

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEYONTTRA 356 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de acoramidis equivalente a 356 mg de acoramidis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película ovalados de color blanco de aproximadamente 15 mm × 7,5 mm con el logotipo de la empresa BridgeBio seguido de «ACOR» en tinta negra en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BEYONTTRA está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM, por sus siglas en inglés).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis por transtiretina con miocardiopatía (ATTR-CM).

Posología

La dosis recomendada de acoramidis es de 712 mg (dos comprimidos, 356 mg) por vía oral, dos veces al día, lo que equivale a una dosis diaria total de 1 424 mg.

No hay datos de eficacia en pacientes con clase IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (*New York Heart Association*, NYHA) (ver sección 5.1).

Dosis omitida

No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas. Se debe reanudar la administración a la siguiente hora programada.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (≥ 65 años, ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Debido al bajo aclaramiento renal de acoramidis, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2). Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) son limitados (ver secciones 4.4 y 5.2) y no se dispone de datos para pacientes en diálisis. Por consiguiente, acoramidis debe utilizarse con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

Acoramidis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de acoramidis en la población pediátrica para la indicación del “tratamiento de la amiloidosis por transtiretina de tipo nativa o variante con miocardiopatía” no es relevante.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse enteros. BEYONTTRA se puede tomar con agua y con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Acoramidis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se recomienda su uso en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) son limitados (ver secciones 4.4 y 5.2) y no se dispone de datos para pacientes en diálisis. Por consiguiente, acoramidis debe utilizarse con precaución en esta población.

Parámetros hemodinámicos renales

Los pacientes tratados con acoramidis experimentaron una disminución inicial de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) durante el primer mes de tratamiento y un aumento correspondiente de la creatinina sérica medida (ver sección 5.1).

Este cambio en la TFGe y la creatinina sérica fue de naturaleza no progresiva, reversible en aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento y no se asoció a una lesión renal, lo que concuerda con un efecto hemodinámico renal.

Información sobre los excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de acoramidis sobre otros medicamentos

Sistemas transportadores

En base a un estudio clínico en voluntarios adultos sanos, no se espera que la inhibición de los transportadores de aniones orgánicos (OAT)-1 y -3 dé lugar a interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con los sustratos de OAT-1 y OAT-3 (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina).

Según un estudio *in vitro*, no se prevé ninguna interacción medicamentosa con los sustratos de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) administrados concomitantemente a concentraciones clínicamente relevantes.

Según los estudios *in vitro*, es poco probable que acoramidis cause interacciones clínicamente relevantes con fármacos dependientes de la uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronosiltransferasa o del citocromo P450. Sin embargo, se ha demostrado que acoramidis es un inhibidor de CYP2C8 y CYP2C9 en estudios *in vitro*. No se ha realizado ningún estudio *in vivo*. Por lo tanto, los sustratos del CYP2C8 y CYP2C9 con un índice terapéutico estrecho deben utilizarse con precaución cuando se administren concomitantemente.

Efecto de otros medicamentos sobre acoramidis

Diuréticos

En base al análisis farmacocinético poblacional, el uso concomitante de diuréticos en los pacientes no afecta a las concentraciones plasmáticas de acoramidis en estado estacionario.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama

Acoramidis es un sustrato de la BCRP. En base a los resultados obtenidos en un estudio *in vitro*, no se prevé ninguna interacción clínicamente relevante con los inhibidores de BCRP.

Agentes reductores del ácido gástrico

No se ha realizado un estudio específico de interacción fármaco-fármaco *in vivo* con agentes reductores del ácido gástrico. Por lo tanto, se desconoce el efecto de los agentes reductores del ácido gástrico sobre la farmacocinética de acoramidis. A pesar de la marcada solubilidad dependiente del pH de acoramidis en el rango de pH fisiológico, en el estudio de fase 3 no se observaron diferencias en la exposición sistémica a acoramidis ni en el marcador farmacodinámico (estabilización de TTR) entre los pacientes que tomaron agentes reductores del ácido gástrico y los que no lo hicieron.

