

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BEYONTTRA 356 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller akoramidishydroklorid motsvarande 356 mg akoramidis.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita, ovala filmdragerade tabletter cirka 15 mm × 7,5 mm med företaget BridgeBios logotyp följt av "ACOR" i svart bläck tryckt på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BEYONTTRA är indikerat för behandling av vildtyp eller variant transtyretinamyloidosis hos vuxna patienter med kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska sättas in av en läkare med kunskap om behandling av patienter med transtyretinamyloidosis kardiomyopati (ATTR-CM).

Dosering

Rekommenderad dos av akoramidis är 712 mg (två tabletter på 356 mg) oralt, två gånger dagligen, motsvarande en total dos på 1 424 mg per dag.

Det finns inga effektdata för patienter med New York Heart Association (NYHA)-klass IV (se avsnitt 5.1).

Glömd dos

Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en glömd enskild dos. Doseringen ska återupptas vid nästa schemalagda tidpunkt.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år, se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på låg njurclearance för akoramidis krävs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2). Data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är begränsade (se avsnitt 4.4 och 5.2) och det finns inga data för dialyspatienter. Därför bör akoramidis användas med försiktighet i denna population.

Nedsatt leverfunktion

Akoramidis har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för användning till denna population (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av akoramidis för en pediatrisk population för indikationen ”behandling av vildtyp eller variant transtyretinamyloidosis med kardiomyopati”.

Administreringssätt

Oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska sväljas hela. BEYONTTRA kan tas med vatten, med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Akoramidis har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för användning till denna population (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är begränsade (se avsnitt 4.2 och 5.2) och det finns inga data för dialyspatienter. Därför bör akoramidis användas med försiktighet i denna population.

Hemodynamiska njurparametrar

Patienter som behandlades med akoramidis upplevde en inledande minskning av beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) under behandlingens första månad och en motsvarande ökning av uppmätt serumkreatinin (se avsnitt 5.1).

Denna förändring av eGFR och serumkreatinin var icke-progressiv, reversibel hos de patienter vars behandling avbröts, samt inte förknippad med njurskada. Detta överensstämmer med en renal hemodynamisk effekt.

Information om hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av akoramidis på andra läkemedel

Transportörsystem

Baserat på en klinisk studie med friska, frivilliga vuxna förväntas inte hämning av organiska anjontransportörer (OAT)-1 och -3 leda till kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med OAT-1- och OAT-3-substrat (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin och zalcitabin).

Baserat på en *in vitro*-studie förväntas inga läkemedelsinteraktioner vid samtidig administrering med substrat för bröstcancerresistensprotein (BCRP) vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Baserat på *in vitro*-studier är det osannolikt att akoramidis orsakar några kliniskt relevanta uridin 5'-disfofo-(UDP)-glukuronosyltransferasberoende eller cytokrom P450-beroende interaktioner. Dock visade sig akoramidis vara en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 *in vitro*. Ingen *in vivo*-studie har utförts. Därför bör samtidiga CYP2C8- och CYP2C9-substrat med smalt terapeutiskt index användas med försiktighet.

Effekten av andra läkemedel på akoramidis

Diuretika

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys (PK) påverkar samtidig användning av diuretika hos patienter inte steady-state-koncentrationen av akoramidis i plasma.

Hämmare av bröstcancerresistensprotein

Akoramidis är ett substrat för BCRP. Baserat på en *in vitro*-studie förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med BCRP-hämmare.

Magsyrareducerande medel

Ingen särskild *in vivo* läkemedelsinteraktionsstudie med magsyrareducerande medel har utförts. Effekten av magsyrareducerande medel på akoramidis farmakokinetik är därför inte känd. Trots den markanta pH-beroende lösligheten av akoramidis i det fysiologiska pH-området, observerades inga skillnader i systemisk exponering för akoramidis eller i den farmakodynamiska markören (TTR-stabilisering) mellan patienter som tog syrareducerande medel och patienter som inte tog syrareducerande medel, i fas 3-studien.

