

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEYONTTRA 356 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder akoramidishydroklorid tilsvarende 356 mg akoramidis.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite, ovale filmdrasjerte tabletter på ca. 15 mm × 7,5 mm, merket med «BEYONTTRA» i svart blekk på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

BEYONTTRA er indisert til behandling av villtype eller variant transtyretinamyloidose hos voksne pasienter med kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes av en lege med kunnskap om behandling av pasienter med transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM).

Dosering

Den anbefalte dosen av akoramidis er 712 mg (to tabletter, 356 mg) oralt, to ganger daglig, noe som tilsvarer en total daglig dose på 1 424 mg.

Det er ingen data på effekt hos pasienter med New York Heart Association (NYHA) klasse IV (se pkt. 5.1).

Glemt dose

Det skal ikke tas dobbelt dose som erstatning for glemte enkeltdoser. Doseringen skal gjenopptas på neste planlagte tidspunkt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år, se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig, ettersom renal clearance av akoramidis er lav (se pkt. 5.2). Data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) er begrenset (se pkt. 4.4 og 5.2), og det finnes ingen data på pasienter som får dialyse. Akoramidis skal derfor brukes med forsiktighet hos denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Akoramidis er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og er derfor ikke anbefalt for bruk i denne populasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke akoramidis i den pediatriske populasjonen for indikasjonen «behandling av villtype eller variant transtyretinamyloidose med kardiomyopati».

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal svelges hele. BEYONTTRA kan tas med vann, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Akoramidis er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og er derfor ikke anbefalt for bruk i denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) er begrenset (se pkt. 4.2 og 5.2), og det finnes ingen data på pasienter som får dialyse. Akoramidis skal derfor brukes med forsiktighet hos denne populasjonen.

Hemodynamisk effekt på nyrene

Pasienter behandlet med akoramidis, opplevde en initial reduksjon i estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) i den første måneden av behandlingen og en tilsvarende økning i målt serumkreatinin (se pkt. 5.1).

Denne endringen i eGFR og serumkreatinin var ikke-progressiv, reversibel hos de pasientene hvis behandling ble avbrutt, og ikke assosiert med nyreskade, i samsvar med en nyrehemodynamisk effekt.

Informasjon om hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av akoramidis på andre legemidler

Transportsystemer

Basert på en klinisk studie med friske, frivillige, voksne forventes det ikke at hemming av organisk aniontransportør (OAT)-1 og -3 vil resultere i klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med OAT-1- og OAT-3-substrater (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, sidofovir, zidovudin og zalcitabin).

Basert på en *in vitro*-studie forventes ingen legemiddelinteraksjon med samtidig administrerte brystkreftresistensprotein-substrater (BCRP) i klinisk relevante konsentrasjoner.

Basert på *in vitro*-studier er det usannsynlig at akoramidis forårsaker noen klinisk relevante uridin-5'-difosfo (UDP)-glukuronosyltransferase-avhengige eller cytokrom P450-avhengige interaksjoner. Akoramidis har imidlertid vist seg å være en hemmer av CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*. Det har ikke blitt utført noen *in vivo*-studier. Samtidig administrerte CYP2C8- og CYP2C9-substrater med en smal terapeutisk bredde bør derfor brukes med forsiktighet.

Effekt av andre legemidler på akoramidis

Diuretika

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse (PK) påvirker ikke samtidig bruk av diuretika hos pasienter konsentrasjonen av akoramidis i plasma ved steady state.

Hemmere av brystkreftresistensprotein

Akoramidis er et substrat for BCRP. Basert på en *in vitro*-studie forventes det ingen klinisk relevant interaksjon med BCRP-hemmere.

Magesyrereduserende midler

Det har ikke blitt utført noen egen *in vivo* legemiddelinteraksjonsstudie med magesyrereduserende midler. Effekten av magesyrereduserende midler på farmakokinetikken til akoramidis er derfor ukjent. Til tross for den markante pH-avhengige oppløseligheten til akoramidis i det fysiologiske pH-området, har det ikke blitt observert noen forskjeller i systemisk eksponering for akoramidis eller i den farmakodynamiske markøren (TTR-stabilisering) mellom pasienter som tar syrereduserende midler og pasienter som ikke tar syrereduserende midler, i fase 3-studien.

