

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEYONTTRA 356 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder acoramidishydrochlorid svarende til 356 mg acoramidis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Hvide, ovale filmovertrukne tabletter på ca. 15 mm × 7,5 mm påtrykt "BEYONTTRA" med sort blæk på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BEYONTTRA er indiceret til behandling af vild-type eller variant transthyretin amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med viden om behandling af patienter med transthyretin amyloidose (ATTR-CM).

Dosering

Den anbefalede dosis af acoramidis er 712 mg (to tabletter, 356 mg) oralt to gange dagligt, svarende til en total daglig dosis på 1.424 mg.

Der foreligger ingen virkningsdata fra patienter i New York Heart Association (NYHA)-klasse IV (se pkt. 5.1).

Glemt dosis

Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for glemte individuelle doser. Doseringen skal genoptages på det næste planlagte tidspunkt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering kræves ikke hos ældre patienter (≥ 65 år; se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering, da den renale clearance af acoramidis er lav (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2), og der foreligger ingen data fra patienter i dialyse. Acoramidis bør derfor anvendes med forsigtighed hos denne population.

Nedsat leverfunktion

Acoramidis er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende acoramidis hos den pædiatriske population til indikationen ”behandling af vild-type eller variant transthyretin amyloidose med kardiomyopati”.

Administration

Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal synkes hele. BEYONTTRA kan tages med vand, med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat leverfunktion

Acoramidis er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2), og der foreligger ingen data fra patienter i dialyse. Acoramidis bør derfor anvendes med forsigtighed hos denne population.

Renale hæmodynamiske parametre

Patienter, der blev behandlet med acoramidis, oplevede et indledende fald i estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) i den første behandlingsmåned og en tilsvarende stigning i målt serumkreatinin (se pkt. 5.1).

Denne ændring i eGFR og serumkreatinin var ikke-progressiv, reversibel hos de patienter, hvis behandling blev afbrudt, og ikke forbundet med nyreskade, hvilket var foreneligt med en renal hæmodynamisk virkning.

Oplysninger om hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Acoramidis' indvirkning på andre lægemidler

Transportersystemer

På baggrund af et klinisk studie med raske voksne frivillige forsøgspersoner forventes hæmning af den organiske aniontransportør (OAT)-1 og -3 ikke at resultere i klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med OAT-1- og OAT-3-substrater (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler, bumetanid, furosemid, lamivudin, methotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudin og zalcitabin).

Baseret på et *in vitro*-studie forventes der ingen lægemiddelinteraktion med samtidigt administrerede substrater for brystcancerresistensprotein (BCRP) ved klinisk relevante koncentrationer.

Baseret på *in vitro*-studier er det usandsynligt, at acoramidis forårsager nogen klinisk relevante uridin-5'-diphospho (UDP)-glucuronosyltransferase- eller cytokrom P450-afhængige interaktioner. Det er dog vist, at acoramidis hæmmer CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*. Der er ikke udført nogen *in vivo*-studier. Derfor bør samtidige CYP2C8- og CYP2C9-substrater med et snævert terapeutisk indeks anvendes med forsigtighed.

Andre lægemidlers virkning på acoramidis

Diuretika

På baggrund af en populationsfarmakokinetisk (PK) analyse påvirker samtidig brug af diuretika hos patienterne ikke steady-state plasmakoncentrationer af acoramidis.

Brystcancerresistensproteinhæmmere

Acoramidis er et substrat for BCRP. På baggrund af et *in vitro*-studie forventes der ikke en klinisk relevant interaktion med BCRP-hæmmere.

Mavesyrereducerende midler

Der er ikke udført dedikerede *in vivo*-lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudier med mavesyrereducerende midler. Mavesyrereducerende midlers indvirkning på acoramidis' farmakokinetik er derfor ikke kendt. Trods acoramidis' markante pH-afhængige opløselighed i det fysiologiske pH-interval sås der ikke nogen forskelle i den systemiske eksponering for acoramidis eller i den farmakodynamiske markør (TTR-stabilisering) mellem patienter, som tog syrereducerende midler, og patienter, som ikke tog syrereducerende midler, i fase 3-studiet.