Effekt på laboratorieanalys

Akoramidis kan minska koncentrationerna av fritt tyroxin i serum utan åtföljande förändring av tyroideastimulerande hormon (TSH). Inga motsvarande kliniska fynd som överensstämmer med tyroideadysfunktion har observerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av akoramidis hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat på utvecklingstoxicitet vid en dos som också orsakade toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Akoramidis rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om akoramidis eller metaboliter från akoramidis utsöndras i bröstmjolk. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3). Akoramidis ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata hos människa. Nedsatt fertilitet har inte observerats i prekliniska studier vid supratherapeutisk exponering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

BEYONTTRA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på den kliniska studien var de vanligaste rapporterade biverkningarna diarré (11,6 %) och gikt (11,2 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerhetsdata återspeglar exponeringen av 421 deltagare med ATTR-CM för akoramidis 712 mg (som två tabletter på 356 mg) administrerat oralt två gånger dagligen i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie med 30 månaders fast behandlingstid hos patienter som diagnostiserats med ATTR-CM.

Biverkningar anges nedan enligt MedDRA-organsystem och frekvenskategorier följer standardkonventionen: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Biverkningarna i tabellen nedan har hämtats från kumulativa kliniska data från deltagare med ATTR-CM.

Tabell 1: Lista över biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Diarré
Metabolism och nutrition	Gikt

Beskrivning av utvalda biverkningar

De flesta fall av diarré och gikt var inte allvarliga och övergående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering.

Vid misstänkt överdosering bör behandling vara symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB25.

Verkningsmekanism

Transtyretinamyloid kardiomyopati orsakas av transtyretin-(TTR)-tetramerens nedbrytning till de monomerer den består av. Dessa monomerer felveckas och aggregeras som oligomera amyloida prekursorer som deponeras i hjärtat där de bildar amyloida fibriller.

Akoramidis är en specifik stabiliserare av TTR. Akoramidis har utformats för att efterlikna den genetiska varianten (T119M) som skyddar mot sjukdom genom att bilda vätebindningar mellan intilliggande serinrester inom tetramerens båda tyroxinbindande positioner. Denna interaktion ökar tetramerens stabilitet och hämmar dess nedbrytning till monomerer, vilket bromsar den amyloidogena processen som leder till ATTR-CM.

Farmakodynamisk effekt

Nära fullständig stabilisering av transtyretin observerades med akoramidis i vildtypsgenotyper och i alla amyloidogena variantgenotyper som analyserades, däribland de vanligaste genotyperna V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) och V122I (p.V142I). I studien ATTRIBUTE-CM observerades en nära fullständig ($\geq 90\%$) TTR-stabilisering vid den första utvärderingen efter dosering (dag 28) hos patienter (vildtyp och variant ATTR-CM) som behandlades med akoramidis (712 mg två gånger dagligen). Effekten kvarstod till och med månad 30. Vid alla mätningar efter baslinjen (från dag 28 till och med månad 30) var TTR-nivåerna högre i akoramidisgruppen jämfört med placebogruppen (vid månad 30, medelförändring från baslinjen 9,1 mg/dl med akoramidis jämfört med 1,3 mg/dl med placebo).

I studien ATTRIBUTE-CM var ökningen i N-terminalt prohormon till hjärn-natriuretisk peptid (NT-proBNP) vid månad 30 gynnsammare med akoramidis och var cirka hälften så stor som ökningen som sågs med placebo. En mindre ökning av troponin I observerades också med akoramidis jämfört med placebo.