Effekt på laboratorietest

Akoramidis kan redusere serumkonsentrasjonen av fritt thyroksin uten en tilsvarende endring i tyreoidestimulerende hormon (TSH). Det er ikke observert tilsvarende kliniske funn forenlig med tyreoidadysfunksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av akoramidis hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist utviklingstoksisitet ved en dose som også forårsaket toksisitet hos moren (se pkt. 5.3). Akoramidis er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om akoramidis eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Akoramidis skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om fertilitet hos mennesker. Nedsatt fertilitet er ikke observert i prekliniske studier ved eksponering over terapeutisk nivå.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

BEYONTTRA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Basert på den kliniske studien er den bivirkningen som ble rapportert oftest, diaré (11,6 %) og urinsyregikt (11,2 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdataene gjenspeiler eksponering av 421 deltakere med ATTR-CM for akoramidis 712 mg (som to tabletter à 356 mg) administrert oralt to ganger daglig i en pivotal randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3 studie med 30 måneders fast behandlingsvarighet hos pasienter diagnostisert med ATTR-CM.

Bivirkninger er angitt nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategoriene følger standardkonvensjonen: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$). Bivirkningene oppført i tabellen nedenfor er fra kumulative kliniske data fra ATTR-CM-deltakere.

Tabell 1: Liste over bivirkninger

Organklasser	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Urinsyregikt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De fleste hendelsene med diaré og urinsyregikt var ikke-alvorlige og gikk over.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med overdosering.

Ved mistanke om overdosering bør behandlingen være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hjerteterapi, andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01EB25.

Virkningsmekanisme

Transtyretin amyloid kardiomyopati initieres ved dissosiasjonen av transtyretin (TTR) tetrameren til dens monomerer. Disse folder seg feil og aggregerer som oligomere amyloidforløpere som avleires i hjertet hvor de danner amyloidfibriller.

Akoramidis er en spesifikk stabilisator av TTR. Akoramidis ble utviklet for å etterligne den sykdomsbeskyttende genetiske varianten (T119M), gjennom dannelsen av hydrogenbindinger med tilstøtende serinrester innenfor begge tyroksinbindingsstedene til tetrameren. Denne interaksjonen forbedrer stabiliteten til tetrameren, hemmer dens dissosiasjon til monomerer og bremser dermed den amyloidogene prosessen som resulterer i ATTR-CM.

Farmakodynamiske effekter

Nesten fullstendig transtyretinstabilisering ble observert med akoramidis i villtype og i alle testede amyloidogene variantgenotyper, inkludert de mest utbredte genotypene V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) og V122I (p.V142I). I ATTRIBUTE-CM-studien ble det hos pasienter (villtype og variant ATTR) behandlet med akoramidis (712 mg to ganger daglig) observert nesten fullstendig ($\geq 90\%$) TTR-stabilisering ved første vurdering etter dosestart (dag 28), noe som ble opprettholdt til og med måned 30. For alle målinger etter baseline (fra dag 28 til og med måned 30) var TTR-nivået høyere i akoramidisgruppen sammenlignet med placebo (ved måned 30, gjennomsnittlig endring fra baseline 9,1 mg/dl med akoramidis versus 1,3 mg/dl med placebo).

I ATTRIBUTE-CM var økningen i N-terminalt prohormon av B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) ved måned 30 i favør av akoramidis og var omtrent halvparten av økningen som ble sett med placebo. En lavere økning i troponin I ble også sett med akoramidis versus placebo.

