

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEYONTTRA 356 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'acoramidis équivalent à 356 mg d'acoramidis.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés blancs, ovales d'environ 15 mm × 7,5 mm portant l'inscription « BEYONTTRA » imprimée à l'encre noire sur un côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BEYONTTRA est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez des patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM).

Posologie

La dose recommandée d'acoramidis est de 712 mg (deux comprimés de 356 mg) par voie orale, deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 1 424 mg.

Il n'y a pas de données d'efficacité chez les patients de classe IV de la « New York Heart Association » (NYHA) (voir rubrique 5.1).

Dose oubliée

Les patients ne doivent pas doubler les doses pour compenser les doses oubliées. Les doses suivantes doivent être administrées comme normalement.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (≥ 65 ans, voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

En raison de la faible clairance rénale de l'acoramidis, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont limitées (voir les rubriques 4.4 et 5.2) et il n'y a pas de données pour les patients sous dialyse. Par conséquent, l'acoramidis doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique

L'acoramidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de l'acoramidis n'est pas pertinente dans la population pédiatrique dans l'indication « traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire avec cardiomyopathie ».

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers. BEYONTTRA peut être pris avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

L'acoramidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont limitées (voir les rubriques 4.2 et 5.2) et il n'existe pas de données concernant les patients sous dialyse. Par conséquent, l'acoramidis doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Paramètres hémodynamiques rénaux

Au cours du premier mois du traitement, les patients traités par l'acoramidis ont présenté une diminution initiale du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et une augmentation correspondante de la créatinine sérique mesurée (voir rubrique 5.1).

Cette modification du DFGe et de la créatinine sérique a été non évolutive, réversible chez les patients dont le traitement a été interrompu, et n'a pas été associée à des lésions rénales, ce qui concorde avec un effet hémodynamique rénal.

Informations sur les excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet de l'acoramidis sur d'autres médicaments

Systèmes de transporteurs

D'après une étude clinique menée chez des volontaires adultes sains, l'inhibition des transporteurs d'anions organiques (OAT)-1 et -3 ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les substrats de l'OAT-1 et de l'OAT-3 (par exemple : anti-inflammatoires non stéroïdiens, bumétanide, furosémide, lamivudine, méthotrexate, oseltamivir, ténofovir, ganciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).

D'après une étude *in vitro*, aucune interaction médicamenteuse avec les substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) administrés en concomitance n'est attendue aux concentrations cliniquement pertinentes.

D'après des études *in vitro*, il est peu probable que l'acoramidis provoque des interactions cliniquement pertinentes dépendantes de l'uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronosyl transférase ou du cytochrome P450. Cependant, il a été démontré que l'acoramidis est un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9 *in vitro*. Aucune étude *in vivo* n'a été menée. Par conséquent, les substrats associés au CYP2C8 et au CYP2C9 ayant une marge thérapeutique étroite doivent être utilisés avec prudence.

Effet des autres médicaments sur l'acoramidis

Diurétiques

D'après une analyse pharmacocinétique (PK) de population, l'administration concomitante de diurétiques chez les patients n'affecte pas les concentrations plasmatiques d'acoramidis à l'état d'équilibre.

Inhibiteurs de la BCRP

L'acoramidis est un substrat de la protéine BCRP. D'après une étude *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente avec les inhibiteurs de la BCRP n'est attendue.

Antiacides

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse *in vivo* avec des antiacides n'a été conduite. Par conséquent, l'effet des antiacides sur la pharmacocinétique de l'acoramidis n'est pas connu. Bien que l'acoramidis présente une solubilité fortement dépendante du pH dans le milieu physiologique, aucune différence n'a été observée dans l'exposition systémique à l'acoramidis ou sur le marqueur pharmacodynamique (stabilisation de la TTR) entre les patients prenant des antiacides et ceux n'en prenant pas, lors de l'étude de phase 3.

