

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEYONTTRA 356 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene acoramidis cloridrato equivalente a 356 mg di acoramidis.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film ovali, bianche, di circa 15 mm × 7,5 mm, con la scritta "BEYONTTRA" in inchiostro nero su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BEYONTTRA è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina *wild type* o variante in pazienti adulti con cardiomiopatia (ATTR-CM).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione dei pazienti con cardiomiopatia da amiloidosi da transtiretina (ATTR-CM).

Posologia

La dose raccomandata di acoramidis è di 712 mg (due compresse da 356 mg ciascuna) da assumersi per via orale, due volte al giorno, corrispondente a una dose giornaliera totale di 1 424 mg.

Non sono disponibili dati clinici di efficacia in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA (*New York Heart Association*) IV (vedere paragrafo 5.1).

Dose dimenticata

Non assumere una dose doppia per compensare singole dosi dimenticate. Riprendere la somministrazione al successivo orario programmato.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (≥ 65 anni, vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Sulla base della bassa clearance renale di acoramidis, non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) e non esistono dati relativi ai pazienti in dialisi. Pertanto, acoramidis deve essere usato con cautela in questa popolazione.

Compromissione epatica

Acoramidis non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e, pertanto, non è raccomandato per l'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di acoramidis nella popolazione pediatrica per l'indicazione "trattamento dell'amiloidosi da transtiretina *wild type* o variante con cardiomiopatia".

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere. BEYONTTRA può essere assunto con acqua, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

Acoramidis non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica e, pertanto, non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

I dati relativi ai pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 5.2) e non esistono dati relativi ai pazienti in dialisi. Pertanto, acoramidis deve essere usato con cautela in questa popolazione.

Parametri emodinamici renali

I pazienti trattati con acoramidis hanno manifestato una diminuzione iniziale della velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) nel primo mese di trattamento, e un aumento corrispondente della creatinina sierica misurata (vedere paragrafo 5.1). Questa variazione dell'eGFR e della creatinina sierica è risultata non progressiva, reversibile nei pazienti che avevano interrotto il trattamento, e non associata a danno renale, coerentemente con un effetto emodinamico renale.

Informazioni sugli eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di acoramidis su altri medicinali

Sistemi di trasportatori

Sulla base di uno studio clinico condotto in volontari sani adulti, non si prevede che l'inibizione del trasportatore anionico organico (OAT) 1 e 3 determini interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con i substrati di OAT-1 e OAT-3 (per es. farmaci antinfiammatori non steroidei, bumetanide, furosemide, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina).

Sulla base di uno studio *in vitro*, non è prevista alcuna interazione farmacologica in caso di somministrazione concomitante di substrati della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Sulla base di studi *in vitro*, è improbabile che acoramidis causi interazioni clinicamente rilevanti dipendenti da uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronosil transferasi o dal citocromo P450-. Tuttavia, acoramidis ha dimostrato di essere *in vitro* un inibitore di CYP2C8 e CYP2C9. Non sono stati condotti studi *in vivo*. Pertanto, i substrati concomitanti di CYP2C8 e CYP2C9 con un indice terapeutico ristretto devono essere usati con cautela.

Effetto di altri medicinali su acoramidis

Diuretici

Sulla base dell'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, l'uso concomitante di diuretici nei pazienti non influisce sulle concentrazioni plasmatiche di acoramidis allo stato stazionario.

Inibitori della proteina di resistenza del carcinoma mammario

Acoramidis è un substrato della BCRP. Sulla base di uno studio *in vitro*, non è attesa un'interazione clinicamente rilevante con inibitori della BCRP.

Agenti riducenti gli acidi gastrici

Non è stato eseguito alcuno studio *in vivo* dedicato di interazione farmaco-farmaco con gli agenti riducenti gli acidi gastrici. Pertanto, l'effetto degli agenti riducenti gli acidi gastrici sulla farmacocinetica di acoramidis non è noto. Nonostante la solubilità di acoramidis sia marcatamente dipendente dal pH nell'intervallo di pH fisiologico, nello studio di fase 3 non sono state osservate differenze nell'esposizione sistemica ad acoramidis o nel "marker" farmacodinamico (stabilizzazione della TTR) tra i pazienti che assumevano agenti riducenti acidi e quelli che non ne assumevano.