I ATTRIBUTE-CM var gjennomsnittlig serumkreatinin (og estimert GFR) ved baseline 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m²) i akoramidisgruppen og 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m²) i placebogruppen. På dag 28 var det en endring fra baseline i gjennomsnittlig serumkreatinin (eGFR) som var større i akoramidisgruppen (observerte serumkreatininverdier på dag 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m²) sammenlignet med placebogruppen (observerte serumkreatininverdier på dag 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m²). Etter dag 28 forble serumkreatinin (eGFR) stabilt i akoramidisgruppen i resten av studien. Det var en progressiv økning i serumkreatinin, og tilsvarende progressiv reduksjon i eGFR, i placebogruppen fra baseline til og med måned 30. Ved måned 30 var serumkreatinin 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m²) og 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m²) for henholdsvis akoramidis og placebo. Den observerte økningen i serumkreatinin og tilsvarende reduksjon i eGFR observert hos pasienter behandlet med akoramidis var reversibel når behandlingen ble avbrutt.

Hjertets elektrofysiologi

Maksimal dose av akoramidis, 1 780 mg, undersøkt som en enkeltdose hos friske voksne frivillige, hadde ingen klinisk relevant effekt på hjerteledning eller repolarisering (ingen konsentrasjon-QTc-effekt ble observert). Disse observasjonene indikerer lav risiko for proarytmi.

Klinisk effekt

ATTRibute-CM var en multisenter, internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie utført på 632 deltakere med villtype eller varianttype (arvelig eller de novo) ATTR-CM og hjertesvikt i NYHA klasse I-III, med nåværende eller tidligere symptomer på hjertesvikt. Deltakerne ble randomisert i forholdet 2:1 til å få akoramidis 712 mg (n = 421), eller tilsvarende placebo (n = 211) to ganger daglig i 30 måneder. Behandlingstildelingen ble stratifisert etter om deltakerne hadde variant ATTR-CM (ATTRv-CM) eller villtype ATTR-CM (ATTRwt-CM), og etter alvorlighetsgrad av sykdommen ved baseline, det vil si NT-proBNP-nivå og nyrefunksjon som definert ved eGFR. Pasienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² ble utelukket fra deltakelse i studien.

Tabell 2: Demografi og egenskaper ved baseline (mITT-populasjon¹)

Egenskap	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Alder – år		
Gjennomsnitt (standardavvik)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Kjønn – antall (%)		
Mann	374 (91,4)	181 (89,6)
Kvinne	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR-genotype ² – antall (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA-klasse – antall (%)		
NYHA-klasse I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA-klasse II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA-klasse III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – antall (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – antall (%)		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC-stadium ³ – antall (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Tidligere permanent pacemaker – antall (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Tidligere atrieflimmer – antall (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Forkortelser: ATTRv = variant transtyretinamyloid, ATTRwt = villtype transtyretinamyloid, NAC = National Amyloidosis Centre (London, Storbritannia), NYHA = New York Heart Association, eGFR = estimert glomerulær filtrasjonsrate, NT-proBNP = N-terminal prohormon av B-type natriuretisk peptid, TTR = transtyretin

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

² Stratifiseringsfaktorer.

³ NAC-stadium I (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadium II (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m² eller NT-proBNP > 3 000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadium III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

Deltakerne fikk lov til å starte åpen tafamidis hvis det ble foreskrevet som et samtidig legemiddel, etter 12 måneder i studien. Totalt 107 deltakere fikk tafamidis, 61 (14,9 %) i akoramidisarmen og 46 (22,8 %) i placeboarmen.

Hovedmålet med studien var å fastslå overlegenheten til akoramidis versus placebo i et hierarkisk endepunkt som inkluderte dødelighet av alle årsaker (ACM) og kumulativ frekvens av kardiovaskulærrelaterte sykehusinnleggelser (CVH). Sekundære mål inkluderte vurdering av ACM, CVH, 6-minutters gangtest, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) samlet oppsummeringsskår (et mål på livskvalitet), serum TTR-nivå og NT-proBNP. De viktigste

effektanalysene ble utført hos de 611 deltakerne i den modifiserte intent-to-treat (mITT)-populasjonen uten noen justering av introduksjon av åpen tafamidis.

Effektanalyse

Effektanalysen brukte den stratifiserte Finkelstein-Schoenfeld (F-S)-testen hierarkisk ACM og CVH i løpet av 30-måneders studien. Metoden sammenlignet hver deltaker med alle andre deltakere innenfor hvert stratum parvis. I denne hierarkiske tilnærmingen ble deltakerne i hvert par først sammenlignet iht. ACM og deretter iht. CVH bare hvis sammenligningen på ACM ga likt resultat. Resultatet av denne analysen var statistisk signifikant (tabell 3).