Effet sur les analyses biologiques

L'acoramidis peut diminuer les concentrations sériques de la thyroxine libre sans modification de l'hormone thyroïdienne (TSH). Aucun résultat clinique correspondant à un dysfonctionnement thyroïdien n'a été observé.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acoramidis chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement embryonnaire à une dose qui a également provoqué une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). L'acoramidis n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'acoramidis ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). L'acoramidis ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible. Aucune altération de la fertilité n'a été observée dans les études non cliniques à des expositions supratherapeutiques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BEYONTTRA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Sur la base de l'étude clinique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (11,6 %) et la goutte (11,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données de sécurité reposent sur l'exposition de 421 patients atteints d'ATTR-CM à 712 mg d'acoramidis (sous forme de deux comprimés de 356 mg) administrés par voie orale deux fois par jour dans une étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de traitement fixe de 30 mois chez des patients diagnostiqués avec une ATTR-CM.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence, selon la convention standard : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont issus des données cliniques cumulées obtenues chez les patients atteints d'ATTR-CM.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Goutte

Description de certains effets indésirables

La majorité des cas de diarrhée et de goutte étaient non graves et se sont résolus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'expérience clinique concernant le surdosage.

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique d'appoint doit être proposé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments en cardiologie, autres médicaments en cardiologie.

Code ATC : C01EB25.

Mécanisme d'action

L'amylose cardiaque à transthyréine résulte de la dissociation du tétramère de la transthyréine (TTR) en ses monomères constitutifs. Ces derniers ne se replient pas correctement et s'agrègent sous forme de précurseurs amyloïdes oligomériques qui se déposent dans le cœur, où ils s'assemblent pour former des fibrilles amyloïdes.

L'acoramidis est un stabilisateur spécifique de la TTR. L'acoramidis a été conçu pour imiter la mutation génétique protectrice (T119M), en formant des liaisons hydrogène avec des résidus de sérine adjacents dans les deux sites de liaison thyroxine du tétramère. Cette interaction améliore la stabilité du tétramère, en inhibant sa dissociation en monomères, ralentissant ainsi le processus amyloïdogène à l'origine de l'ATTR-CM.

Effets pharmacodynamiques

Une stabilisation quasi-complète de la transthyréine a été observée avec l'acoramidis dans les génotypes de type sauvage et dans tous les génotypes héréditaires amyloïdogènes testés, y compris les génotypes les plus prévalents V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) et V122I (p.V142I). Dans l'étude ATTRibute-CM portant sur des patients (ATTR de types sauvage et héréditaire) traités par acoramidis (712 mg deux fois par jour), une stabilisation quasi complète ($\geq 90\%$) de la TTR a été observée lors de la première évaluation post-dose (jour 28) et maintenue jusqu'au mois 30. Pour toutes les mesures post-inclusion (du jour 28 au mois 30), le taux de TTR était plus élevé dans le groupe acoramidis que dans le groupe placebo (au mois 30, variation moyenne par rapport à l'inclusion : 9,1 mg/dL avec l'acoramidis, contre 1,3 mg/dL avec le placebo).

Dans l'étude ATTRibute-CM, l'augmentation du propeptide natriurétique cérébral N-terminal (NT-proBNP) au mois 30 a favorisé l'acoramidis et correspondait à la moitié environ de l'augmentation observée avec le placebo. Une plus faible augmentation de la troponine I a également été observée avec l'acoramidis par rapport au placebo.

Dans l'étude ATTRibute-CM, la créatinine sérique moyenne (et le DFG estimé) à l'inclusion était de 110,0 $\mu\text{mol/L}$ (DFGe : 60,9 mL/min/1,73 m²) dans le groupe acoramidis et de 109,0 $\mu\text{mol/L}$ (DFGe : 61,0 mL/min/1,73 m²) dans le groupe placebo. Au jour 28, la variation de la créatinine sérique moyenne (et le DFG) par rapport à l'inclusion était plus importante dans le groupe acoramidis (valeurs observées de la créatinine sérique le jour 28 : 129,3 $\mu\text{mol/L}$, DFGe : 52,4 mL/min/1,73 m²) que dans le groupe placebo (valeurs observées de la créatinine sérique le jour 28 : 110,6 $\mu\text{mol/L}$, DFGe : 60,0 mL/min/1,73 m²). Après le jour 28, la créatinine sérique (et le DFG) est restée stable dans le groupe acoramidis pendant le reste de l'étude. Une augmentation progressive de la créatinine sérique et une diminution progressive correspondante du DFG ont été observées dans le groupe placebo entre l'inclusion et le mois 30. Au mois 30, la créatinine sérique était de 123,4 $\mu\text{mol/L}$ (DFGe : 55,1 mL/min/1,73 m²) et de 117,2 $\mu\text{mol/L}$ (DFGe : 57,2 mL/min/1,73 m²) pour l'acoramidis.

et le placebo, respectivement. L'augmentation observée de la créatinine sérique et la diminution correspondante du DFG_e observées chez les patients traités par acoramidis étaient réversibles en cas d'interruption du traitement.