Efecto sobre las pruebas de laboratorio

Acoramidis puede disminuir las concentraciones séricas de tiroxina libre sin un cambio concomitante en la hormona estimulante del tiroides (TSH). No se han observado hallazgos clínicos correspondientes que sean compatibles con disfunción tiroidea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de acoramidis en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad a una dosis que también causó toxicidad materna (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar acoramidis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si acoramidis o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños (ver sección 5.3). Acoramidis está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos humanos sobre la fertilidad. No se ha observado deterioro de la fertilidad en estudios preclínicos en exposiciones supra terapéuticas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BEYONTTRA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En base a los datos del estudio clínico, las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron diarrea (11.6%) y gota (11.2%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad reflejan la exposición de 421 participantes con ATTR-CM a acoramidis 712 mg (dos comprimidos de 356 mg) administrados por vía oral dos veces al día en un estudio pivotal de Fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración fija de tratamiento de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR-CM.

Las siguientes reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los datos clínicos acumulados de los participantes con ATTR-CM.

Tabla 1: Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Gota

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La mayoría de los episodios de diarrea y gota se clasificaron como no graves y se resolvieron.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia clínica con sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia cardíaca, otros preparados para terapia cardíaca, código ATC: C01EB25.

Mecanismo de acción

La miocardiopatía amiloide por transtiretina se inicia por la disociación del tetrámero de transtiretina (TTR) en sus monómeros constituyentes. Estos se pliegan de forma incorrecta y se agregan como precursores oligoméricos de amiloide que se depositan en el corazón, donde se organizan en fibrillas de amiloide.

Acoramidis es un estabilizador específico de la TTR. Acoramidis fue diseñado para imitar la variante genética protectora contra la enfermedad (T119M), a través de la formación de enlaces de hidrógeno con los residuos de serina adyacentes dentro de ambos sitios de unión a la tiroxina del tetrámero. Esta interacción mejora la estabilidad del tetrámero, inhibiendo su disociación en monómeros, lo que ralentiza el proceso amiloidogénico que da lugar a la ATTR-CM.

Efectos farmacodinámicos

Se observó una estabilización casi completa de la transtiretina con acoramidis en los genotipos de tipo nativa y en todos los genotipos de variantes amiloidogénicas analizados, incluidos los genotipos más prevalentes V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) y V122I (p.V142I). En el estudio ATTRibute-CM, en los pacientes (con ATTR de tipo nativa y variante) tratados con acoramidis (712 mg dos veces al día), se observó una estabilización casi completa ($\geq 90\%$) de la TTR en la primera evaluación posterior al inicio de la dosis (día 28), mantenida hasta el mes 30. En todas las mediciones posteriores al inicio (desde el día 28 hasta el mes 30), el nivel de TTR fue mayor en el grupo de acoramidis en comparación con placebo (en el mes 30, cambio medio con respecto al valor inicial de 9,1 mg/dl con acoramidis frente a 1,3 mg/dl con placebo).

En el estudio ATTRibute-CM, el aumento de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en el mes 30 favoreció a acoramidis y equivalió a casi la mitad del aumento observado con placebo. Asimismo, se observó un menor aumento de la troponina I con acoramidis frente a placebo.

En ATTRibute-CM, la creatinina en suero media (y la tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]) al inicio fue de 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 60,9 ml/min/1,73 m²) en el grupo de acoramidis y de 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 61,0 ml/min/1,73 m²) en el grupo de placebo. En el día 28, hubo un cambio con respecto al inicio en la creatinina en suero media (TFGe) que fue mayor en el grupo de acoramidis (valores observados en la creatinina en suero día 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, TFGe: 52,4 ml/min/1,73 m²) en comparación con el grupo de placebo (valores observados en la creatinina en suero día 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, TFGe: 60,0 ml/min/1,73 m²). Después del día 28, la creatinina en suero (TFGe) se mantuvo estable en el grupo de acoramidis durante el resto del estudio. Hubo un aumento progresivo de la creatinina en suero y la correspondiente disminución progresiva de la TFGe en el grupo de placebo desde el inicio hasta el mes 30. En el mes 30, la creatinina en suero fue de 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 55,1 ml/min/1,73 m²) y de 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 57,2 ml/min/1,73 m²) con acoramidis y placebo respectivamente. El aumento observado en la creatinina en suero y la

correspondiente disminución de la TFGe observados en los pacientes tratados con acoramidis fueron reversibles en caso de interrupción del tratamiento.