Dødelighet av alle årsaker ble rapportert for henholdsvis 19,3 % og 25,7 % av deltakerne i akoramidis- og placebogruppene. Flertallet (79 %) av dødsfallene var kardiovaskulærrelaterte (CV), der akoramidis viste en 30 % relativ risikoreduksjon i kardiovaskulærrelatert dødelighet sammenlignet med placebo. CV-relatert dødelighet ble rapportert hos 14,9 % og 21,3 % av deltakerne i henholdsvis akoramidis- og placebogruppene; hasard ratio: 0,709 (95 % KI: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, Cox' modell for proporsjonal hasard).

En Cox-regresjonsanalyse indikerte en 35,5 % reduksjon i risikoen for sammensatt ACM eller første CV-sykehusinnleggelse (hasard ratio: 0,645 [95 % KI: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). Separasjon i Kaplan-Meier-kurvene ble observert ved måned 3 og økte jevnt til og med måned 30 (figur 1).

Effektresultatene for ACM og CVH som ble vist i mITT-populasjonen, ble også observert i ITT-populasjonen (alle randomiserte forsøkspersoner uavhengig av eGFR ved baseline).

Tabell 3: Effektresultater fra Finkelstein-Schoenfeld-analyser, dødelighet av alle årsaker og kardiovaskulærrelaterte sykehusinnleggelser ved måned 30 i ATTRIBUTE-CM (mITT-populasjon)

Parameter	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Kombinasjon av ACM og kumulativ frekvens av CVH Gevinstratio (95 % KI) F-S ¹ p-verdi	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Antall (%) deltakere i live ved måned 30 ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Antall (%) deltakere med CVH	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Antall CVH-hendelser totalt	182	170
Frekvens av CVH per år per deltaker (gjennomsnitt) ³	0,29	0,55
Relativ risikoratio ⁴ p-verdi	0,496 $p < 0,0001$	

Forkortelser: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = dødelighet av alle årsaker; CVH = kardiovaskulær sykehusinnleggelse; mITT = modifisert intent-to-treat, KI = konfidensintervall

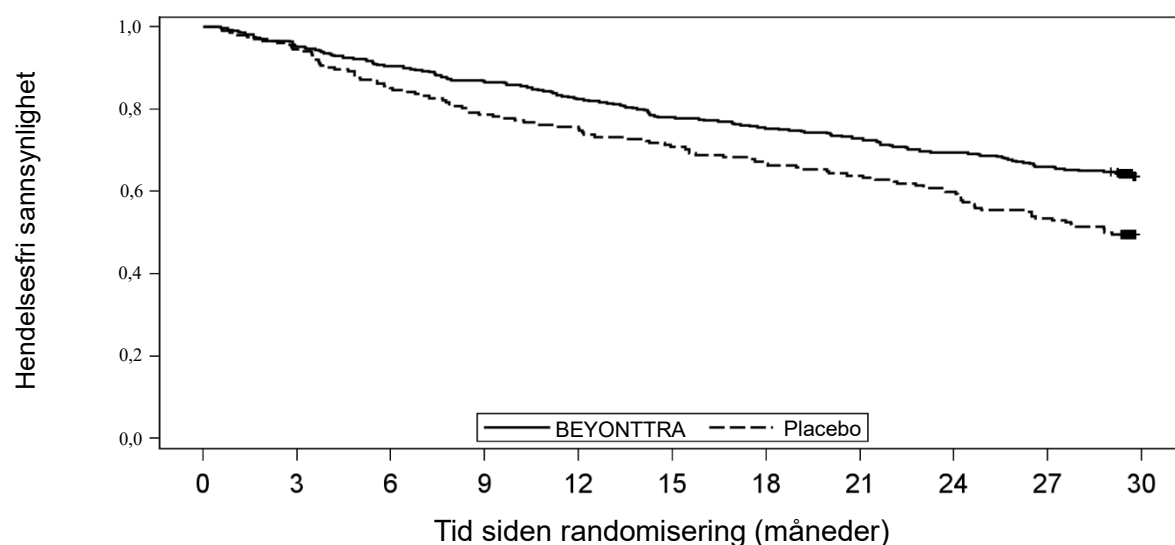
¹ F-S-metoden sammenligner hvert deltakerpar innenfor hvert stratum på en hierarkisk måte, og starter med ACM. Hvis par får likt resultat iht. ACM, vurderes de deretter iht. CVH.