Électrophysiologie cardiaque

La dose maximale d'acoramidis, 1 780 mg, étudiée en dose unique chez des volontaires adultes sains, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la conduction cardiaque ou la repolarisation (aucun effet concentration-QTc n'a été observé). Ces observations indiquent un faible risque de pro-arythmie.

Efficacité clinique

L'étude ATTRIBUTE-CM était une étude clinique multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo menée auprès de 632 participants atteints d'ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire et présentant une insuffisance cardiaque de classe I-III de la NYHA, avec présence actuelle ou antérieure de symptômes de l'insuffisance cardiaque. Les participants ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir 712 mg d'acoramidis (n = 421) ou un placebo correspondant (n = 211) deux fois par jour pendant 30 mois. L'attribution du traitement a été stratifiée selon que les participants présentaient une ATTR-CM héréditaire (ATTRv-CM) ou une ATTR-CM de type sauvage (ATTRwt-CM) et selon la sévérité de la maladie à l'inclusion, c'est-à-dire le taux de NT-proBNP et la fonction rénale telle que définie par le DFG_e. Les patients dont le DFG_e était < 15 mL/min/1,73 m² ont été exclus de la participation à l'étude.

Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion (population mITT¹)

Caractéristique	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Âge — années		
Moyenne (écart-type)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sexe — nombre (%)		
Masculin	374 (91,4)	181 (89,6)
Féminin	35 (8,6)	21 (10,4)
Génotype de la TTR ² — nombre (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Classe NYHA — nombre (%)		
Classe I NYHA	51 (12,5)	17 (8,4)
Classe II NYHA	288 (70,4)	156 (77,2)
Classe III NYHA	70 (17,1)	29 (14,4)
DFG _e ² (mL/min/1,73 m ²) – nombre (%)		
DFG _e ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
DFG _e < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/mL) – nombre (%)		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
Stade de l'ATTR selon le NAC ³ — nombre (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Antécédents de stimulateur cardiaque permanent – nombre (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Antécédents de fibrillation auriculaire – nombre (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Abréviations : ATTRv = amylose à transthyrétine héréditaire, ATTRwt = amylose à transthyrétine de type sauvage, NAC = National Amyloidosis Center (Londres, Royaume-Uni), NYHA = New York Heart Association, DFG_e = débit de filtration glomérulaire estimé, NT-proBNP = propeptide natriurétique cérébral N-terminal, TTR = transthyrétine

¹ mITT = intention de traiter modifiée (DFGe initial ≥ 30 mL/min/1,73 m²).

² Facteurs de stratification.

³ Stade I du NAC (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL et DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stade II du NAC (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL et DFGe < 45 mL/min/1,73 m² ou NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL et DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stade III du NAC (NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL et DFGe < 45 mL/min/1,73 m²).

Les participants étaient autorisés à commencer un traitement par tafamidis en ouvert s'il était prescrit en concomitance après 12 mois de participation à l'étude. Au total, 107 participants ont reçu du tafamidis, 61 (14,9 %) dans le groupe acoramidis et 46 (22,8 %) dans le groupe placebo.

L'objectif principal de l'étude était d'établir la supériorité de l'acoramidis par rapport au placebo sur la base d'un critère d'évaluation hiérarchique qui incluait la mortalité toutes causes confondues et la fréquence cumulative des hospitalisations d'origine cardiovasculaire. Les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation de la mortalité toutes causes confondues, des hospitalisations d'origine cardiovasculaire, du score au test de marche de 6 minutes (6MWD), du score résumé global au questionnaire KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* ; mesure de la qualité de vie), du taux sérique de TTR et du taux de NT-proBNP. Les principales analyses d'efficacité ont été réalisées chez les 611 participants de la population en intention de traiter modifiée (mITT) sans ajustement pour tenir compte de l'initiation du tafamidis en ouvert.