Indvirkning på laboratorietest

Acoramidis kan reducere serumkoncentrationen af frit thyroxin uden en ledsagende ændring i thyreoidstimulerende hormon (TSH). Der er ikke observeret nogen kliniske fund, som stemmer overens med thyreoiddysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data om anvendelse af acoramidis til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet ved en dosis, der også forårsagede maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Acoramidis bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om acoramidis eller metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3). Acoramidis må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der findes ingen humane data om fertilitet. Der er ikke observeret nedsat fertilitet i non-kliniske studier med supratherapeutisk eksponering.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

BEYONTTRA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Baseret på det kliniske studie var de hyppigst rapporterede bivirkninger diarré (11,6 %) og urinsyreigt (11,2 %).

Tabel over bivirkninger

Sikkerhedsdataene afspejler eksponering af 421 deltagere med ATTR-CM for acoramidis 712 mg (som to tabletter a 356 mg) administreret oralt to gange dagligt i et pivotalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie med en fast behandlingsvarighed på 30 måneder hos patienter diagnosticeret med ATTR-CM.

Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategorier ved hjælp af standardkonventionen: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Bivirkningerne i nedenstående tabel stammer fra kumulative kliniske data hos ATTR-CM-deltagere.

Tabel 1: Liste over bivirkninger

Systemorgan-klasse	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré
Metabolisme og ernæring	Urinsyreigt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Størstedelen af hændelserne med diarré og urinsyreigt var ikke alvorlige og forsvandt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering.

I tilfælde af en mistænkt overdosis skal patienten behandles symptomatisk og understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hjerteterapi, andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB25.

Virkningsmekanisme

Transthyretin amyloid kardiomyopati initieres ved dissociation af transthyretin (TTR) tetrameren til dens grundlæggende monomerer. De misfolder og akkumulerer sig som oligomere amyloid-prækursorer, der aflejres i hjertet, hvor de organiserer sig i amyloidfibriller.

Acoramidis er en specifik stabilisator af TTR. Acoramidis er udviklet til at efterligne den sygdomsbeskyttende genetiske variant (T119M) gennem dannelse af hydrogenbindinger med tilstødende serinrester inden for begge thyroxinbindingssteder i tetrameren. Denne interaktion forøger tetramerens stabilitet, hæmmer dens dissociation til monomerer og bremser dermed den amyloidogene proces, der resulterer i ATTR-CM.

Farmakodynamisk virkning

Der blev observeret næsten fuldstændig transthyretinstabilisering med acoramidis i vild-type og i alle testede amyloidogene variantgenotyper, herunder de mest udbredte genotyper V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) og V122I (p.V142I). I ATTRibute-CM-studiet blev der hos patienter (vild-type og variant ATTR), som blev behandlet med acoramidis (712 mg to gange dagligt), observeret næsten fuldstændig ($\geq 90\%$) TTRstabilisering ved den første vurdering efter dosisstart (dag 28), som blev opretholdt til og med måned 30. For alle målinger efter baseline (fra dag 28 til og med måned 30) var TTR-niveauet højere i acoramidisgruppen sammenlignet med placebo (ved måned 30 var middelændringen fra baseline 9,1 mg/dl med acoramidis mod 1,3 mg/dl med placebo).

I ATTRibute-CM favoriserede stigningen i N-terminalt prohormon af hjernens natriuretiske peptid (NT-proBNP) ved måned 30 acoramidis og var ca. halvdelen af den observerede stigning med placebo. Der blev også observeret en lavere stigning i troponin I med acoramidis versus placebo.