Electrofisiología cardíaca

La dosis máxima de acoramidis, 1 780 mg, estudiada como dosis única en voluntarios adultos sanos, no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la conducción cardíaca o la repolarización (no se observó ningún efecto de la concentración en el QTc). Estas observaciones indican un bajo riesgo de proarritmia.

Eficacia clínica y seguridad

ATTRibute-CM fue un estudio clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 632 participantes con ATTR-CM de tipo nativa o variante (hereditaria o *de novo*) e insuficiencia cardíaca de clase I-III según la NYHA, con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardíaca. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir 712 mg de acoramidis (n = 421) o placebo (n = 211) dos veces al día durante 30 meses. La asignación del tratamiento se estratificó en función de si los participantes tenían ATTR-CM variante (ATTRv-CM) o ATTR-CM de tipo nativa (ATTRwt-CM) y la gravedad inicial de la enfermedad, es decir, el nivel de NT-proBNP y la función renal definida por la TFGe. Se excluyeron de la participación en el estudio los pacientes con TFGe < 15 ml/min/1,73 m².

Tabla 2: Datos demográficos y características basales (población mITT¹)

Característica	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Edad: años		
Media (desviación estándar)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sexo: número (%)		
Hombres	374 (91,4)	181 (89,6)
Mujeres	35 (8,6)	21 (10,4)
Genotipo de la TTR ² : número (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Clase NYHA: número (%)		
Clase I de la NYHA	51 (12,5)	17 (8,4)
Clase II de la NYHA	288 (70,4)	156 (77,2)
Clase III de la NYHA	70 (17,1)	29 (14,4)
TFGe ² (ml/min/1,73 m ²): número (%)		
TFGe ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
TFGe < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml): número (%)		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
Estadio NAC de la ATTR ³ : número (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Antecedentes de marcapasos permanente: número (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Antecedentes de fibrilación auricular: número (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Abreviaturas: ATTRv = amiloidosis por transtiretina variante, ATTRwt = amiloidosis por transtiretina de tipo nativa, NAC = Centro Nacional de Amiloidosis (Londres, Reino Unido), NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York, TFGe = tasa de filtración glomerular estimada, NT-proBNP = prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, TTR = transtiretina

¹ mITT = intención de tratar modificada (TFGe inicial ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Factores de estratificación.

³ NAC estadio I (NT-proBNP \leq 3 000 pg/ml y TFGe \geq 45 ml/min/1,73 m²), estadio II (NT-proBNP \leq 3 000 pg/ml y TFGe $<$ 45 ml/min/1,73 m² o NT-proBNP $>$ 3 000 pg/ml y TFGe \geq 45 ml/min/1,73 m²), estadio III (NT-proBNP $>$ 3 000 pg/ml y TFGe $<$ 45 ml/min/1,73 m²).

Se permitió a los participantes iniciar el tratamiento abierto con tafamidis si se prescribía como medicamento concomitante después de 12 meses en el estudio. Un total de 107 participantes recibieron tafamidis, 61 (14,9 %) en el grupo de acoramidis y 46 (22,8 %) en el grupo de placebo.

El objetivo principal del estudio era establecer la superioridad de acoramidis frente a placebo en una variable jerárquica que incluía la mortalidad por cualquier causa (ACM) y la frecuencia acumulada de hospitalizaciones por causas cardiovasculares (CVH). Los objetivos secundarios incluían la evaluación de la ACM, la CVH, la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos, la puntuación resumida general del cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ) (un instrumento para medir la calidad de vida), el nivel sérico de TTR y la NT-proBNP. Los análisis principales de eficacia se llevaron a cabo en los 611 participantes de la población por intención de tratar modificada (mITT) sin ningún ajuste para la introducción de tafamidis abierto.