Analyse d'efficacité

L'analyse d'efficacité a appliqué le test stratifié de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de manière hiérarchisée à la mortalité toutes causes confondues et aux hospitalisations d'origine cardiovasculaire au cours de l'étude de 30 mois. La méthode a comparé chaque patient à tous les autres patients de chaque strate à l'aide d'une technique de comparaison par paire. Dans cette approche hiérarchisée, les participants de chaque paire ont d'abord été comparés au niveau de la mortalité toutes causes confondues, puis au niveau des hospitalisations d'origine cardiovasculaire uniquement si la comparaison au niveau de la mortalité toutes causes confondues aboutissait à une égalité. Le résultat de cette analyse était statistiquement significatif (tableau 3).

Une mortalité toutes causes confondues a été rapportée chez 19,3 % et 25,7 % des participants des groupes acoramidis et placebo, respectivement. La majorité (79 %) des décès étaient d'origine cardiovasculaire, l'acoramidis démontrant une réduction relative du risque de mortalité cardiovasculaire de 30 % par rapport au placebo. Une mortalité cardiovasculaire a été signalée chez 14,9 % et 21,3 % des participants des groupes acoramidis et placebo, respectivement ; hazard ratio : 0,709 (IC à 95 % : 0,476 ; 1,054, $p = 0,0889$, modèle à risques proportionnels de Cox).

Une analyse de régression de Cox a indiqué une diminution de 35,5 % du critère composite de la mortalité toutes causes confondues ou de la première hospitalisation d'origine cardiovasculaire (hazard ratio : 0,645 [IC à 95 % : 0,500 ; 0,832 ; $p = 0,0008$]). Une séparation des courbes de Kaplan-Meier a été observée au mois 3, suivie par une divergence constante jusqu'au mois 30 (figure 1).

Les résultats d'efficacité concernant les composantes de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire démontrés dans la population mITT ont également été observés dans la population ITT (tous les sujets randomisés, indépendamment du DFGe à l'inclusion).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'analyse de Finkelstein-Schoenfeld, mortalité toutes causes confondues et hospitalisations d'origine cardiovasculaire au mois 30 dans l'étude ATTRIBUTE-CM (population mITT)

Paramètre	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Combinaison de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence cumulative des hospitalisations d'origine cardiovasculaire Taux de succès (IC à 95 %) Valeur p du test F-S ¹	1,464 (1,067 ; 2,009) p = 0,0182	
Nombre (%) de participants en vie au mois 30 ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Nombre (%) de participants avec hospitalisations d'origine cardiovasculaire	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Nombre total d'événements hospitalisation d'origine cardiovasculaire	182	170
Fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire par an et par participant (moyenne) ³	0,29	0,55
Ratio de risque relatif ⁴	0,496	
Valeur p	p < 0,0001	

Abréviations : F-S = Finkelstein-Schoenfeld ; mITT = intention de traiter modifiée ; IC = intervalle de confiance

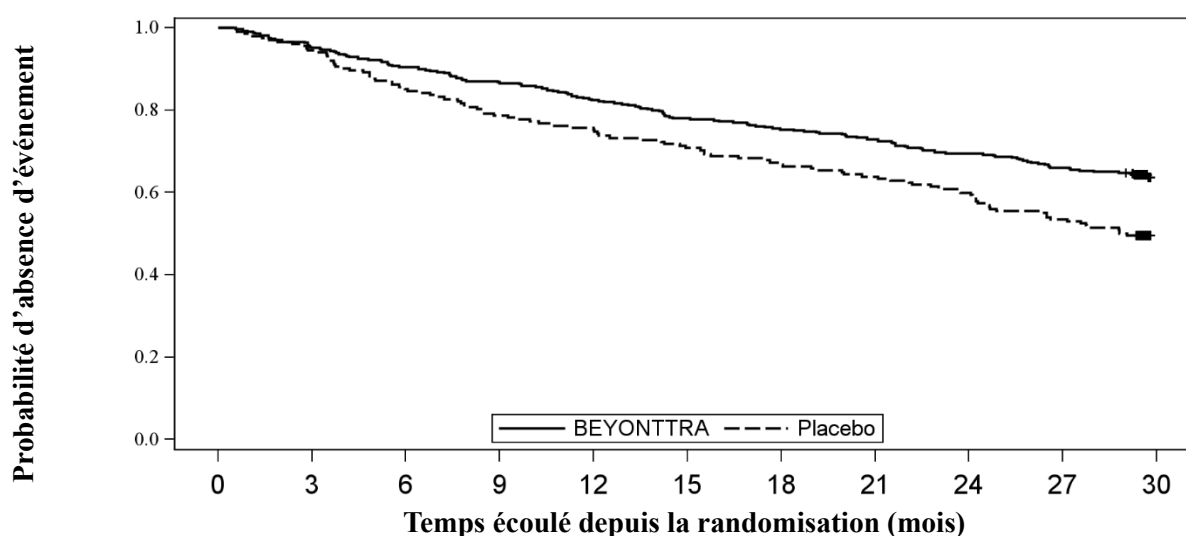
¹ La méthode F-S compare chaque paire de participants dans chaque strate de manière hiérarchique, en commençant par la composante de la mortalité toutes causes confondues. En cas d'égalité pour la mortalité toutes causes confondues, les hospitalisations d'origine cardiovasculaire sont ensuite évaluées.