² Hjertetransplantasjon og implantasjon av kunstig hjertepumpe regnes som indikatorer på å nærme seg sluttstadiet. Av denne grunn behandles disse hendelsene i analysen som om de var døde. Derfor er slike deltakere ikke inkludert i tellingen av «Antall deltakere i live ved måned 30» selv om disse deltakerne er i live basert på 30-måneders oppfølgingsvurdering av vitalstatus. Vitalstatus ved måned 30 var kjent for alle deltakere.

³ CVH per år for hver deltaker beregnes som (deltakers totale antall observerte CVH) / (varighet av oppfølging i år) og inkluderer hendelser av klinisk interesse (EOCI). EOCI er definert som legebesøk (f.eks. akuttmottak/avdeling, akuttklinikk, dagklinikk) på < 24 timer for intravenøs diuretisk behandling av dekompenisert hjertesvikt.

⁴ Fra negativ binomial regresjonsmodell.

Figur 1: Tid til dødelighet av alle årsaker eller første kardiovaskulærrelaterte sykehusinnleggelse



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

6 minutter gangtest (6MWD) og KCCQ

Behandlingseffekten av akoramidis på funksjonskapasitet og helsestatus ble vurdert ved henholdsvis 6MWD og KCCQ Overall Summary-skår (KCCQ-OS); sammensatt av henholdsvis fysisk begrensning, symptom, sosial begrensning og livskvalitet (tabell 4). En behandlingseffekt som favoriserer akoramidis, ble først observert for 6MWD og KCCQ-OS ved henholdsvis måned 18 og måned 3, og ble opprettholdt til og med måned 30.

Tabell 4: 6MWD- og KCCQ-OS-skår

Endepunkter*	Gjennomsnitt ved baseline (SD)		Endring fra baseline til måned 30, LS gjennomsnitt (SE)		Behandlingsforskjell fra placebo, LS-gjennomsnitt (96 % KI)	p-verdi
	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (meter)	362,78 (103,50)	351,51 (93,83)	-64,65 (5,51)	-104,29 (7,77)	39,64 (20,18; 59,10)	< 0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,37)	70,48 (20,65)	-11,48 (1,18)	-21,42 (1,65)	9,94 (5,79; 14,10)	< 0,0001

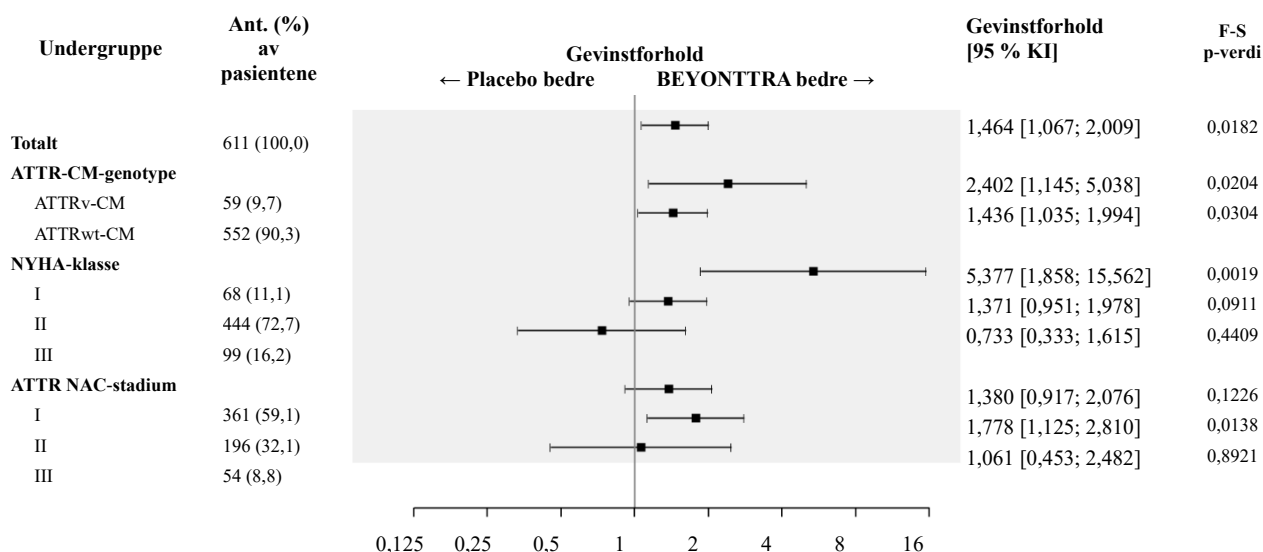
Forkortelser: 6MWD = 6 minutter gangtest; KI = konfidensintervall; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary-skår, LS = minste kvadrater, SD = standardavvik, SE = standardfeil