I ATTRibute-CM var det gennemsnitlige serumkreatinin (og estimerede GFR) ved baseline 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m²) i acoramidisgruppen og 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m²) i placebogruppen. På dag 28 var der en ændring fra baseline i det gennemsnitlige serumkreatinin (eGFR), som var større i acoramidisgruppen (observerede værdier for serumkreatinin på dag 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m²) sammenlignet med placebogruppen (observerede værdier for serumkreatinin på dag 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m²). Efter dag 28 forblev serumkreatinin (eGFR) stabilt i acoramidisgruppen i resten af studiet. Der var en progressiv stigning i serumkreatinin og et tilsvarende progressivt fald i eGFR i placebogruppen fra baseline til og med måned 30. Ved måned 30 var serumkreatinin 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m²) og 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m²) for henholdsvis acoramidis og placebo. Den observerede stigning i serumkreatinin og det tilsvarende fald i eGFR, der blev observeret hos patienter, som blev behandlet med acoramidis, var reversibel i tilfælde af afbrydelse af behandlingen.

Hjerteelektrofysiologi

Den maksimale dosis af acoramidis, 1.780 mg, undersøgt som en enkeltdosis til raske voksne frivillige forsøgspersoner, havde ikke nogen klinisk relevant effekt på hjertets ledningsevne eller repolarisering (der blev ikke observeret nogen koncentrations-QTc-effekt). Disse observationer indikerer en lav risiko for pro-arytmi.

Klinisk virkning

ATTRibute-CM var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk multicenterstudie udført med 632 deltagere med vild-type eller variant (arvelig eller de novo) ATTR-CM og hjertesvigt NYHA klasse I-III, med aktuelle eller tidligere symptomer på hjertesvigt. Deltagerne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage acoramidis 712 mg (n = 421) eller matchende placebo (n = 211) to gange dagligt i 30 måneder. Behandlingstildelingen blev stratificeret efter, om deltagere havde variant ATTR-CM (ATTRv-CM) eller vild-type ATTR-CM (ATTRwt-CM) og efter sværhedsgrad af sygdommen ved baseline, dvs. NTproBNP-niveau og nyrefunktion som defineret ved eGFR. Patienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² blev ekskluderet fra deltagelse i studiet.

Tabel 2: Demografi og karakteristika ved baseline (mITT-population¹)

Karakteristika	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Alder — år		
Gennemsnit (standardafvigelse)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Køn — antal (%)		
Mænd	374 (91,4)	181 (89,6)
Kvinder	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR-genotype ² — antal (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA-klasse — antal (%)		
NYHA-klasse I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA-klasse II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA-klasse III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – antal (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – antal (%)		
≤ 3.000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3.000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC stadie ³ — antal (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Anamnese med permanent pacemaker – antal (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Anamnese med atrieflimren – antal (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Forkortelser: ATTRv = variant-transthyretin-amyloid, ATTRwt = vild-type-transthyretin-amyloid, NAC = National Amyloidosis Centre (London, Storbritannien), NYHA = New York Heart Association, eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed, NT-proBNP = N-terminalt prohormon af hjernens natriuretiske peptid, TTR = transthyretin

¹ mITT = modificeret *intent-to-treat* (baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Stratificeringsfaktorer.

³ NAC-stadie I (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadie II (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m² eller NT proBNP > 3.000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadie III (NT-proBNP > 3.000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

Deltagerne fik lov til at påbegynde åben behandling med tafamidis, hvis det blev ordineret som et samtidigt lægemiddel efter 12 måneder i studiet. I alt fik 107 deltagere tafamidis, 61 (14,9 %) i acoramidisarmen og 46 (22,8 %) i placeboarmen.

Det primære formål med studiet var at fastslå acoramidis' overlegenhed i forhold til placebo for et hierarkisk endepunkt, der omfattede dødelighed af alle årsager (ACM) og kumulativ hyppighed af kardiovaskulært relaterede hospitalsindlæggelser (CVH). Sekundære mål omfattede vurdering af

ACM, CVH, 6-minutters gangdistance, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Overall Summary score (et mål for livskvalitet), serum TTR-niveau og NT-proBNP. De primære virkningsanalyser blev udført hos de 611 deltagere i mITT (modificeret *intent-to-treat*)-populationen, uden nogen justering for initiering af åben tafamidis.