² La transplantation cardiaque et l'implantation d'un dispositif d'assistance mécanique cardiaque sont considérées comme des indicateurs de stade terminal imminent. Ces événements sont donc traités dans l'analyse comme équivalents à des décès. Par conséquent, ces participants ne sont pas inclus dans le décompte du « Nombre de participants en vie au mois 30 », même s'ils sont en vie d'après l'évaluation de suivi du statut vital au mois 30. Le statut vital au mois 30 était connu pour tous les participants.

³ Le nombre d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire par an pour chaque participant est calculé comme suit : (nombre total d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire observés pour le participant) / (durée du suivi en années) et comprend les événements d'intérêt clinique (EOCI). Les EOCl sont définis comme les visites médicales (par exemple : en services d'urgences, en service hospitalier, clinique de soins d'urgence, clinique de jour) de < 24 heures pour un traitement diurétique intraveineux pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque décompensée.

⁴ À partir d'un modèle de régression binomial négatif.

Figure 1 : Délai avant la mortalité toutes causes confondues ou la première hospitalisation d'origine cardiovasculaire



Sujets restant à risque (événements cumulatifs)

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)

Test de marche de 6 minutes (6MWD) et KCCQ

L'effet du traitement par acoramidis sur la capacité fonctionnelle et l'état de santé a été évalué à l'aide du test 6MWD et du score résumé global du questionnaire KCCQ (KCCQ-OS ; composé des domaines de la limitation physique, des symptômes, de la limitation sociale et de la qualité de vie), respectivement (tableau 4). Un effet du traitement en faveur de l'acoramidis a été observé pour la première fois pour les scores 6MWD et KCCQ-OS au mois 18 et au mois 3, respectivement, et s'est maintenu jusqu'au mois 30.

Tableau 4 : Scores 6MWD et KCCQ-OS

Critères d'évaluation*	Moyenne à l'inclusion (ÉT)		Variation entre l'inclusion et le mois 30, moyenne des MC (ET)		Différence de traitement par rapport au placebo, moyenne des MC (IC à 96 %)	Valeur p
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (mètres)	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

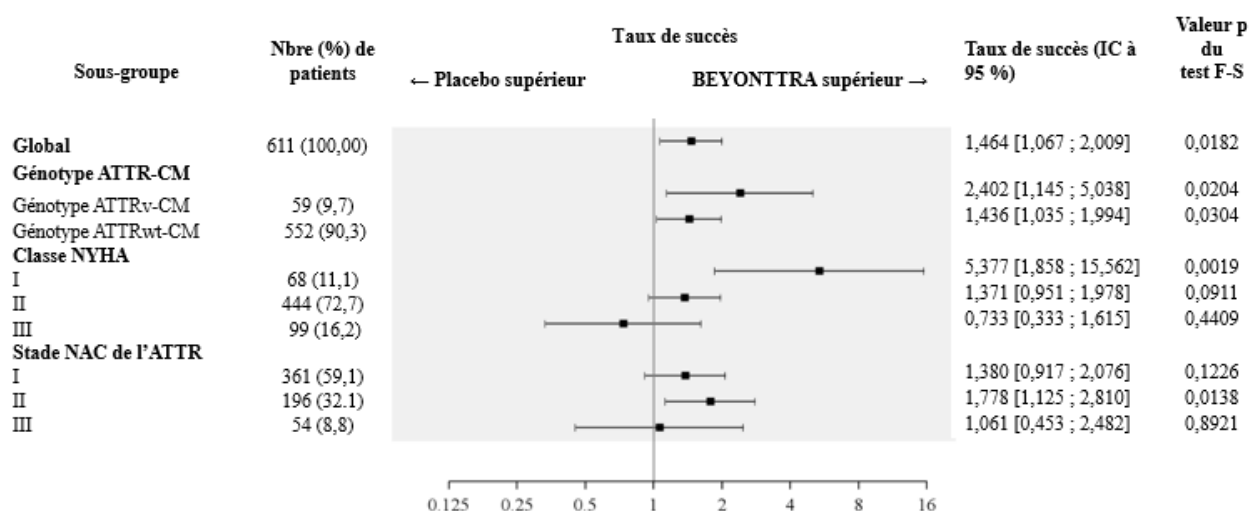
Abréviations : 6MWD = test de marche de 6 minutes ; IC = intervalle de confiance ; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary score (score résumé global du KCCQ), MC = moindres carrés, ÉT = écart-type, ET = erreur-type