Análisis de eficacia

El análisis de eficacia aplicó la prueba estratificada de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) jerárquicamente a la ACM y las CVH durante el estudio de 30 meses. El método comparó a cada participante con el resto de los participantes dentro de cada estrato por pares. En este enfoque jerárquico, primero se comparaba la ACM entre los participantes de cada par y, a continuación, las CVH solo si la comparación de la ACM resultaba en un empate. El resultado de este análisis fue estadísticamente significativo (tabla 3).

Se notificó mortalidad por cualquier causa en el 19,3 % y el 25,7 % de los participantes de los grupos de acoramidis y placebo, respectivamente. La mayoría (79 %) de las muertes fueron por causas cardiovasculares (CV), y acoramidis demostró una reducción del riesgo relativo del 30 % en la mortalidad de origen CV en comparación con placebo. Se notificó mortalidad relacionada con enfermedades CV en el 14,9 % y el 21,3 % de los participantes en los grupos de acoramidis y placebo, respectivamente; *hazard ratio*: 0,709 (IC del 95 %: 0,476; 1,054; $p = 0,0889$, modelo de riesgos proporcionales de Cox).

Un análisis de regresión de Cox indicó una disminución del riesgo del 35,5 % en el objetivo compuesto de ACM o primera hospitalización por causas CV (*hazard ratio*: 0,645 [IC del 95 %: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). La separación en las curvas de Kaplan-Meier se observó en el mes 3 y divergió constantemente hasta el mes 30 (figura 1).

Los resultados de eficacia sobre la ACM y las CVH demostrados en la población mITT también se observaron en la población ITT (todos los sujetos aleatorizados independientemente de la TFGe inicial).

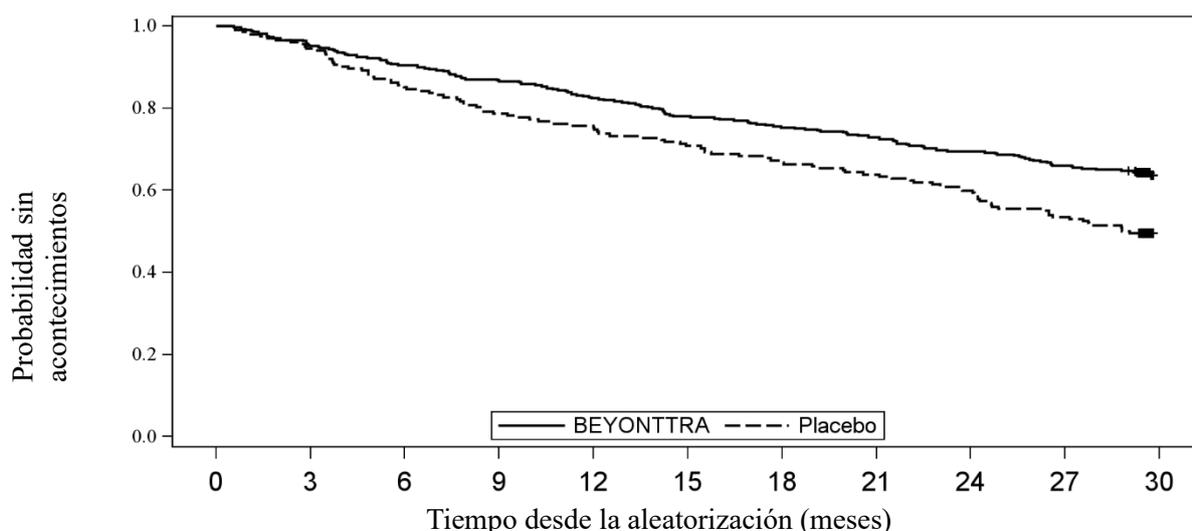
Tabla 3: Resultados de eficacia en los análisis de Finkelstein-Schoenfeld, la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por causas cardiovasculares en el mes 30 en ATTRIBUTE-CM (población mITT)

Parámetro	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Combinación de ACM y frecuencia acumulada de las CVH Cociente de victorias (IC del 95 %) Valor de p F-S ¹	1,464 (1,067; 2,009) p = 0,0182	
Número (%) de participantes vivos en el mes 30 ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Número (%) de participantes con CVH Número total de acontecimientos de CVH Frecuencia de CVH al año por participante (media) ³ Cociente de riesgo relativo ⁴ Valor de p	109 (26,7 %) 182 0,29	86 (42,6 %) 170 0,55
	0,496 p < 0,0001	