Virkningsanalyse

I virkningsanalysen anvendtes den stratificerede Finkelstein-Schoenfeld (F-S)-test hierarkisk på ACM og CVH i løbet af studiet på 30 måneder. Metoden sammenlignede hver deltager med hver anden deltager parvist inden for hvert stratum. I denne hierarkiske tilgang sammenlignes deltagerne kun først på ACM og siden på CVH, hvis sammenligningen resulterede i uafgjort. Resultatet af denne analyse var statistisk signifikant (tabel 3).

Dødelighed af alle årsager blev rapporteret hos 19,3 % og 25,7 % af deltagerne i hhv. acoramidis- og placebogruppen. Størstedelen (79 %) af dødsfaldene var kardiovaskulært (CV) relaterede, hvor acoramidis viste en relativ risikoreduktion på 30 % i CV-relateret dødelighed sammenlignet med placebo. CV-relateret dødelighed blev rapporteret hos 14,9 % og 21,3 % af deltagerne i henholdsvis acoramidis- og placebogruppen; hazard ratio: 0,709 (95 % CI: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, Cox proportional hazards-model).

En Cox-regressionsanalyse indikerede et fald på 35,5 % i risikoen for sammensat ACM eller første CV-hospitalsindlæggelse (hazard ratio: 0,645 [95 % CI: 0,500, 0,832; $p = 0,0008$]). Adskillelsen i Kaplan-Meier-kurverne blev observeret i måned 3 og divergerede støt til og med måned 30 (figur 1).

Virkningsresultaterne for ACM og CVH, der blev påvist i mITT-populationen, blev også observeret i ITT-populationen (alle randomiserede forsøgspersoner uanset eGFR ved baseline).

Tabel 3: Virkningsresultater på Finkelstein-Schoenfeld-analyser, dødelighed af alle årsager og kardiovaskulært relaterede hospitalsindlæggelser ved måned 30 i ATTRIBUTE-CM (mITT-population)

Parameter	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Kombination af ACM og kumulativ hyppighed af CVH <i>Win-ratio</i> (95 % CI) F-S ¹ p-værdi	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Antal (%) deltagere i live i måned 30 ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Antal (%) deltagere med CVH	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Antal CVH-hændelser i alt	182	170
Hyppighed af CVH pr. år pr. deltager (gennemsnit) ³	0,29	0,55
Relativ risiko-ratio ⁴ p-værdi	0,496 $p < 0,0001$	

Forkortelser: F-S = Finkelstein-Schönfeld; ACM = dødelighed af alle årsager; CVH = kardiovaskulær hospitalsindlæggelse; mITT = modificeret *intent-to-treat*; CI = konfidensinterval

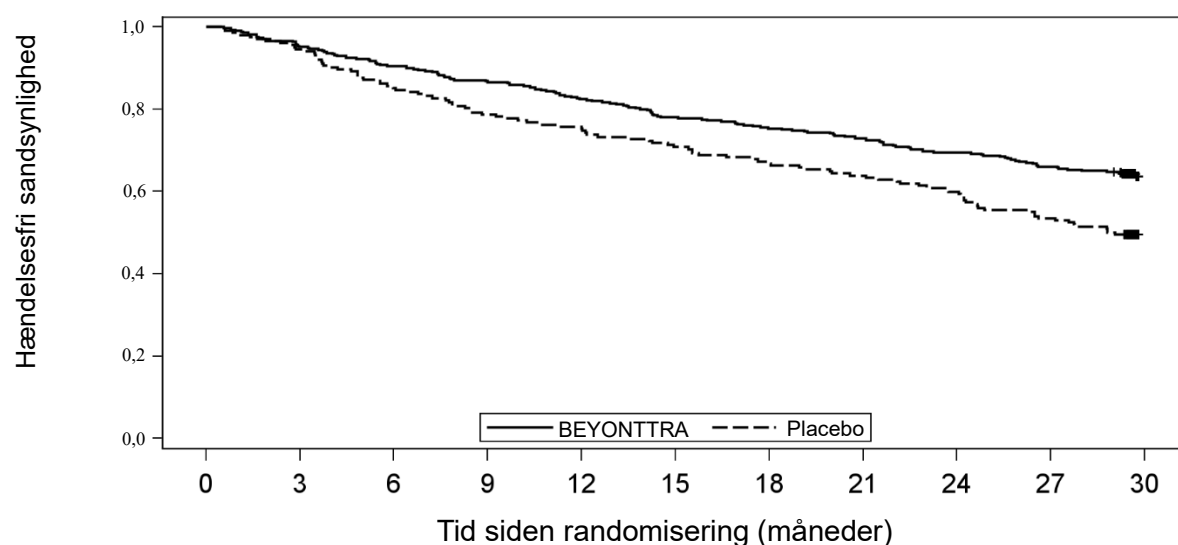
¹ F-S-metoden sammenligner hvert deltagerpar inden for hvert stratum hierarkisk, begyndende med ACM. Hvis par er uafgjort på ACM, vurderes de så på CVH.