* Des valeurs plus élevées indiquent un meilleur état de santé.

Analyse de sous-groupes

Les résultats du test F-S appliqué aux composantes de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire (complété par le taux de succès) ont constamment favorisé l'acoramidis par rapport au placebo au travers des sous-groupes : paramètres de stratification (type sauvage ou héréditaire), classe de la NYHA et stade du NAC (*National Amyloidosis Center*) (figure 2).

Figure 2 : Combinaison hiérarchisée de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations d'origine cardiovasculaire, résultats du test de Finkelstein-Schoenfeld et du taux de succès global et par sous-groupe (population en ITm)¹



Abréviations : ATTRwt-CM = ATTR-CM de type sauvage ; ATTRv-CM = ATTR-CM héréditaire ;

CVH = hospitalisation d'origine cardiovasculaire ; F-S = Finkelstein-Schoenfeld ; NAC = National Amyloidosis Centre (Londres, Royaume-Uni) ; NYHA = New York Heart Association ; Stade I du NAC (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL et DFG ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stade II du NAC (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL et DFG < 45 mL/min/1,73 m² ou NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL et DFG ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stade III du NAC (NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL et DFG < 45 mL/min/1,73 m²)

¹ Le taux de succès correspond au nombre de paires de participants traités avec « succès » par acoramidis divisé par le nombre de paires de participants traités avec « succès » par placebo.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BEYONTTRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'ATTR-CM (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'augmentation des paramètres d'exposition (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps [ASC] et concentration maximale [C_{\max}]) était moins que proportionnelle à la dose pour l'administration d'une dose unique (jusqu'à 1 780 mg) ou de doses multiples (jusqu'à 712 mg) deux fois par jour.

Après l'administration orale, l'acoramidis est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale d'acoramidis sous forme inchangé est généralement atteinte en 1 heure. Des augmentations de la concentration plasmatique ont été observées pour des doses d'acoramidis de 44,5 mg une fois par jour à 712 mg une fois par jour. Les expositions plasmatiques semblaient saturer à des doses d'acoramidis de plus de 712 mg à 1 068 mg. Un état d'équilibre est atteint 10 jours après l'administration de 712 mg deux fois par jour, et des doses répétées entraînent une accumulation mineure (environ 1,3 à 1,6 fois) d'acoramidis.

La biodisponibilité absolue n'est pas connue ; cependant, au moins 75 à 80 % d'une dose unique de 712 mg administrée par voie orale est absorbée sur la base d'une étude humaine ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion).

L'étendue globale de l'absorption de l'acoramidis n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de 712 mg d'acoramidis administré deux fois par jour est de 654 litres. La liaison *in vitro* de l'acoramidis aux protéines plasmatiques humaines est de 96,4 %. L'acoramidis se lie principalement à la TTR.

Biotransformation

Le métabolisme de l'acoramidis a été caractérisé après l'administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-acoramidis à des adultes volontaires sains. L'acoramidis est métabolisé principalement par glucuronidation, l'acoramidis- β -D-glucuronide (acoramidis-AG) étant le métabolite prédominant (7,6 % de la radioactivité totale en circulation). L'acoramidis-AG est environ 3 fois moins actif sur le plan pharmacologique que l'acoramidis, a un faible potentiel de liaison covalente et ne contribue pas de manière significative à l'activité pharmacologique.