* Høyere verdier indikerer bedre helsetilstand.

Subgruppe-analyser

Resultater fra F-S-testen brukt på ACM og CVH (supplert med gevinstratio) favoriserte konsekvent akoramidis versus placebo i undergruppene for stratifiseringsparameteren (villtype eller variant), NYHA-klasser og ATTR National Amyloidosis Centre (NAC)-stadium (figur 2).

Figur 2: Hierarkisk kombinasjon av dødelighet av alle årsaker og CV-relatert sykehusinnleggelse, Finkelstein-Schoenfeld og gevinstratio-resultater totalt og etter undergruppe (mITT-populasjon)¹



Forkortelser: ACM = dødelighet av alle årsaker; ATTRwt-CM = villtype ATTR-CM; ATTRv-CM = variant ATTR-CM; CVH = kardiovaskulærrelatert sykehusinnleggelse; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (London, Storbritannia); NYHA = New York Heart Association; NAC-stadium I (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadium II (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m² eller NT-proBNP > 3 000 pg/ml og eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stadium III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml og eGFR < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ Gevinstratioen er antallet par med «gevinst» for akoramidis-behandlede deltakere delt på antallet par med «gevinst» for placebo-behandlede deltakere.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med BEYONTTRA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ATTR-CM (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Økningen i eksponeringsparametre (areal under konsentrasjon-tid-kurven [AUC] og maksimal konsentrasjon [C_{maks}]) var mindre enn doseproporsjonal ved dosering én gang (opptil 1 780 mg) eller flere (opptil 712 mg) to ganger daglig.

Etter oral administrering absorberes akoramidis raskt, og maksimal plasmakonsentrasjon av uendret akoramidis oppnås vanligvis innen 1 time. Økning i plasmakonsentrasjon ble observert for akoramidisdoser fra 44,5 mg én gang daglig til 712 mg én gang daglig. Plasmaeksponering syntes å mettes ved akoramidisdoser over 712 mg til 1 068 mg. Steady state oppnås ved 10 dagers dosering med 712 mg to ganger daglig, og gjentatt dosering resulterer i mindre (ca. 1,3 til 1,6 ganger) akkumulering av akoramidis.

Den absolutte biotilgjengeligheten er ikke kjent. Imidlertid absorberes minst 75–80 % av oralt administrert enkeltdose på 712 mg, basert på en human ADME-studie (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskillelse).

Den totale graden av absorpsjon av akoramidis påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state av 712 mg akoramidis dosert to ganger daglig er 654 liter. *In vitro*-binding av akoramidis til humane plasmaproteiner er 96,4 %. Akoramidis binder seg først og fremst til TTR.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av akoramidis ble karakterisert etter administrering av en oral enkeltdose av [¹⁴C]-akoramidis til friske voksne frivillige. Akoramidis metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering, med akoramidis-β-D-glukuronid (akoramidis-AG) som den dominerende metabolitten (7,6 % av total sirkulerende radioaktivitet). Akoramidis-AG er omtrent 3 ganger mindre farmakologisk aktivt enn akoramidis, har et lavt potensial for kovalent binding og bidrar ikke betydningsfullt til farmakologisk aktivitet.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden for akoramidis er ca. 27 timer etter en enkelt dose. Ved steady state er tilsynelatende oral clearance av akoramidis 15,6 l/time.