Effetto sulle analisi di laboratorio

Acoramidis può ridurre le concentrazioni sieriche di tiroxina libera senza una conseguente modifica dell'ormone tireostimolante (TSH). Non sono stati osservati dati clinici corrispondenti coerenti con una disfunzione tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di acoramidis in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva a una dose che causava anche tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Acoramidis non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se acoramidis o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3). Acoramidis non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nella specie umana. In studi non clinici non è stata osservata compromissione della fertilità con esposizioni a dosi sovraterapeutiche.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BEYONTTRA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sulla base dello studio clinico, le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state diarrea (11,6%) e gotta (11,2%).

Tabella delle reazioni avverse

I dati di sicurezza riflettono l'esposizione di 421 partecipanti con ATTR-CM ad acoramidis 712 mg (sotto forma di due compresse da 356 mg), somministrato per via orale due volte al giorno in uno studio pivotal di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con una durata fissa del trattamento di 30 mesi, condotto in pazienti con diagnosi di ATTR-CM.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e in base alle categorie di frequenza secondo la convenzione standard: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante sono ricavate dai dati clinici cumulativi nei partecipanti con ATTR-CM.

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Gotta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La maggior parte dei casi di diarrea e gotta non sono stati gravi e si sono risolti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica di sovradosaggio.

In caso di sospetto sovradosaggio, il trattamento deve essere di supporto e finalizzato alla gestione dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, altri preparati cardiaci. Codice ATC: C01EB25.

Meccanismo d'azione

La cardiomiopatia da amiloidosi da transtiretina trova la sua origine nella dissociazione del tetramero della transtiretina (TTR) nei suoi monomeri costituenti. Questi si ripiegano in maniera errata e si aggregano sotto forma di precursori oligomerici dell'amiloide depositandosi nel cuore, dove si assemblano in fibrille amiloidi.

Acoramidis è uno stabilizzatore specifico di TTR. Acoramidis è stato sviluppato per mimare la variante genetica protettiva (T119M), attraverso la formazione di legami idrogeno con i residui di serina adiacenti all'interno di entrambi i siti di legame della tiroxina del tetramero. Questa interazione migliora la stabilità del tetramero, inibendo la sua dissociazione in monomeri, e rallentando così il processo amiloidogenico che conduce alla ATTR-CM.

Effetti farmacodinamici

La stabilizzazione quasi completa della transtiretina è stata osservata con acoramidis nel genotipo *wild type* e in tutti i genotipi varianti amiloidogenici analizzati, inclusi i genotipi a maggior prevalenza V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) e V122I (p.V142I). Nello studio ATTRibute-CM, nei pazienti (ATTR *wild type* e variante) trattati con acoramidis (712 mg due volte al giorno), la stabilizzazione quasi completa di TTR ($\geq 90\%$) è stata osservata alla prima valutazione effettuata dopo l'inizio del trattamento (giorno 28), ed è stata mantenuta fino al mese 30. Per tutte le misurazioni post-basale (dal giorno 28 al mese 30), il livello di TTR era più elevato nel gruppo acoramidis rispetto al placebo (al mese 30, la variazione media rispetto al basale e' stata 9,1 mg/dL con acoramidis, rispetto a 1,3 mg/dL con placebo).

Nello studio ATTRibute-CM, l'aumento del pro-ormone N-terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) al mese 30 è risultato a favore di acoramidis ed era circa la metà dell'aumento osservato con il placebo. È stato osservato anche un aumento inferiore della troponina I con acoramidis rispetto al placebo.

Nello studio ATTRibute-CM, la creatinina sierica media (e la GFR stimata) al basale era 110,0 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 60,9 mL/min/1,73 m²) nel gruppo acoramidis e 109,0 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 61,0 mL/min/1,73 m²) nel gruppo placebo. Al giorno 28, è stata osservata una variazione della creatinina sierica media (eGFR) rispetto al basale, che era maggiore nel gruppo acoramidis (valori osservati della creatinina sierica il giorno 28: 129,3 $\mu\text{mol/L}$, eGFR: 52,4 mL/min/1,73 m²) rispetto al gruppo placebo (valori osservati della creatinina sierica il giorno 28: 110,6 $\mu\text{mol/L}$, eGFR: 60,0 mL/min/1,73 m²). Successivamente al giorno 28, la creatinina sierica (eGFR) è rimasta stabile nel gruppo acoramidis per la durata rimanente dello studio. È stato osservato un aumento progressivo della creatinina sierica e una corrispondente riduzione progressiva dell'eGFR nel gruppo placebo dal basale fino al mese 30. Al mese 30, la creatinina sierica era di 123,4 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 55,1 mL/min/1,73 m²) e 117,2 $\mu\text{mol/L}$

