTRA

Не приемайте BEYONTTRA

Ако сте алергични към акорамидис или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете BEYONTTRA, особено ако имате чернодробни или тежки бъбречни проблеми.

Когато започнете лечение, може да получите промени в показателите на бъбречната Ви функция при кръвните изследвания, но тези промени не би трябвало да навредят на бъбреците Ви.

Деца и юноши

BEYONTTRA не се използва при деца и юноши. Неговата употреба не е проучена в тази популация.

Други лекарства и BEYONTTRA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

BEYONTTRA може да доведе до промени в показателите за функцията на щитовидната жлеза при кръвните изследвания, но тези промени не би трябвало да навредят на функцията на щитовидната жлеза.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство, тъй като не е известно дали BEYONTTRA може да навреди на нероденото бебе.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Няма данни за употребата на BEYONTTRA при бременни жени.

Шофиране и работа с машини

BEYONTTRA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате BEYONTTRA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е две филмирани таблетки (712 mg), приемани през устата два пъти дневно. Общата дневна доза е 1 424 mg акорамидис.

Таблетките BEYONTTRA трябва да се поглъщат цели. Можете да ги приемате с вода, със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза BEYONTTRA

Не приемайте повече таблетки, отколкото Вашият лекар Ви е казал да приемате. Свържете се с Вашия лекар, ако считате, че сте приели твърде много от това лекарство.

Ако сте пропуснали да приемете BEYONTTRA

Ако сте пропуснали да приемете Вашите таблетки, вземете ги в обичайното време за следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на BEYONTTRA

Не спирайте приема на BEYONTTRA, без първо да говорите с Вашия лекар. Ако спрете приема на BEYONTTRA, заболяването Ви може да прогресира.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможните нежелани реакции са:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- болезнено възпаление в ставите (подагра)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате BEYONTTRA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа BEYONTTRA

- Активно вещество: акорамидис (като хидрохлорид). Всяка таблетка съдържа акорамидисов хидрохлорид, еквивалентен на 356 mg акорамидис.
- Други съставки: микрокристална целулоза (E 460), кроскармелоза натрий (E 468), колоиден хидратиран силициев диоксид (E 551), магнезиев стеарат (E 470b), макрогол-поли(винилов алкохол), присаден съполимер (E 1209), талк (E 553b), титанов диоксид (E 171), глицерил монокаприлокапират тип I (E 471), поли(винилов алкохол) (E 1203), железен оксид, черен (E 172), пропилен гликол (E 1520), хипромелоза 2910 (E 464).
- Вижте точка 2 за информация относно натрия.

Как изглежда BEYONTTRA и какво съдържа опаковката

BEYONTTRA 356 mg филмирани таблетки (таблетки) са бели и овални, приблизително 15 mm дълги × 7,5 mm широки, с надпис „BEYONTTRA”, отпечатан с черно мастило от едната страна.

BEYONTTRA се предлага в блистери с двойна кухня от PVC/PCTFE, затворени с алуминиево фолио, в опаковка, съдържаща 120 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
Ennigerloh, 59320
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.
Tel.: +36 1 487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf.: +45 45 23 50 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 – 799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.