Etter administrering av en oral enkeltdose med [¹⁴C]-akoramidis til friske voksne frivillige, ble ca. 34 % av dosens radioaktivitet gjenfunnet i feces (akoramidis er hovedkomponenten) og ca. 68 % ble gjenfunnet i urinen. Prosentandelen uendret akoramidis i urinen var < 10 %.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til akoramidis basert på alder (18,0–89,3 år), rase/etnisitet (inkludert japansk og ikke-japansk), kjønn eller nedsatt nyrefunksjon (eGFR 25,4–157 ml/min/1,73 m²).

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering var AUC for akoramidis ved steady state 37 % høyere for friske forsøkspersoner enn for pasientpopulasjonen. I forhold til hvite forsøkspersoner var AUC ved steady state 23 % høyere for svarte forsøkspersoner og 38 % høyere for ikke-hvite, ikke-svarte forsøkspersoner. Disse effektene er innenfor intervallet for interindividuell variasjon (CV = 38 %). Modellen forutsa også at det ikke ville være klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til akoramidis på grunn av kroppsvekt, innenfor kroppsvektområdet 50,9 til 133 kg.

Det ble ikke utført en egen studie av nedsatt nyrefunksjon, ettersom akoramidis ikke i vesentlig grad elimineres via nyrene. Men til tross for at hovedmetabolitten (akoramidis-AG) ikke har noe klinisk relevant bidrag til farmakologisk aktivitet i den studerte populasjonen, er data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) begrenset, og det finnes ingen data på pasienter som får dialyse. Clearancen til akoramidis-metabolitten akoramidis-AG kan bli påvirket av alvorlig nedsatt nyrefunksjon, noe som potensielt kan føre til større systemisk eksponering for akoramidis-AG. Selv om denne potensielle økningen i akoramidis-AG-eksponering ikke forventes å utgjøre et klinisk meningsfullt bidrag til den farmakologiske aktiviteten, bør akoramidis brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Akoramidis er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksitet (fertilitet og embryoføtal utvikling).

I studien av pre- og postnatal utvikling hos rotter med akoramidis ble det observert redusert overlevelse hos avkom, redusert avkomvekt og læringsvansker etter maternell doseadministrasjon under drektighet og diegiving med akoramidis ved 1 000 mg/kg/dag. Ved denne dosen ble det også

observert alvorlig toksisitet hos moren, inkludert dødsfall og vekttap i løpet av perioden for organogenese. Det høyeste nivået som ikke gir skadelig effekt (NOAEL, no observed adverse effect level) i toksisitetsstudien av pre- og postnatal utvikling hos rotter, ble fastsatt ved testdosen på 350 mg/kg/dag, og (AUC-verdier var omtrent 21 ganger human eksponering ved den kliniske dosen av akoramidis).

Det ble ikke utført studier av placentaoverføring og utskillelse i melk hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Kolloidal hydrert silika (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Makrogolpolyvinylalkoholpolymer, podet (E 1209)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Glycerylmonokaprylokaprat type I (E 471)
Polyvinylalkohol (E 1203)

Trykkfarge

Jernoksid, svart (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Hypromellose 2910 (E 464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger – termoformede blistere med dobbelt hulrom av PVC/PCTFE med lokk av aluminiumsfolie

Pakningsstørrelser: 120 tabletter i 6 blisterstrips, hver med 10 hulrom (2 tabletter per hulrom)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/24/1906/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen, eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****Blisterpakning – filmdrasjerte tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BEYONTTRA 356 mg tabletter, filmdrasjerte
akoramidis

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder akoramidishydroklorid tilsvarende 356 mg akoramidis.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

120 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Filmdrasjert tablett som må svelges hel.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1906/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

BEYONTTRA 356 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERFOLIE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEYONTTRA 356 mg tabletter, filmdrasjerte
akoramidis

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG (*Bayer Logo*)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

BEYONTTRA 356 mg tabletter, filmdrasjerte akoramidis

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva BEYONTTRA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BEYONTTRA
3. Hvordan du bruker BEYONTTRA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BEYONTTRA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BEYONTTRA er og hva det brukes mot

BEYONTTRA inneholder virkestoffet akoramidis (som hydrokolorid).