² Hjertetransplantation og implantation af en mekanisk hjertepumpe betragtes som indikatorer for at nærme sig slutstadiet. Som sådan behandles disse hændelser i analysen som ækvivalent med døden. Derfor er sådanne deltagere ikke inkluderet i optællingen af "Antal deltagere i live i måned 30", selv hvis sådanne deltagere er i live baseret på den 30 måneders opfølgingsvurdering af vitalstatus. Vitalstatus ved måned 30 var kendt for alle deltagere.

³ CVH pr. år for hver deltager beregnes som (deltagerens samlede antal observerede CVH) / (opfølgningens varighed i år) og inkluderer hændelser af klinisk interesse (EOCI). EOCI defineres som lægebesøg (f.eks. skadestue/akutafdeling, akutklinik og dagklinik) på < 24 timer for intravenøs diuretikabehandling til behandling af dekompenaseret hjertesvigt.

⁴ Fra negativ binomial regressionsmodel.

Figur 1: Tid til dødelighed af alle årsager eller første kardiovaskulært relaterede hospitalsindlæggelse



Tilbageværende deltagere i risiko (kumulative hændelser)											
BEYONTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

6 minutters gangdistance (6MWD) og KCCQ

Behandlingseffekten af acoramidis på funktionsevne og helbredsstatus blev vurderet ved henholdsvis 6MWD og Overall Summary-score KCCQ-OS, sammensat af henholdsvis fysisk begrænsning, symptomer, social begrænsning og livskvalitet (tabel 4). En behandlingseffekt, der favoriserer acoramidis, blev først observeret for 6MWD og KCCQ-OS ved henholdsvis måned 18 og måned 3 og blev opretholdt til og med måned 30.

Tabel 4: 6MWD- og KCCQ-OS-scorer

Endepunkter*	Gennemsnit ved baseline (SD)		Ændring fra baseline til måned 30, LS-middel (SE)		Behandlingsforskel fra placebo LS-middel (96 % CI)	p-værdi
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (meter)	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

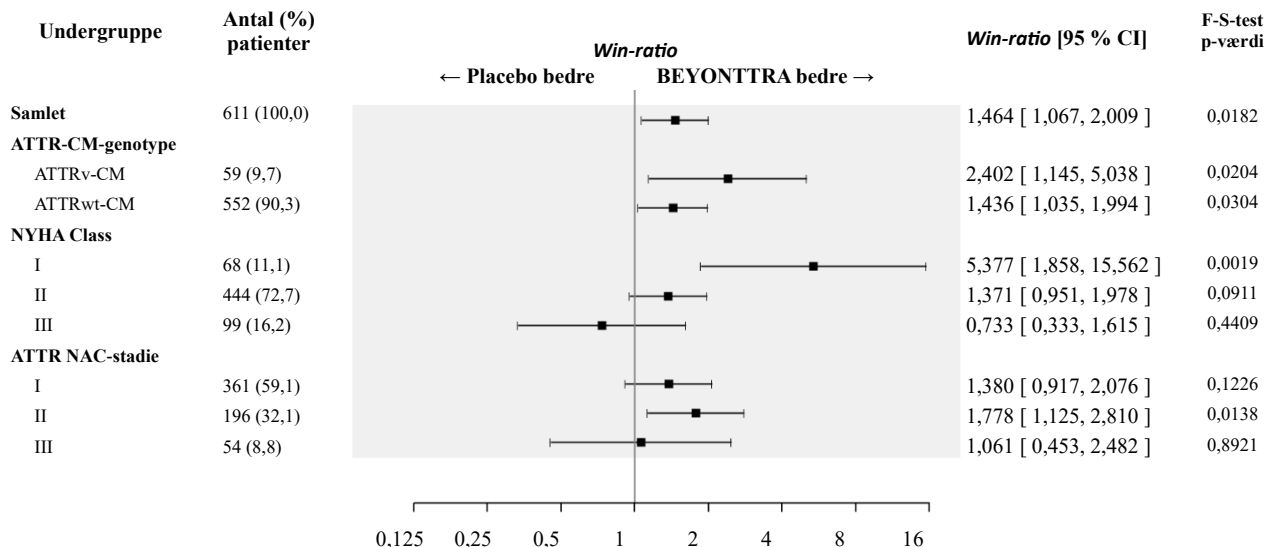
Forkortelser: 6MWD = 6 minutters gangdistance, CI = konfidensinterval, KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary-score, LS = mindste kvadrater, SD = standardafvigelse, SE = standardfejl