Abreviaturas: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = mortalidad por cualquier causa; CVH = hospitalizaciones por causas cardiovasculares; mITT = intención de tratar modificada; IC = intervalo de confianza

- ¹ El método F-S compara cada par de participantes dentro de cada estrato de manera jerárquica, comenzando con la ACM. Si los pares están empatados con la ACM, se les evalúa posteriormente con las CVH.
- ² El trasplante cardíaco y la implantación de un dispositivo de asistencia mecánica cardíaca se consideran indicadores de la proximidad de la etapa terminal. Como tales, estos acontecimientos son tratados como equivalentes a muertes en el análisis. Por lo tanto, dichos participantes no se incluyen en el recuento del «Número de participantes vivos en el mes 30», incluso si dichos participantes están vivos según la evaluación de seguimiento del estado vital de 30 meses. Se conocía el estado vital de todos los participantes al mes 30.
- ³ La CVH por año para cada participante se calcula como (número total de CVH observadas)/(duración del seguimiento en años) e incluye los acontecimientos de interés clínico (AIC). Los AIC se definen como visitas médicas (p. ej., servicio de urgencias, clínica de urgencias, clínica de día) de < 24 horas para terapia diurética intravenosa para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada.
- ⁴ A partir del modelo de regresión binomial negativa.

Figura 1: Tiempo hasta mortalidad por cualquier causa o primera hospitalización por causas cardiovasculares



Sujetos en riesgo (acontecimientos acumulados)

BEYONTTTRA	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)

Test de la marcha de 6 minutos (6MWT) y KCCQ

El efecto del tratamiento con acoramidis sobre la capacidad funcional y el estado de salud se evaluó mediante el 6MWT y la puntuación resumida general del KCCQ (KCCQ-OS); compuesto por los dominios de limitación física, síntomas, limitación social y calidad de vida), respectivamente (tabla 4). Se observó un efecto del tratamiento favorable a acoramidis por primera vez para 6MWT y KCCQ-OS en el mes 18 y el mes 3 respectivamente, y se mantuvo hasta el mes 30.

Tabla 4: puntuaciones de 6MWT y KCCQ-OS

Variables*	Media basal (DE)		Cambio desde el inicio hasta el mes 30, media de MC (EE)		Diferencia entre tratamiento y placebo, media de MC (IC del 96 %)	Valor de p
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWT (metros)	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

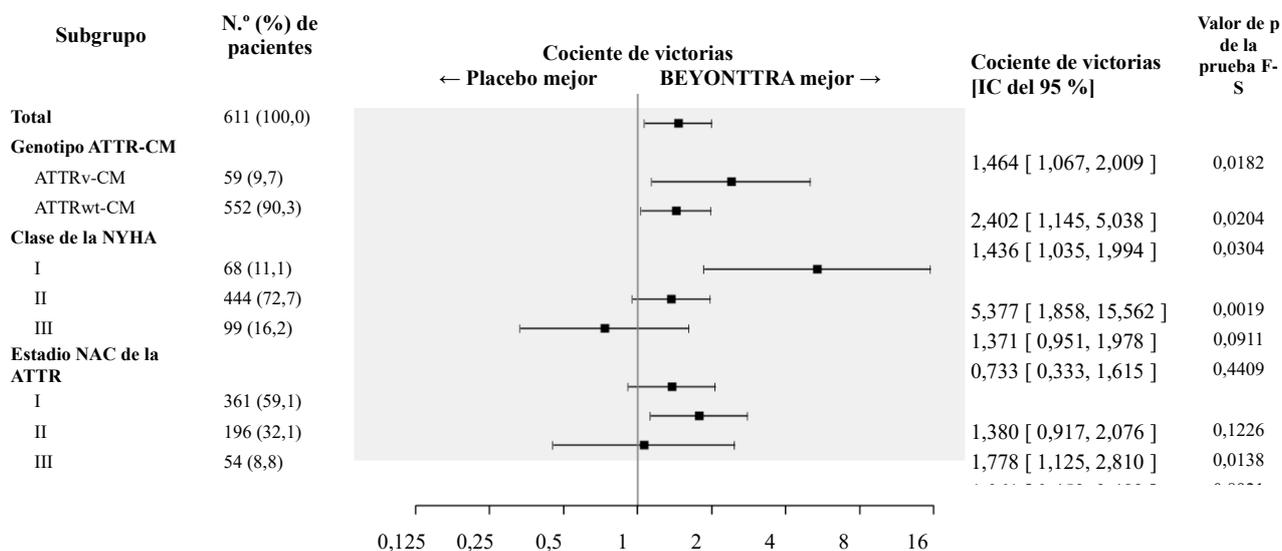
Abreviaturas: PM6M = prueba de marcha de 6 minutos; IC = intervalo de confianza; KCCQ-OS = puntuación resumida general del cuestionario de miocardiopatía de Kansas City, MC = mínimos cuadrados, DE = desviación estándar, EE = error estándar