Det brukes til å behandle voksne med kardiomyopati (en sykdom som påvirker hjertemuskelen) som følge av transtyretinamyloidose (ATTR-CM).

Hos personer med transtyretinamyloidose er det et protein kalt transtyretin (TTR) som ikke fungerer som det skal, noe som fører til at det brytes opp og danner fibrøse ansamlinger som kalles amyloider. Når amyloider dannes i hjertet, kan hjertemuskelen bli stiv og hindre hjertet i å fungere normalt. BEYONTTRA stabiliserer TTR, noe som kan forhindre at det brytes opp og danner amyloider. Dette hjelper personer som har fått hjertet skadet av transtyretinamyloid kardiomyopati.

2. Hva du må vite før du bruker BEYONTTRA

Bruk ikke BEYONTTRA

Dersom du er allergisk overfor akoramidis eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker BEYONTTRA, spesielt dersom du har leverproblemer eller alvorlige nyreproblemer.

Når du starter behandlingen, kan du oppleve endringer i blodprøvene for nyrefunksjonen, men disse endringene skal ikke være skadelig for nyrene.

Barn og ungdom

BEYONTTRA brukes ikke hos barn og ungdom. Bruk er ikke undersøkt hos denne pasientgruppen.

Andre legemidler og BEYONTTRA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

BEYONTTRA kan endre skjoldbruskkjertelblodprøvene dine, men disse endringene skal ikke være skadelige for skjoldbruskkjertelfunksjonen.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, da det ikke er kjent om BEYONTTRA kan skade det ufødte barnet.

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme. Det er ingen data på bruk av BEYONTTRA hos gravide kvinner.

Kjøring og bruk av maskiner

BEYONTTRA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker BEYONTTRA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er to filmdrasjerte tabletter (712 mg) tatt gjennom munnen to ganger daglig. Den totale daglige dosen er 1 424 mg akoramidis.

BEYONTTRA-tablettene skal svelges hele. Du kan ta dem med vann, med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av BEYONTTRA

Du skal ikke ta flere tabletter enn legen har fortalt deg. Kontakt legen dersom du tror du har tatt for mye av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta BEYONTTRA

Dersom du glemmer å ta tablettene, skal du ta dem på neste vanlige tidspunkt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med BEYONTTRA

Ikke avbryt behandlingen med BEYONTTRA uten å snakke med legen først. Sykdommen din kan utvikle seg dersom du avbryter behandlingen med BEYONTTRA.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger er:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- diaré
- smertefull betennelse i leddene (urinsyregikt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BEYONTTRA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BEYONTTRA

- Virkestoff er akoramidis (som hydroklorid). Hver tablett inneholder akoramidishydroklorid tilsvarende 356 mg akoramidis.
- Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), krysskarmellosenatrium (E 468), kolloidal hydrert silika (E 551), magnesiumstearat (E 470b), makrogolpolyvinylalkoholpolymer, podet (E 1209), talkum (E 553b), titandioksid (E 171), glycerylmonokaprylokaprat type I (E 471), polyvinylalkohol (E 1203), jernoksid, svart (E 172), propylenglykol (E 1520), hypromellose 2910 (E 464).
- Se avsnitt 2 for informasjon om natrium.

Hvordan BEYONTTRA ser ut og innholdet i pakningen

BEYONTTRA 356 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er hvite, ovale på ca. 15 mm lange × 7,5 mm bredde, merket med «BEYONTTRA» i svart blekk på den ene siden.

BEYONTTRA er tilgjengelig i blisterpakninger med dobbelt hulrom av PVC/PCTFE med lokk av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 120 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 – 799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Sverige

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

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.