* Jo højere værdi, jo bedre helbredstilstand.

Undergruppeanalyse

Resultater fra F-S-testen anvendt på ACM og CVH (suppleret med *win-ratio*) favoriserede konsekvent acoramidis versus placebo på tværs af undergruppernes stratificeringsparametre (vild-type eller variant), NYHA-klasse og ATTR National Amyloidosis Centre (NAC)-stadie (figur 2).

Figur 2: Hierarkisk kombination af dødelighed af alle årsager og kardiovaskulært relaterede hospitalsindlæggelser, Finkelstein-Schoenfeld og *win-ratio* samlet set og pr. undergruppe (mITT-population)¹



Forkortelser: ACM = dødelighed af alle årsager; ATTRwt-CM = vild-type-ATTR-CM; ATTRv-CM = variant-ATTR-CM; CVH = kardiovaskulært relateret hospitalsindlæggelse; F-S = Finkelstein-Schönfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (London, Storbritannien); NYHA = New York Heart Association; NAC-stadie I (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadie II (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m² eller NT-proBNP > 3.000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadie III (NT-proBNP > 3.000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ *Win-ratio* er antallet af acoramidisbehandlede deltagerpar der "vinder", divideret med antallet af placebobehandlede deltagerpar der "vinder".

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med BEYONTTRA i alle undergrupper af den pædiatriske population med ATTR-CM (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Stigningen i eksponeringsparametre (arealet under koncentrationstidskurven [AUC] og maksimal koncentration [C_{max}]) var mindre end dosisproportional ved en enkeltdosis (op til 1.780 mg) eller flere doser (op til 712 mg) to gange dagligt.

Efter oral administration absorberes acoramidis hurtigt, og maksimal plasmakoncentration af uomdannet acoramidis opnås normalt inden for 1 time. Der blev observeret stigninger i plasmakoncentrationen for acoramidisdoser fra 44,5 mg én gang dagligt til 712 mg én gang dagligt. Plasmaeksponeringer syntes at mættes ved acoramidisdoser over 712 mg til 1.068 mg. Steady state opnås ved 10 dages dosering med 712 mg to gange dagligt, og gentagen dosering resulterer i mindre (ca. 1,3 til 1,6 gange) akkumulering af acoramidis.

Den absolutte biotilgængelighed er ikke kendt, men der absorberes mindst 75-80 % af en oralt administreret enkeltdosis på 712 mg baseret på et humant ADME-studie (absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse).

Det samlede omfang af absorption af acoramidis påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Fordeling

Det tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen af 712 mg acoramidis doseret to gange dagligt er 654 liter. *In vitro*-bindingen af acoramidis til humane plasmaproteiner er 96,4 %. Acoramidis binder sig primært til TTR.