* Los valores más altos indican un mejor estado de salud.

Análisis de subgrupos

Los resultados de la prueba F S aplicada a la ACM y las CVH (complementados por el cociente de victorias) favorecieron sistemáticamente a acoramidis frente al placebo en los subgrupos del parámetro de estratificación (tipo nativa o variante), las clases de la NYHA y el estadio del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido (NAC) de la ATTR (figura 2).

Figura 2: Combinación jerárquica de la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por causas cardiovasculares, resultados de la prueba F-S y el cociente de victorias total y por subgrupo (población mITT)¹



Abreviaturas: ACM = mortalidad por cualquier causa; ATTRwt-CM = ATTR-CM de tipo nativa; ATTRv-CM = ATTR-CM variante; CVH = hospitalizaciones por causas cardiovasculares; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = Centro Nacional de Amiloidosis (Londres, Reino Unido); NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York; NAC estadio I (NT-proBNP \leq 3 000 pg/ml y TFGe \geq 45 ml/min/1,73 m²), estadio II (NT-proBNP \leq 3 000 pg/ml y TFGe $<$ 45 ml/min/1,73 m² o NT proBNP $>$ 3 000 pg/ml y TFGe \geq 45 ml/min/1,73 m²), estadio III (NT-proBNP $>$ 3 000 pg/ml y TFGe $<$ 45 ml/min/1,73 m²)

¹ El cociente de victorias es el número de pares con «ganancias» de los participantes tratados con acoramidis dividido por el número de pares con «ganancias» de los participantes tratados con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BEYONTTRA en todos los grupos de la población pediátrica en ATTR-CM (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El aumento de los parámetros de exposición (área bajo la curva [AUC] y concentración máxima [C_{máx}]) fue menos que proporcional a la dosis en comparación con la dosis única (hasta 1 780 mg) o múltiple (hasta 712 mg) dos veces al día.

Después de la administración oral, acoramidis se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima de acoramidis inalterado generalmente se alcanza dentro del plazo de 1 hora. Se observaron aumentos en la concentración plasmática con dosis de acoramidis de entre 44,5 mg una vez al día y 712 mg una vez al día. Las exposiciones plasmáticas parecieron saturarse a dosis de acoramidis de entre 712 mg y 1 068 mg. Se alcanza el estado estacionario tras 10 días de administración de 712 mg dos veces al día, y las dosis repetidas resultan en una acumulación menor (aproximadamente de 1,3 a 1,6 veces) de acoramidis.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; sin embargo, al menos el 75-80 % de la dosis única de 712 mg administrada por vía oral se absorbe según un estudio ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en humanos.

El grado total de absorción de acoramidis no está influido por la ingesta de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado estacionario de 712 mg de acoramidis administrados dos veces al día es de 654 litros. La unión *in vitro* de acoramidis a las proteínas plasmáticas es del 96,4 %. Acoramidis se une principalmente a la TTR.