Élimination et excrétion

La demi-vie terminale de l'acoramidis est d'environ 27 heures après l'administration d'une dose unique. À l'état d'équilibre, la clairance orale apparente de l'acoramidis est de 15,6 L/h.

Après l'administration d'une dose orale unique de [^{14}C]-acoramidis à des adultes volontaires sains, environ 34 % de la radioactivité de la dose a été récupérée dans les fèces (l'acoramidis étant le principal composant) et environ 68 % dans l'urine. Le pourcentage d'acoramidis sous forme inchangée dans l'urine était < 10 %.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'acoramidis en fonction de l'âge (entre 18,0 et 89,3 ans), de l'origine ethnique (y compris japonaise et non japonaise), du sexe ou de l'insuffisance rénale (DFGe de 25,4 à 157 mL/min/1,73 m²).

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique, l'ASC de l'acoramidis à l'état d'équilibre était 37 % plus élevée chez les sujets sains que dans la population de patients. De plus, par rapport aux sujets caucasiens, l'ASC à l'état d'équilibre était 23 % plus élevée chez les sujets noirs et 38 % plus élevée chez les sujets non caucasiens et non noirs. Ces effets se situent dans les limites de la variabilité interindividuelle (CV = 38 %). Le modèle a également prédit qu'il n'existait pas de différences cliniquement significatives dans la pharmacocinétique de l'acoramidis en fonction du poids corporel, dans un intervalle de poids corporel entre 50,9 et 133 kg.

Aucune étude spécifique sur l'insuffisance rénale n'a été menée car l'acoramidis n'est pas éliminé de manière substantielle par voie rénale. Cependant, bien que le principal métabolite (acoramidis-AG) n'ait pas de contribution cliniquement pertinente à l'activité pharmacologique dans la population étudiée, les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont limitées et il n'existe pas de données pour les patients sous dialyse. L'élimination du métabolite acoramidis-AG pourrait être affectée par une insuffisance rénale sévère, ce qui pourrait entraîner une exposition systémique plus élevée à l'acoramidis-AG. Bien qu'il ne soit pas attendu que cette augmentation potentielle de l'exposition à l'acoramidis-AG ait une contribution cliniquement significative à l'activité pharmacologique, l'acoramidis doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

L'acoramidis n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, potentiel cancérogène, et des fonctions de reproduction et de développement (fertilité et développement embryo-fœtal), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans l'étude de développement prénatal et postnatal chez le rat avec l'acoramidis, une diminution de la survie et du poids des ratons ainsi que des déficits d'apprentissage ont été observés après l'administration de la dose maternelle pendant la gestation et l'allaitement avec des doses d'acoramidis de 1 000 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle sévère, y compris des mortalités et une perte de poids pendant la période d'organogenèse, a également été observée à cette dose. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) dans l'étude de toxicité pour le développement prénatal et postnatal chez le rat a été établie à la dose testée de 350 mg/kg/jour d'acoramidis. Les valeurs de l'ASC étaient environ 21 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose clinique d'acoramidis.

Aucune étude de transfert placentaire et d'excrétion dans le lait n'a été conduite chez les animaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)
Croscarmellose sodique (E 468)
Silice colloïdale hydratée (E 551)
Stéarate de magnésium (E 470b)

Pelliculage

Copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de polyéthylèneglycol (E 1209)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)
Monocaprylocaprate de glycérol de type I (E 471)
Alcool polyvinylique (E 1203)

Encre d'imprimerie

Oxyde de fer noir (E 172)
Propylène glycol (E 1520)
Hypromellose 2910 (E 464)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées à double cavité en PVC/PCTFE recouvertes d'une feuille d'aluminium

Conditionnements : 120 comprimés dans 6 plaquettes alvéolées, chacune avec 10 cavités
(2 comprimés par cavité)

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1906/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 février 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Plaquette thermoformée - comprimés pelliculés****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

BEYONTTRA 356 mg comprimés pelliculés
acoramidis

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate d'acoramidis équivalent à 356 mg d'acoramidis.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Le comprimé pelliculé doit être avalé entier.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1906/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEYONTTRA 356 mg comprimés pelliculés
acoramidis

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG (*Logo Bayer*)

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

BEYONTTRA 356 mg comprimés pelliculés acoramidis

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que BEYONTTRA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BEYONTTRA
3. Comment prendre BEYONTTRA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BEYONTTRA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BEYONTTRA et dans quels cas est-il utilisé

BEYONTTRA contient la substance active acoramidis (sous forme de chlorhydrate).