(eGFR: 57,2 mL/min/1,73 m²) rispettivamente nel gruppo trattato con acoramidis e nel gruppo trattato con placebo. L'aumento osservato della creatinina sierica e la corrispondente diminuzione dell'eGFR osservati nei pazienti trattati con acoramidis erano reversibili in caso di interruzione della terapia.

Elettrofisiologia cardiaca

La dose massima di acoramidis, 1 780 mg, studiata come dose singola in volontari adulti sani non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla conduzione o sulla ripolarizzazione cardiaca (non è stato osservato alcun effetto concentrazione-QTc). Queste osservazioni indicano un basso rischio pro-aritmico.

Efficacia e sicurezza clinica

ATTRibute-CM era uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 632 partecipanti con ATTR-CM *wild type* o variante (ereditaria o de novo), e con insufficienza cardiaca di classe NYHA I-III, con sintomatologia da insufficienza cardiaca o anamnesi di insufficienza cardiaca sintomatica. I partecipanti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere acoramidis 712 mg (n=421) o un corrispondente placebo (n=211) due volte al giorno per 30 mesi. L'assegnazione del trattamento è stata stratificata in base al fatto che i partecipanti presentavano ATTR-CM variante (ATTRv-CM) o ATTR-CM *wild type* (ATTRwt-CM) e in base alla gravità della malattia al basale, ovvero il livello di NT-proBNP e la funzionalità renale definita dall'eGFR. I pazienti con eGFR < 15 mL/min/1,73 m² sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio.

Tabella 2: Dati demografici e caratteristiche basali (popolazione mITT¹)

Caratteristica	Acoramidis N=409	Placebo N=202
Età - anni		
Media (deviazione standard)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sesso - numero (%)		
Maschile	374 (91,4)	181 (89,6)
Femminile	35 (8,6)	21 (10,4)
Genotipo di TTR² - numero (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Classe NYHA - numero (%)		
Classe NYHA I	51 (12,5)	17 (8,4)
Classe NYHA II	288 (70,4)	156 (77,2)
Classe NYHA III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR² (mL/min/1,73 m²) – numero (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP² (pg/mL) – numero (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
Stadio NAC dell'ATTR³ - numero (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Anamnesi di pacemaker permanente – numero (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Anamnesi di fibrillazione atriale – numero (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Abbreviazioni: ATTRv = amiloide da transtiretina variante, ATTRwt = amiloide da transtiretina *wild type*, NAC = National Amyloidosis Centre (Londra, Regno Unito), NYHA = New York Heart Association, eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata, NT-proBNP = pro-ormone N-terminale del peptide natriuretico cerebrale, TTR = transtiretina

¹ mITT = intent to treat modificata (eGFR al basale ≥ 30 mL/min/1,73 m²).

² Fattori di stratificazione.

³ Stadio NAC I (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL ed eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), stadio II (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL ed eGFR < 45 mL/min/1,73 m² o NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL ed eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), stadio III (NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL ed eGFR < 45 mL/min/1,73 m²).

I partecipanti sono stati autorizzati a iniziare tafamidis in aperto se prescritto come medicinale concomitante dopo 12 mesi nello studio. Complessivamente 107 partecipanti hanno ricevuto tafamidis, 61 (14,9%) nel braccio acoramidis e 46 (22,8%) nel braccio placebo.

L'obiettivo primario dello studio era la dimostrazione della superiorità di acoramidis rispetto al placebo sulla base di un endpoint gerarchico composto da mortalità per tutte le cause (*All-Cause Mortality*, ACM) e frequenza cumulativa di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare (*CardioVascular-related Hospitalisation*, CVH). Fra gli obiettivi secondari rientravano la valutazione di ACM, CVH, distanza percorsa a piedi in 6 minuti, punteggio generale riassuntivo KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* una misura della qualità della vita), livello di TTR sierica e NT-proBNP. Le analisi di efficacia principali sono state condotte nei 611 partecipanti nella popolazione intent to treat modificata (mITT) senza alcun aggiustamento per l'introduzione di tafamidis in aperto.