Biotransformación

El metabolismo de acoramidis se caracterizó tras la administración de una dosis oral única de [¹⁴C]-acoramidis a voluntarios adultos sanos. Acoramidis se metaboliza predominantemente por glucuronidación, siendo acoramidis-β-D-glucurónido (acoramidis-AG) el metabolito predominante (7,6 % de la radiactividad total circulante). Acoramidis-AG es aproximadamente 3 veces menos activo farmacológicamente que acoramidis, tiene un bajo potencial de unión covalente y no contribuye significativamente a la actividad farmacológica.

Eliminación y excreción

La semivida terminal de acoramidis es de aproximadamente 27 horas después de una dosis única. En estado estacionario, el aclaramiento oral aparente de acoramidis es de 15,6 l/h.

Después de la administración de una dosis oral única de [¹⁴C]-acoramidis a voluntarios adultos sanos, aproximadamente el 34 % de la radiactividad de la dosis se recuperó en las heces (siendo acoramidis el componente principal) y aproximadamente el 68 %, en la orina. El porcentaje de acoramidis inalterado en la orina fue < 10 %.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acoramidis en función de la edad (18,0-89,3 años), la raza/etnia (incluidos japoneses y no japoneses), el sexo o la insuficiencia renal (TFGe 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

En base al modelo de farmacocinética poblacional, el AUC de acoramidis en estado estacionario fue un 37 % mayor en los sujetos sanos que en la población de pacientes. Además, en relación con los sujetos blancos, el AUC en estado estacionario fue un 23 % mayor en los sujetos de raza negra y un 38 % mayor en los sujetos no blancos y no negros. Estos efectos se encuentran dentro del rango de variabilidad interindividual (CV = 38 %). El modelo también predijo la ausencia de diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acoramidis debidas al peso corporal, dentro del rango de pesos corporales de 50,9 a 133 kg.

No se llevó a cabo un estudio específico de insuficiencia renal dado que acoramidis no se elimina sustancialmente por vía renal. Sin embargo, a pesar de que el metabolito principal (acoramidis-AG) no tiene una contribución clínicamente relevante a la actividad farmacológica en la población estudiada, los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) son limitados y no existen datos para pacientes en diálisis. La eliminación del metabolito acoramidis-AG podría verse afectada por la insuficiencia renal grave, lo que podría resultar en una mayor exposición sistémica de acoramidis-AG. Aunque no se espera que este posible aumento en la exposición de acoramidis-AG tenga una contribución clínicamente significativa en la actividad farmacológica, acoramidis debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Acoramidis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad,

potencial carcinogénico y toxicología para la reproducción y el desarrollo (fertilidad y desarrollo embriofetal).

En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas con acoramidis, se observó una disminución de la supervivencia de las crías, una reducción del peso de las crías y déficits de aprendizaje tras la administración de dosis maternas durante el embarazo y la lactancia con acoramidis a 1 000 mg/kg/día. También se observó toxicidad materna grave, incluyendo mortalidad y pérdida de peso durante el período de organogénesis con esta dosis. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en el estudio de toxicidad del desarrollo prenatal y postnatal en ratas se estableció a la dosis probada de 350 mg/kg/día de acoramidis (los valores de la AUC fueron aproximadamente 21 veces superiores a la exposición humana a la dosis clínica de acoramidis).

No se realizaron estudios de transferencia placentaria y excreción en la leche en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Sílice coloidal hidratada (E 551)
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento

Copolímero de injerto de macrogol de alcohol polivinílico (E 1209)
Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)
Glicerilo monocaprilocaprato de tipo I (E 471)
Alcohol polivinílico (E 1203)

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E 172)
Propilenglicol (E 1520)
Hipromelosa 2910 (E 464)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres: blísteres termoformados de doble cavidad de PVC/PCTFE sellados con una lámina de aluminio.