I ATTRIBUTE-CM var medelvärdet för serumkreatinin (och uppskattad glomerulär filtreringshastighet, eGFR) vid baslinjen 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m²) i akoramidisgruppen och 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m²) i placebogruppen. Vid dag 28 sågs en förändring jämfört med baslinjen i medelvärdet för serumkreatinin (eGFR) som var större i akoramidisgruppen (observerade värden för serumkreatinin vid dag 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m²) jämfört med placebogruppen (observerade värden för serumkreatinin vid dag 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m²). Efter dag 28 var serumkreatinin (eGFR) stabilt i akoramidisgruppen under resten av studien. En progressiv ökning av serumkreatinin och motsvarande progressiv minskning av eGFR förekom i placebogruppen jämfört med baslinjen till och med månad 30. Vid månad 30 var serumkreatinin 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m²) och 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m²) för akoramidisgruppen respektive placebogruppen. Den observerade ökningen av serumkreatinin och motsvarande minskning av eGFR som observerades hos patienter som behandlades med akoramidis var reversibel om behandlingen avbröts.

Hjärtelektrofysiologi

Den maximala dosen av akoramidis, 1 780 mg, som studerades som en engångsdos hos friska, frivilliga vuxna, hade ingen kliniskt relevant effekt på hjärtats retledningsförmåga eller repolarisering (ingen koncentration-QTc-påverkan observerades). Dessa observationer tyder på en låg risk för proarytmi.

Klinisk effekt

ATTRibute-CM var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som genomfördes hos 632 deltagare med ATTR-CM av vildtyp eller variant (ärfdig eller de novo) och hjärtsvikt av NYHA-klass I-III, med aktuella eller tidigare symtom på hjärtsvikt. Deltagarna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få akoramidis 712 mg (n = 421) eller motsvarande dos placebo (n = 211) två gånger dagligen i 30 månader. Behandlingstilldelningen stratifierades efter huruvida deltagarna hade variant ATTR-CM (ATTRv-CM) eller vildtyp ATTR-CM (ATTRwt-CM) samt sjukdomens svårighetsgrad vid baslinjen, det vill säga NT-proBNP-nivå och njurfunktion enligt eGFR. Patienter med eGFR < 15 ml/min/1,73 m² exkluderades från deltagande i studien.

Tabell 2: Demografi och egenskaper vid baslinjen (mITT-population¹)

Egenskap	Akoramidis n = 409	Placebo n = 202
Ålder – år		
Medelvärde (standardavvikelse)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Kön – antal (%)		
Män	374 (91,4)	181 (89,6)
Kvinnor	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR-genotyp ² – antal (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA-klass – antal (%)		
NYHA-klass I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA-klass II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA-klass III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – antal (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – antal (%)		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC-stadium ³ – antal (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Permanent pacemaker i anamnesen – antal (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Förmaksflimmer i anamnesen – antal (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Förkortningar: ATTRv = variant transtyretinamyloidosis; ATTRwt = förvärvad transtyretinamyloidosis; NAC = National Amyloidosis Centre (London, Storbritannien); NYHA = New York Heart Association; eGFR = uppskattad glomerulär filtrationshastighet; NT-proBNP = N-terminalt prohormon tillhjärn-natriuretisk peptid; TTR = transtyretin.

¹ mITT = modifierad intent-to-treat (eGFR vid baslinjen ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Stratifieringsfaktorer.

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

Deltagarna tilläts att påbörja öppen behandling med tafamidis om det förskrevs som ett samtidigt administrerat läkemedel efter 12 månader i studien. Totalt fick 107 deltagare tafamidis, varav 61 (14,9 %) i akoramidisgruppen och 46 (22,8 %) i placebogruppen.

Studiens primära syfte var att etablera akoramidis överlägsenhet jämfört med placebo enligt ett hierarkiskt effektmått som innefattade dödlighet oavsett orsak (all-cause mortality, ACM) och den kumulativa frekvensen av sjukhusinläggningar på grund av kardiovaskulära händelser (cardiovascular-related hospitalisation, CVH). Sekundära syften innefattade bedömning av ACM, CVH, sex minuters gångtest, total poäng på Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (ett mått på livskvalitet), TTR-nivå i serum samt NT-proBNP. De huvudsakliga effektanalyserna utfördes hos de 611 deltagarna i den modifierade intent-to-treat (mITT)-populationen, utan justering för om öppen behandling med tafamidis inlett.