Analisi di efficacia

L'analisi di efficacia ha applicato gerarchicamente il test stratificato di Finkelstein-Schoenfeld (F-S) ad ACM e CVH nel corso dello studio di 30 mesi. Il metodo ha confrontato ogni partecipante con ognuno degli altri partecipanti all'interno di ogni strato, seguendo un procedimento a coppia. In questo approccio gerarchico, i partecipanti di ciascuna coppia sono stati prima confrontati in termini di ACM, e successivamente di CVH, solo se il confronto in termini di ACM era risultato in una parità. Il risultato di questa analisi è stato statisticamente significativo (Tabella 3).

È stata riportata una frequenza di mortalità per tutte le cause rispettivamente del 19,3% e del 25,7% nei partecipanti nel gruppo acoramidis e nel gruppo placebo. La maggior parte (79%) dei casi di morte era correlata a malattia cardiovascolare (CV) e acoramidis ha dimostrato una riduzione del 30% del rischio relativo di mortalità correlata a malattia CV rispetto al placebo. È stata riportata una frequenza di mortalità correlata a malattia CV rispettivamente del 14,9% e del 21,3% nei partecipanti nei gruppi acoramidis e placebo; hazard ratio: 0,709 (IC al 95%: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, modello dei rischi proporzionali di Cox).

Un'analisi di regressione di Cox ha indicato una diminuzione del 35,5% del rischio dell'evento composito ACM o prima ospedalizzazione per malattia CV (hazard ratio: 0,645 [IC al 95%: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). La separazione nelle curve di Kaplan-Meier è stata osservata al mese 3, con una divergenza delle curve costante fino al mese 30 (Figura 1).

I risultati di efficacia in termini di ACM e CVH dimostrati nella popolazione mITT sono stati osservati anche nella popolazione ITT (tutti i soggetti randomizzati indipendentemente dall'eGFR basale).

Tabella 3: Risultati di efficacia con l'analisi di Finkelstein-Schoenfeld, mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per malattia cardiovascolare al mese 30 nello studio ATTRIBUTE-CM (popolazione mITT)

Parametro	Acoramidis N=409	Placebo N=202
Combinazione di ACM e frequenza cumulativa di CVH Win ratio (IC al 95%) Valore p F-S ¹	1,464 (1,067; 2,009) p = 0,0182	
Numero (%) di partecipanti in vita al mese 30 ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Numero (%) di partecipanti con CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Numero di eventi totali di CVH	182	170
Frequenza di CVH all'anno per partecipante (media) ³	0,29	0,55
Rapporto di rischio relativo ⁴	0,496	
Valore p	p < 0,0001	

Abbreviazioni: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = mortalità per tutte le cause; CVH = ospedalizzazione per malattia cardiovascolare; IC = intervallo di confidenza; mITT = intent-to-treat modificata

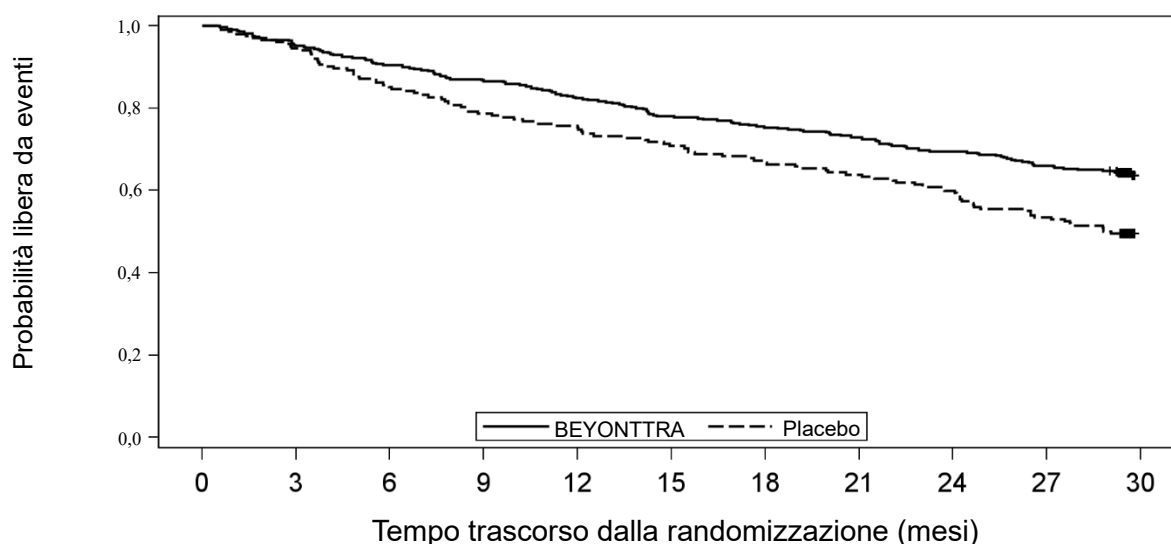
¹ Il metodo F-S confronta ogni coppia di partecipanti all'interno di ogni strato in modo gerarchico, a partire dall'ACM. Se le coppie sono in parità per ACM, vengono quindi valutate per CVH.