Tamaños del envase: 120 comprimidos en 6 tiras de blíster con 10 cavidades cada una (2 comprimidos por cavidad)

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1906/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

Blíster / comprimidos recubiertos con película

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEYONTTRA 356 mg comprimidos recubiertos con película
acoramidis

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene hidrocloreuro de acoramidis equivalente a 356 mg de acoramidis.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

120 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

El comprimido recubierto con película debe tragarse entero.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1906/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEYONTTRA 356 mg comprimidos recubiertos con película
acoramidis

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BridgeBio (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

BEYONTTRA 356 mg comprimidos recubiertos con película acoramidis

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es BEYONTTRA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar BEYONTTRA
3. Cómo tomar BEYONTTRA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BEYONTTRA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BEYONTTRA y para qué se utiliza

BEYONTTRA contiene el principio activo acoramidis (como hidrocloreuro).

Se utiliza para tratar a adultos que padecen una miocardiopatía (una enfermedad que afecta al músculo del corazón) provocada por la amiloidosis por transtiretina transtiretina (ATTR-CM, por sus siglas en inglés).

En las personas con amiloidosis por transtiretina, transtiretina una proteína llamada transtiretina (TTR) no funciona correctamente, haciendo que se descomponga y forme una acumulación de fibras llamadas amiloides. Cuando los amiloides se acumulan en el corazón, el músculo del corazón se endurece y el corazón deja de funcionar correctamente. BEYONTTRA estabiliza la TTR, lo que puede impedir que se descomponga y forme amiloides. Esto ayuda a las personas a las que la miocardiopatía amiloide por transtiretina ha afectado al corazón.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar BEYONTTRA

No tome BEYONTTRA

Si es alérgico a acoramidis o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar BEYONTTRA, sobre todo si tiene problemas hepáticos o problemas renales graves.

Al iniciar el tratamiento puede experimentar cambios en los análisis de sangre de la función renal, aunque estos cambios no deberían afectar negativamente a sus riñones.

Niños y adolescentes

BEYONTTRA no se utiliza en niños y adolescentes. Su uso no se ha estudiado en esta población.

Otros medicamentos y BEYONTTRA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

BEYONTTRA puede alterar los análisis de sangre de la tiroides, aunque estos cambios no deberían afectar negativamente a su función tiroidea.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que se desconoce si BEYONTTRA puede dañar al feto.

Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Si está dando el pecho o tiene intención de darlo, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No hay datos relativos al uso de BEYONTTRA en mujeres embarazadas.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de BEYONTTRA sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar BEYONTTRA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de dos comprimidos recubiertos con película (712 mg) tomados por vía oral dos veces al día. La dosis diaria total es de 1 424 mg de acoramidis.

Los comprimidos de BEYONTTRA se deben tragar enteros. Se pueden tomar con agua y con o sin alimentos.

Si toma más BEYONTTRA del que debe

No tome más comprimidos de los que le indicó su médico. Póngase en contacto con su médico si cree que ha tomado más comprimidos de los indicados.

Si olvidó tomar BEYONTTRA

Si se olvidó tomar los comprimidos, tómelos a la siguiente hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con BEYONTTRA

No deje de tomar BEYONTTRA sin antes consultar con su médico. Si deja de tomar BEYONTTRA, su enfermedad puede progresar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los posibles efectos adversos son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea
- Inflamación dolorosa en las articulaciones (gota)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BEYONTTRA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BEYONTTRA

- El principio activo es acoramidis (como hidrocloreto). Cada comprimido contiene hidrocloreto de acoramidis equivalente a 356 mg de acoramidis.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina (E 460), croscarmelosa sódica (E 468), sílice coloidal hidratada (E 551), estearato de magnesio (E 470b), copolímero de injerto de macrogol de alcohol polivinílico (E 1209), talco (E 553b), dióxido de titanio (E 171), glicerilo monocaprilcaprato tipo I (E 471), alcohol polivinílico (E 1203), óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol (E 1520), hipromelosa 2910 (E 464).
- Ver la sección 2 para información adicional sobre el sodio

Aspecto del producto y contenido del envase

BEYONTTRA 356 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película ovalados de color blanco de aproximadamente 15 mm × 7,5 mm con el logotipo de la empresa BridgeBio seguido de «ACOR» en tinta negra impreso en una cara.

BEYONTTRA está disponible en blísteres de doble cavidad de PVC/PCTFE sellados con una lámina de aluminio en un envase que contiene 120 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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: +31-23 – 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

Slovenija

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.