Effektanalys

Effektanalysen utfördes med det stratifierade Finkelstein-Schoenfeld-testet (F-S) som tillämpades hierarkiskt på ACM och CVH under studieperioden på 30 månader. Med metoden jämfördes parvis varje deltagare med alla andra deltagare inom varje stratum. I denna hierarkiska metod jämförs varje par först avseende ACM, och sedan avseende CVH endast om jämförelsen av ACM bedömdes oavgjord. Resultatet av denna analys var statistiskt signifikant (tabell 3).

Dödlighet oavsett orsak rapporterades hos 19,3 % och 25,7 % av deltagarna i akoramidisgruppen respektive placebogruppen. Majoriteten (79 %) av dödsfallen var kardiovaskulärt (CV) relaterade, där akoramidisgruppen hade en relativ riskreduktion på 3 % i CV-relaterad dödlighet jämfört med placebo. CV-relaterad dödlighet rapporterades hos 14,9 % av deltagarna i akoramidisgruppen respektive 21,3 % av deltagarna i placebogruppen. Riskkvot: 0,709 (95 % KI: 0,476, 1,054, $p = 0,0889$, Cox proportional hazard-modell).

En Cox-regressionsanalys visade en minskning på 35,5 % av risken för det kombinerade utfallsmåttet ACM eller första sjukhusinläggningen av kardiovaskulär orsak (riskkvot: 0,645 [95 % KI: 0,500, 0,832; $p = 0,0008$]). Separationen i Kaplan-Meier-kurvorna observerades vid månad 3 och fortsatte till och med månad 30 (figur 1).

Effektresultaten för ACM och CVH som påvisades i mITT-populationen observerades också i ITT-populationen (alla randomiserade forskningspersoner oberoende av eGFR vid baslinjen).

Tabell 3: Effektresultat från Finkelstein-Schoenfeld-analysen, dödlighet oavsett orsak och sjukhusinläggning på grund av en kardiovaskulär händelse vid månad 30 i ATTRIBUTE-CM (mITT-populationen)

Parameter	Akoramidis n = 409	Placebo n = 202
Kombination av ACM och kumulativ frekvens av CVH Vinstkvot (95 %KI) F-S ¹ p-värde	1,464 (1,067, 2,009) $p = 0,0182$	
Antal (%) deltagare vid liv vid månad 30 ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Antal (%) deltagare med CVH	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Totalt antal CVH-händelser	182	170
Frekvens av CVH per år per deltagare (medelvärde) ³	0,29	0,55
Relativ riskkvot ⁴ p-värde	0,496 $p < 0,0001$	

Förkortningar: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = dödlighet oavsett orsak; CVH = sjukhusinläggning på grund av kardiovaskulär händelse; mITT = modifierad intent-to-treat, KI = konfidensintervall.

¹ Vid analys med F-S-metoden jämförs varje deltagare inom varje stratum hierarkiskt, där det första utfallsmåttet är ACM. Om paret bedöms oavgjord på ACM bedöms de sedan på CVH.