² Il trapianto di cuore e l'impianto di dispositivi di assistenza meccanica cardiaca sono considerati indicatori di prossimo stadio terminale. In quanto tali, questi eventi sono trattati nell'analisi come equivalenti a casi di morte. Pertanto, tali partecipanti non sono inclusi nel conteggio del "Numero di partecipanti in vita al mese 30" anche se sono in vita sulla base di una valutazione di follow-up dello stato vitale a 30 mesi. Lo stato vitale al mese 30 era noto per tutti i partecipanti.

³ La frequenza annuale di CVH per ciascun partecipante è calcolata come (numero totale di CVH osservati per partecipante) / (durata del follow-up in anni) e include gli eventi di interesse clinico (EOCI). Gli EOCI sono definiti come visite mediche (per es., pronto soccorso/reparto, ambulatorio di pronto soccorso, ambulatorio diurno) di durata < 24 ore per terapia diuretica endovenosa per la gestione dell'insufficienza cardiaca scompensata.

⁴ Dal modello di regressione binomiale negativa.

Figura 1: Tempo alla mortalità per tutte le cause o alla prima ospedalizzazione correlata a malattia cardiovascolare



Soggetti che rimangono a rischio (eventi cumulativi)

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)

†

Distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) e KCCQ

L'effetto del trattamento con acoramidis sulla capacità funzionale e sullo stato di salute è stato valutato rispettivamente in termini di 6MWD e di punteggio riassuntivo globale KCCQ-OS (KCCQ Overall Summary; composto dai domini di limitazione fisica, sintomi, limitazione sociale egualità della vita) (Tabella 4). Un effetto del trattamento a favore di acoramidis è stato osservato per la prima volta per 6MWD e KCCQ-OS rispettivamente al mese 18 e al mese 3, ed è stato mantenuto fino al mese 30.

Tabella 4: Punteggi 6MWD e KCCQ-OS

Endpoint*	Media basale (DS)		Variazione dal basale al mese 30, media LS (ES)		Media LS della differenza del trattamento rispetto al placebo (IC al 96%)	Valore p
	Acoramidis N=409	Placebo N=202	Acoramidis N=409	Placebo N=202		
6MWD (metri)	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