Biotransformation

Metabolismen af acoramidis blev karakteriseret efter administration af en oral enkeltdosis af [¹⁴C]-acoramidis til raske voksne frivillige forsøgspersoner. Acoramidis metaboliseres overvejende ved glukuronidering, hvor acoramidis-β-D-glukuronid (acoramidis-AG) er den dominerende metabolit (7,6 % af den samlede cirkulerende radioaktivitet). Acoramidis-AG er ca. 3 gange mindre farmakologisk aktiv end acoramidis, har et lavt potentiale for kovalent binding og bidrager ikke væsentligt til den farmakologiske aktivitet.

Elimination

Den terminale halveringstid for acoramidis er ca. 27 timer efter en enkeltdosis. Ved steady state er den tilsyneladende orale clearance af acoramidis 15,6 l/time.

Efter administration af en oral enkeltdosis af [¹⁴C]-acoramidis til raske voksne frivillige forsøgspersoner blev ca. 34 % af dosens radioaktivitet genfundet i fæces (hvor acoramidis var hovedkomponenten), og ca. 68 % blev genfundet i urinen. Procentdelen af uændret acoramidis i urinen var < 10 %.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af acoramidis baseret på alder (18,0-89,3 år), race/etnicitet (herunder japansk og ikke-japansk), køn eller nedsat nyrefunktion (eGFR 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

Baseret på populationsfarmakokinetisk modellering var AUC for steady state-acoramidis 37 % højere for raske forsøgspersoner end for patientpopulationen. I forhold til hvide forsøgspersoner var steady-state AUC desuden 23 % højere for sorte forsøgspersoner og 38 % højere for ikke-hvide og ikke-sorte forsøgspersoner. Disse virkninger ligger inden for intervallet for interindividuel variabilitet (CV = 38 %). Modellen forudsagde også mangel på klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for acoramidis på grund af legemsvægt inden for legemsvægtområdet 50,9 til 133 kg.

Der blev ikke udført et specifikt studie for nedsat nyrefunktion, da acoramidis ikke elimineres væsentligt via nyrerne. Til trods for, at hovedmetabolitten (acoramidis-AG) ikke yder noget klinisk relevant bidrag til den farmakologiske aktivitet i den undersøgte population, er data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) imidlertid begrænsede, og der foreligger ingen data fra patienter, som er i dialyse. Clearance af acoramidismetabolitten acoramidis-AG ville måske kunne blive påvirket af svært nedsat nyrefunktion og potentielt resultere i højere systemisk eksponering for acoramidis-AG. Denne potentielle forøgelse af acoramidis-AG-eksponering forventes ikke at yde et klinisk betydningsfuldt bidrag til den farmakologiske aktivitet, men acoramidis bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Acoramidis er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt udviklings- og reproduktionstoksikologi (fertilitet og embryoføtal udvikling).

I det præ- og postnatale udviklingsstudie med acoramidis hos rotter blev der observeret nedsat overlevelse af unger, nedsat vægt hos unger og nedsat indlæring efter dosisadministration af acoramidis på 1.000 mg/kg/dag til moderen under drægtighed og diegivning. Alvorlig maternal toksicitet, herunder mortalitet og vægttab i organogeneseperioden, blev også observeret ved denne dosis. NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) i det præ- og postnatale toksicitetsstudie hos rotter blev fastsat ved den testede dosis på 350 mg/kg/dag acoramidis (AUC-værdierne var ca. 21 gange den humane eksponering ved den kliniske dosis af acoramidis).

Der er ikke udført studier af overførsel til placenta og udskillelse i mælk hos dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Croscarmellosematrik (E 468)
Kolloid hydreret silica (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmovertruk

Macrogol polyvinylalkohol copolymer (E 1209)
Talcum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Glycerylmonocaprylocaprat type I (E 471)
Polyvinylalkohol (E 1203)

Trykfarve

Sort jernoxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Hypromellose 2910 (E 464)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger – Termoformede blistere med to kamre af PVC/PCTFE med aluminiumfolielåg

Pakningsstørrelser: 120 tabletter i 6 blisterstrips, hver med 10 kamre (2 tabletter pr. kammer)

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/24/1906/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. februar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****Blisterpakning – filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

BEYONTTRA 356 mg filmovertrukne tabletter
acoramidis

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder acoramidishydrochlorid svarende til 356 mg acoramidis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Den filmovertrukne tablet skal synkes hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1906/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

BEYONTTRA 356 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEYONTTRA 356 mg filmovertrukne tabletter
acoramidis

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG (*Bayer Logo*)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

BEYONTTRA 356 mg filmovertrukne tabletter acoramidis

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage BEYONTTRA
3. Sådan skal du tage BEYONTTRA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

BEYONTTRA indeholder det aktive stof acoramidis (som hydrochlorid).