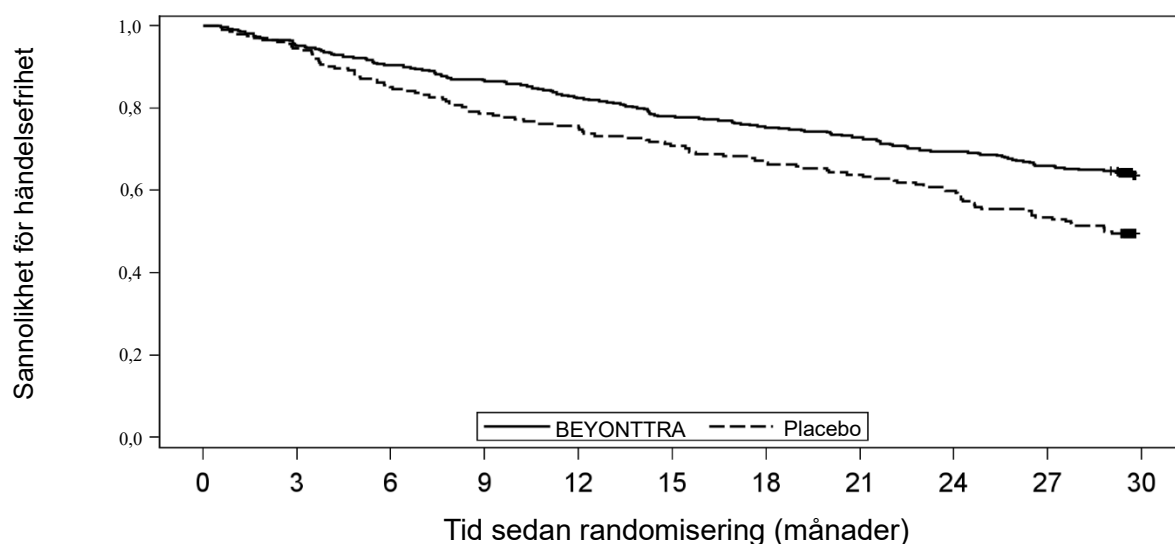
² Hjärttransplantation och implantation av mekanisk hjärtpump anses vara indikatorer på terminal sjukdom. När detta förekom behandlades händelserna som likvärdigt med dödsfall i analysen. Dessa deltagare ingår

därför inte i ”Antal deltagare vid liv vid månad 30” även om de är vid liv baserat på den uppföljande bedömningen av vitalstatus vid 30 månader. Vitalstatus vid månad 30 var känd för alla deltagare.

- ³ CVH per år för varje deltagare beräknas enligt följande: (deltagarens totala antal observerade CVH) / (uppföljningens varaktighet i år) och innefattar händelser av kliniskt intresse (events of clinical interest, EOCI). EOCI definieras som vårdbesök (t.ex. akutmottagning, akutavdelning, närakut) på < 24 timmar för intravenös urindrivande behandling för behandling av dekompenenserad hjärtsvikt.

- ⁴ Från en negativ binomial regressionsmodell.

Figur 1: Tid till dödlighet oavsett orsak eller första kardiovaskulärt relaterade sjukhusinläggningen



Deltagare med fortsatt risk (kumulativa händelser)										
BEYONTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)

Sex minuters gångtest (6MWD) och KCCQ

Behandlingseffekten av akoramidis på funktionell kapacitet och hälsotillstånd bedömdes med hjälp av 6MWD samt skattningsvärdet KCCQ-OS, som består av områdena fysisk begränsning, symtom, social begränsning och livskvalitet (tabell 4). En behandlingseffekt till fördel för akoramidis observerades först för 6MWD och KCCQ-OS vid månad 18 respektive månad 3, och kvarstod till och med månad 30.

Tabell 4: Värden för 6MWD och KCCQ-OS

Effektmått*	Medelvärde vid baslinjen (SD)		Förändring från baslinje till månad 30, LS-medelvärde (SE)		Behandlingsskillnad jämfört med LS-medelvärde för placebo (96 % KI)	p-värde
	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

Förkortningar: 6MWD = 6 minuters gångavstånd; KI = konfidensintervall, KCCQ-OS = värde för Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary, LS = minstakvadrat, SD = standardavvikelse, SE= standardfel