Ce médicament est utilisé chez les adultes pour traiter la cardiomyopathie (maladie touchant le muscle cardiaque) consécutive à l'amylose à transthyrétine (ATTR-CM).

Chez les personnes atteintes d'amylose à transthyrétine, il existe un mauvais fonctionnement d'une protéine appelée transthyrétine (TTR), qui amène cette protéine à se dégrader et à former des amas de fibres appelés fibres amyloïdes. Lorsque ces amas amyloïdes s'accumulent dans le cœur, le muscle cardiaque se rigidifie et le cœur ne peut plus fonctionner normalement. BEYONTTRA stabilise la TTR, ce qui permet d'empêcher sa dégradation et de former des amas amyloïdes. Cela permet d'aider les personnes dont le cœur a été affecté par l'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BEYONTTRA

Ne prenez jamais BEYONTTRA

Si vous êtes allergique à l'acoramidis ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre BEYONTTRA, en particulier si vous avez des problèmes de foie ou des problèmes rénaux sévères.

Au début du traitement, les analyses de sang pourraient montrer des modifications de votre fonction rénale, mais ces modifications ne devraient pas avoir d'effets délétères sur vos reins.

Enfants et adolescents

BEYONTTRA n'est pas utilisé chez les enfants et les adolescents. Son utilisation n'a pas été étudiée dans cette population.

Autres médicaments et BEYONTTRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

BEYONTTRA pourrait entraîner des modifications de vos analyses de sang concernant la fonction thyroïdienne, mais ces modifications ne devraient pas avoir d'effets délétères sur votre fonction thyroïdienne.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament car on ne sait pas si BEYONTTRA peut être nocif pour l'enfant à naître.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de BEYONTTRA chez la femme enceinte.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BEYONTTRA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

BEYONTTRA contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre BEYONTTRA

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de deux comprimés pelliculés (712 mg) à prendre par voie orale deux fois par jour. La dose quotidienne totale est de 1 424 mg d'acoramidis.

Les comprimés de BEYONTTRA doivent être avalés entiers. Vous pouvez les prendre avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de BEYONTTRA que vous n'auriez dû

Ne prenez pas plus de comprimés que ce que votre médecin vous a dit de prendre. Contactez votre médecin si vous pensez avoir pris trop de ce médicament.

Si vous oubliez de prendre BEYONTTRA

Si vous oubliez de prendre vos comprimés, prenez les doses suivantes à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser les doses que vous avez oubliées de prendre.

Si vous arrêtez de prendre BEYONTTRA

N'arrêtez pas de prendre BEYONTTRA sans en parler préalablement avec votre médecin. Votre maladie peut évoluer si vous arrêtez de prendre BEYONTTRA.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables éventuels sont :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- inflammation douloureuse des articulations (goutte)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BEYONTTRA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BEYONTTRA

- La substance active est l'acoramidis (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé contient du chlorhydrate d'acoramidis équivalent à 356 mg d'acoramidis.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E 460), croscarmellose sodique (E 468), silice colloïdale hydratée (E 551), stéarate de magnésium (E 470b), copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de polyéthylèneglycol (E 1209), talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171),

- monocaprylocaprate de glycérol de type I (E 471), alcool polyvinylique (E 1203), oxyde de fer noir (E 172), propylène glycol (E 1520), hypromellose 2910 (E 464).
- Voir la rubrique 2 pour plus d'informations sur le sodium.

Comment se présente BEYONTTRA et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés BEYONTTRA 356 mg (comprimés) sont blancs et ovales, d'environ 15 mm de long × 7,5 mm de large portant l'inscription « BEYONTTRA » imprimée à l'encre noire sur un côté.

BEYONTTRA est disponible en plaquettes à double cavité en PVC/PCTFE recouvertes d'une feuille d'aluminium, dans une boîte contenant 120 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.