Det anvendes til behandling af voksne med kardiomyopati (en sygdom, der påvirker hjertemusklen) som følge af transthyretin amyloidose (ATTR-CM).

Hos personer med transthyretin amyloidose fungerer et protein, der hedder transthyretin (TTR), ikke korrekt, hvilket får det til at gå i stykker og danne fibrøse ophobninger kaldet amyloider. Når der dannes amyloider i hjertet, bliver hjertemusklen stiv, og hjertet kan ikke længere fungere normalt. BEYONTTRA stabiliserer TTR, hvilket kan forhindre det i at gå i stykker og danne amyloider. Dette hjælper personer, hvis hjerte er blevet påvirket af transthyretin amyloidose kardiomyopati.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage BEYONTTRA

Tag ikke BEYONTTRA

Hvis du er allergisk over for acoramidis eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager BEYONTTRA, særligt hvis du har leverproblemer eller alvorlige nyreproblemer.

Når du starter din behandling, kan du opleve ændringer i dine nyrefunktionsblodprøver, men disse ændringer bør ikke være skadelige for dine nyrer.

Børn og unge

BEYONTTRA anvendes ikke til børn og unge. Det er ikke blevet undersøgt hos denne population.

Brug af andre lægemidler sammen med BEYONTTRA

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

BEYONTTRA kan ændre dine blodprøver fra skjoldbruskkirtlen, men disse ændringer bør ikke være skadelige for din skjoldbruskkirtelfunktion.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel, da det ikke vides, om BEYONTTRA kan skade det ufødte barn.

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i brystmælken. Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Der er ingen data om anvendelse af BEYONTTRA til gravide kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

BEYONTTRA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage BEYONTTRA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er to filmovertrukne tabletter (712 mg) til indtagelse gennem munden to gange dagligt. Den totale daglige dosis er 1.424 mg acoramidis.

BEYONTTRA-tabletterne skal synkes hele. Du kan tage dem med vand, med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget BEYONTTRA

Du må ikke tage flere tabletter, end lægen har sagt, at du må tage. Kontakt din læge, hvis du tror, at du har taget for meget af dette lægemiddel.

Hvis du har glemt at tage BEYONTTRA

Hvis du har glemt at tage dine tabletter, skal du tage dem på det næste sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage BEYONTTRA

Du må ikke holde op med at tage BEYONTTRA uden først at tale med din læge. Din sygdom kan udvikle sig, hvis du holder op med at tage BEYONTTRA.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mulige bivirkninger er:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré
- smertefuld betændelse i leddene (urinsyreregigt)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BEYONTTRA indeholder:

- Aktivt stof: acoramidis (som hydrochlorid). Hver tablet indeholder acoramidishydrochlorid svarende til 356 mg acoramidis.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), croscarmellosenatrium (E 468), kolloid hydreret silica (E 551), magnesiumstearat (E 470b), macrogol polyvinylalkohol copolymer (E 1209), talcum (E 553b), titandioxid (E 171), glycerylmonocaprylocaprat type I (E 471), polyvinylalkohol (E 1203), sort jernoxid (E 172), propylenglycol (E 1520), hypromellose 2910 (E 464).
- Se punkt 2 for oplysninger om natrium.

Udseende og pakningsstørrelser

BEYONTTRA 356 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide og ovale, ca. 15 mm lange × 7,5 mm brede, påtrykt "BEYONTTRA" med sort blæk på den ene side.

BEYONTTRA fås i blisterpakninger af PVC/PCTFE med et lag af aluminiumsfolie med dobbelt kammer i en pakning, der indeholder 120 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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
Τηλ: +30-210-61 87 500

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.