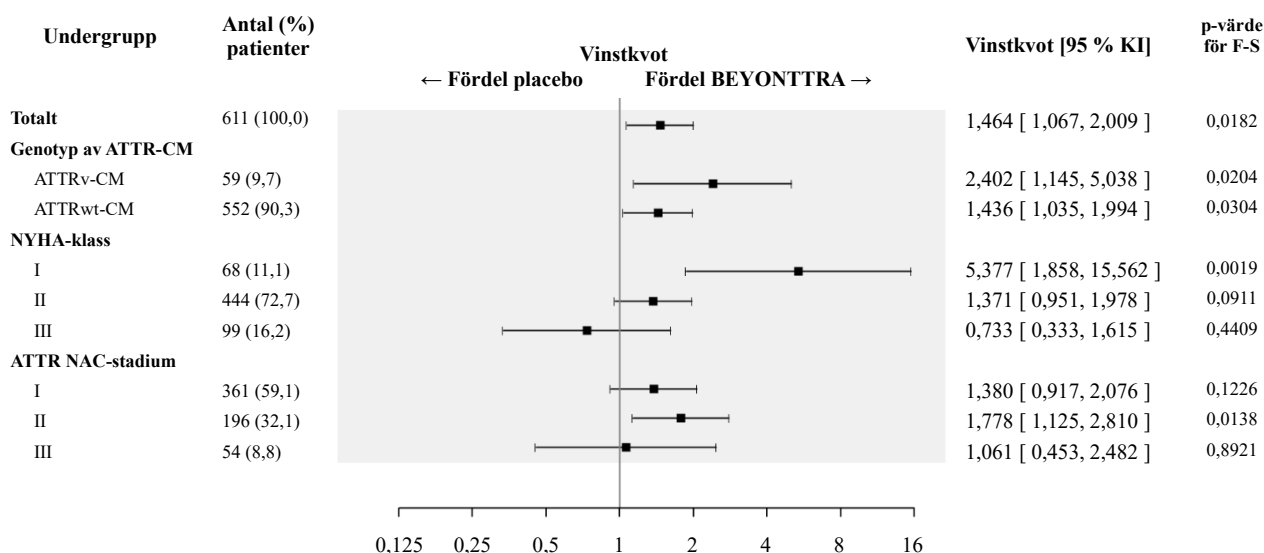
* Högre värden tyder på bättre hälsotillstånd.

Analys av undergrupper

Resultat från F-S-testet tillämpat på ACM och CVH (kompletterat med vinstkvot) visade konsekvent på fördelar i resultat för akoramidis jämfört med placebo i samtliga undergrupper:

stratifieringsparameter (vildtyp eller variant), NYHA-klass och ATTR National Amyloidosis Centre (NAC)-stadium (figur 2).

Figur 2: Hierarkisk kombination av dödlighet oavsett orsak och sjukhusinläggning på grund av en kardiovaskulär händelse, resultat för Finkelstein-Schoenfeld och vinstkvot totalt och enligt undergrupp (mITT-population)¹



Förkortningar: ACM = dödlighet oavsett orsak; ATTRwt-CM= förvärvad ATTR-CM; ATTRv-CM = variant ATTR-CM; CVH = kardiovaskulärt relaterad sjukhusinläggning; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (London, Storbritannien); NYHA = New York Heart Association; stadium I (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml och eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²); stadium II (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml och eGFR < 45 ml/min/1,73 m² eller NT-proBNP > 3 000 pg/ml och eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²); stadium III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml och eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

¹ Vinstkvoten är antalet par av deltagarna i akoramidisgruppen som "vinner" delat med antalet par av deltagarna i placebogruppen som "vinner".

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för BEYONTTRA för alla grupper av den pediatrika populationen för ATTR-CM (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ökningen av exponeringsparametrarna (arean under kurvan för koncentration-tid [AUC] och maxkoncentration [C_{max}]) var mindre än dosproportionell jämfört med en engångsdos (upp till 1 780 mg) eller flera doser (upp till 712 mg) vid dosering två gånger dagligen.