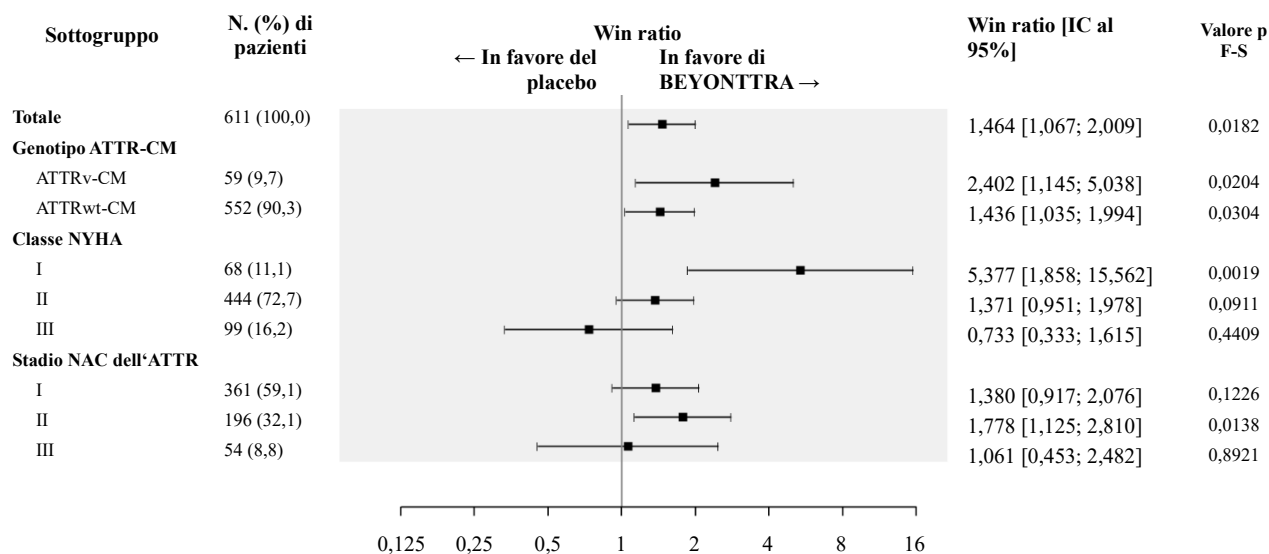
Abbreviazioni: 6MWD = distanza percorsa a piedi in 6 minuti; DS = deviazione standard; ES = errore standard; KCCQ-OS = punteggio Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary, IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati

* Valori più elevati indicano uno stato di salute migliore.

Analisi dei sottogruppi

I risultati del test F-S applicato ad ACM e CVH (integrato dal win ratio) erano costantemente a favore di acoramidis rispetto al placebo nei vari sottogruppi determinati dai fattori di stratificazione (*wild type* o variante), classe NYHA e stadio NAC (*National Amyloidosis Centre*) dell'ATTR (Figura 2).

Figura 2: Combinazione gerarchica di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per malattia CV, risultati del test Finkelstein-Schoenfeld e win ratio complessivi e per sottogruppo (popolazione mITT)¹



Abbreviazioni: ACM = mortalità per tutte le cause; ATTRwt-CM = ATTR-CM *wild type*; ATTRv-CM = ATTR-CM variante; CVH = ospedalizzazione correlata a malattia cardiovascolare; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (Londra, Regno Unito); NYHA = New York Heart Association; Stadio NAC I (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL ed eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stadio II (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL ed

eGFR < 45 mL/min/1,73 m² o NT-proBNP > 3 000 pg/mL ed eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stadio III (NT-proBNP > 3 000 pg/mL ed eGFR < 45 mL/min/1,73 m²)

¹ Il win ratio è il numero di coppie “vincenti” nei partecipanti trattati con acoramidis diviso per il numero di coppie di “vincenti” nei partecipanti trattati con il placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con BEYONTTRA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per ATTR-CM (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'aumento dei parametri di esposizione (area sotto la curva concentrazione-tempo [AUC] e concentrazione massima [C_{max}]) è stato meno che dose-proporzionale con somministrazione di dosi singole (fino a 1 780 mg) o dosi multiple (fino a 712 mg) due volte al giorno.

Dopo la somministrazione orale, acoramidis viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica di picco di acoramidis immodificato viene solitamente raggiunta entro 1 ora. Sono stati osservati aumenti della concentrazione plasmatica per dosi di acoramidis da 44,5 mg una volta al giorno a 712 mg una volta al giorno. Le esposizioni plasmatiche sembravano saturarsi a dosi di acoramidis superiori a 712 mg fino a 1 068 mg. Uno stato stazionario si ottiene con 10 giorni di somministrazione di 712 mg due volte al giorno e la somministrazione ripetuta determina un accumulo minore (di circa 1,3-1,6 volte) di acoramidis.

La biodisponibilità assoluta non è nota; tuttavia, sulla base di uno studio di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) nella specie umana, viene assorbito almeno il 75-80% di una singola dose di 712 mg somministrata per via orale.

La misura complessiva dell'assorbimento di acoramidis non è influenzata dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario di 712 mg di acoramidis somministrati due volte al giorno è di 654 litri. Il legame *in vitro* di acoramidis alle proteine plasmatiche umane è del 96,4%. Acoramidis si lega principalmente alla TTR.

Biotrasformazione

Il metabolismo di acoramidis è stato caratterizzato in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di [¹⁴C]-acoramidis a volontari sani adulti. Acoramidis è metabolizzato prevalentemente attraverso la glucuronidazione e acoramidis-β-D-glucuronide (acoramidis-AG) è il metabolita predominante (7,6% della radioattività totale circolante). Acoramidis-AG è circa 3 volte meno farmacologicamente attivo di acoramidis, ha un basso potenziale di legame covalente e non contribuisce in modo significativo all'attività farmacologica.

Eliminazione

L'emivita terminale di acoramidis è di circa 27 ore dopo una singola dose. Allo stato stazionario, la clearance orale apparente di acoramidis è di 15,6 L/h.

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di [¹⁴C]-acoramidis a volontari sani adulti, circa il 34% della dose di radioattività è stata recuperata nelle feci (acoramidis era il componente principale) e circa il 68% è stato recuperato nelle urine. La percentuale di acoramidis immodificato nelle urine era < 10%.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di acoramidis in base all'età (18,0-89,3 anni), alla razza/etnia (inclusi Giapponesi e non Giapponesi), al sesso o alla compromissione renale (eGFR 25,4-157 mL/min/1,73 m²).

Sulla base dei modelli farmacocinetici di popolazione, l'AUC di acoramidis allo stato stazionario era del 37% più elevata per i soggetti sani rispetto alla popolazione di pazienti. Inoltre, rispetto ai soggetti bianchi, l'AUC allo stato stazionario era del 23% più elevata per i soggetti neri e del 38% più elevata per i soggetti non bianchi e non neri. Questi effetti rientrano nell'intervallo di variabilità interindividuale (CV = 38%). Il modello ha anche previsto la mancanza di differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di acoramidis dovute al peso corporeo, all'interno dell'intervallo di peso corporeo compreso tra 50,9 e 133 kg.

Non è stato condotto uno studio dedicato per la compromissione renale perché acoramidis non viene sostanzialmente eliminato per via renale. Tuttavia, nonostante il principale metabolita (acoramidis-AG) non contribuisca in modo clinicamente rilevante all'attività farmacologica nella popolazione studiata, i dati in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) sono limitati e non ci sono dati nei pazienti in dialisi. La clearance del metabolita di acoramidis, acoramidis-AG, potrebbe essere influenzata da una grave insufficienza renale, con conseguente potenziale aumento dell'esposizione sistemica di acoramidis-AG. Sebbene non si preveda che questo potenziale aumento dell'esposizione ad acoramidis-AG contribuisca in maniera clinicamente significativa all'attività farmacologica, acoramidis deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave.

Acoramidis non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, e tossicità della riproduzione e dello sviluppo (fertilità e sviluppo embrio-fetale).

Nello studio sullo sviluppo pre e post-natale nel ratto con acoramidis, sono stati osservati diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli, riduzione del peso dei cuccioli e deficit di apprendimento in seguito alla somministrazione alla madre durante la gravidanza e l'allattamento di acoramidis al dosaggio di 1 000 mg/kg/giorno. A questa dose è stata osservata anche una grave tossicità materna, inclusi decessi e calo ponderale durante il periodo di organogenesi. Il livello senza effetti avversi osservati (NOAEL) nello studio di tossicità dello sviluppo pre e post-natale nei ratti è stato stabilito alla dose testata di 350 mg/kg/giorno di acoramidis (i valori di AUC erano circa 21 volte superiori all'esposizione umana alla dose clinica di acoramidis).

Non sono stati condotti studi sugli animali per il trasferimento placentare e l'escrezione del latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)
Croscarmellosa sodica (E 468)
Silice colloidale idrata (E 551)
Magnesio stearato (E 470b)

Rivestimento con film

Macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcool) (E 1209)

Talco (E 553b)

Biossido di titanio (E 171)

Glicerolo mono caprilocaprato di tipo I (E 471)

Poli(vinil alcool) (E 1203)

Inchiostro da stampa

Ossido di ferro nero (E 172)

Propilene glicole (E 1520)

Ipromellosa 2910 (E 464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister - blister termoformati a doppia cavità in PVC/PCTFE con copertura in foglio di alluminio

Confezioni: 120 compresse in 6 blister, ciascuno con 10 cavità (2 compresse per cavità)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1906/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 febbraio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****Blister - compresse rivestite con film****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BEYONTTRA 356 mg compresse rivestite con film
acoramidis

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene acoramidis cloridrato equivalente a 356 mg di acoramidis.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

La compressa rivestita con film deve essere deglutita intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1906/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEYONTTRA 356 mg compresse rivestite con film
acoramidis

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG (*logo Bayer*)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

BEYONTTRA 356 mg compresse rivestite con film acoramidis

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto solo per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BEYONTTRA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere BEYONTTRA
3. Come prendere BEYONTTRA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BEYONTTRA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BEYONTTRA e a cosa serve

BEYONTTRA contiene il principio attivo acoramidis (come cloridrato).

È usato per trattare gli adulti con cardiomiopatia (una malattia che colpisce il muscolo cardiaco) dovuta ad amiloidosi da transtiretina (ATTR-CM).

Nelle persone con amiloidosi da transtiretina, una proteina chiamata transtiretina (TTR) non funziona correttamente e si disgrega, formando accumuli fibrosi chiamati amiloide. Quando si forma amiloide nel cuore, il muscolo cardiaco si irrigidisce e il cuore non è più in grado di funzionare normalmente. BEYONTTRA stabilizza la TTR e questo può prevenirne la rottura e la formazione di amiloide. Questo aiuta le persone il cui cuore è stato colpito da cardiomiopatia da amiloide da transtiretina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere BEYONTTRA

Non prenda BEYONTTRA

Se è allergico ad acoramidis o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere BEYONTTRA, soprattutto se ha problemi al fegato o gravi problemi ai reni.

All'inizio del trattamento, possono verificarsi cambiamenti nelle analisi del sangue relativi alla funzionalità renale, ma questi cambiamenti non dovrebbero essere dannosi per i suoi reni.

Bambini e adolescenti

BEYONTTRA non è usato nei bambini e negli adolescenti. Il suo uso non è stato studiato in questa popolazione.

Altri medicinali e BEYONTTRA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

BEYONTTRA può alterare le analisi del sangue relative alla tiroide, ma tali alterazioni non dovrebbero essere dannose per la sua tiroide.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, poiché non è noto se BEYONTTRA possa danneggiare il nascituro.

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Se sta allattando con latte materno o sta pianificando di farlo, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non sono disponibili dati relativi all'uso di BEYONTTRA in donne in gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

BEYONTTRA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere BEYONTTRA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di due compresse rivestite con film (712 mg) da assumere per bocca due volte al giorno. La dose giornaliera totale è di 1 424 mg di acoramidis.

Le compresse di BEYONTTRA devono essere deglutite intere. Può prenderle con acqua, con o senza cibo.

Se prende più BEYONTTRA di quanto deve

Non prenda più compresse di quelle che le ha prescritto il medico. Contatti il medico se pensa di aver assunto una quantità eccessiva di questo medicinale.

Se dimentica di prendere BEYONTTRA

Se ha dimenticato di prendere le compresse, le prenda all'orario abituale successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con BEYONTTRA

Non interrompa l'assunzione di BEYONTTRA senza prima parlarne con il medico. La malattia potrebbe progredire se interrompe il trattamento con BEYONTTRA.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I possibili effetti indesiderati sono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- infiammazione dolorosa delle articolazioni (gota)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BEYONTTRA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BEYONTTRA

- Il principio attivo è acoramidis (come cloridrato). Ogni compressa contiene acoramidis cloridrato equivalente a 356 mg di acoramidis.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina (E 460), croscarmellosa sodica (E 468), silice colloidale idrata (E 551), magnesio stearato (E 470b), macrogol copolimero a innesto di alcole polivinilico (E 1209), talco (E 553b), biossido di titanio (E 171), glicerolo mono caprilocaprato di tipo I (E 471), alcol polivinilico (E 1203), ossido di ferro nero (E 172), glicole propilenico (E 1520), ipromellosa 2910 (E 464).
- Vedere paragrafo 2 per informazioni sul sodio.

Descrizione dell'aspetto di BEYONTTRA e contenuto della confezione

BEYONTTRA 356 mg compresse rivestite con film (compresse) sono di colore bianco e ovali, di circa 15 mm di lunghezza × 7,5 mm di larghezza, con stampato “BEYONTTRA” su un lato in inchiostro nero.

BEYONTTRA è disponibile in blister a doppia cavità di PVC/PCTFE con copertura in foglio di alluminio in una confezione contenente 120 compresse.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione
in commercio**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 – 799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.