Efter oral administrering absorberas akoramidis snabbt och maximal koncentration i plasma av oförändrad akoramidis uppnås vanligtvis inom 1 timme. Ökning av plasmakoncentrationen observerades för akoramidis vid doseringar från 44,5 mg en gång dagligen till 712 mg en gång dagligen. Plasmaexponeringen verkade mättas vid dosering av akoramidis högre än 712 mg till 1 068 mg. Steady-state uppnås efter 10 dagars dosering med 712 mg två gånger dagligen, och upprepade dosering resulterar i en mindre (cirka 1,3 till 1,6 gånger) ackumulering av akoramidis.

Den absoluta biotillgängligheten är inte känd. Minst 75-80 % av den oralt administrerade engångsdosen 712 mg absorberas dock baserat på en human ADME-studie (absorption, distribution, metabolism, utsöndring).

Den totala absorptionen av akoramidis påverkas inte av födointag.

Distribution

Den skenbara steady-state-distributionsvolymen för 712 mg akoramidis doserat två gånger dagligen är 654 liter. *In vitro* är bindningen av akoramidis till humana plasmaproteiner 96,4 %. Akoramidis binder primärt till TTR.

Metabolism

Metabolismen av akoramidis beskrevs efter administrering av en oral engångsdos av [¹⁴C]-akoramidis till friska, frivilliga vuxna. Akoramidis metaboliseras huvudsakligen genom glukuronidering, där akoramidis-β-D-glukuronid (akoramidis-AG) är den dominerande metaboliten (7,6 % av den totala cirkulerande radioaktiviteten). Akoramidis-AG är ungefär 3 gånger mindre farmakologiskt aktivt än akoramidis, har en låg potential för kovalent bindning och bidrar inte på något relevant sätt till farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för akoramidis är cirka 27 timmar efter en engångsdos. Vid steady-state är den skenbara orala clearance av akoramidis 15,6 l/timme.

Efter administrering av en oral engångsdos av [¹⁴C]-akoramidis till friska, frivilliga vuxna kunde cirka 34 % av dosens radioaktivitet påvisas i avföringen (där akoramidis utgjorde den huvudsakliga delen) och cirka 68 % i urinen. Andelen oförändrad akoramidis i urinen var < 10 %.

Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för akoramidis observerades baserat på ålder (18,0-89,3 år), ursprung/etnicitet (inklusive japanskt och icke-japanskt ursprung), kön eller nedsatt njurfunktion (eGFR 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering var AUC för akoramidis vid steady-state 37% högre för friska forskningspersoner än för patientpopulationen. I förhållande till vita forskningspersoner var AUC vid steady-state 23% högre för svarta forskningspersoner och 38% högre för icke-vita, icke-svarta forskningspersoner. Dessa effekter ligger inom intervallet för interindividuell variabilitet (CV = 38%). Modellen förutspådde också avsaknad av kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för akoramidis på grund av kroppsvikt inom intervallet 50,9 till 133 kg.

Någon särskild njurfunktionsstudie har inte utförts eftersom akoramidis inte elimineras via njurarna i någon större utsträckning. Trots att huvudmetaboliten (akoramidis-AG) inte har någon kliniskt relevant bidrag till den farmakologiska aktiviteten i den studerade populationen, så är data hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) begränsad och det finns ingen data för dialyspatienter. Clearance av akoramidis-metaboliten akoramidis-AG kan påverkas av kraftigt nedsatt njurfunktion, vilket potentiellt kan leda till högre systemisk exponering av akoramidis-AG. Även om denna potentiella ökning av exponeringen för akoramidis-AG inte förväntas ha ett kliniskt betydelsefullt bidrag till farmakologisk aktivitet, bör akoramidis användas med försiktighet hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Akoramidis har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk data avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling (fertilitet och embryofetal utveckling) visade inte några särskilda risker för människa.

I en studie av akoramidis effekt på pre- och postnatal utveckling hos råttor observerades minskad överlevnad hos avkomman, minskad vikt hos avkomman och inlärningssvårigheter efter administrering av maternell dos av akoramidis på 1 000 mg/kg/dag under dräktighet och diande. Allvarlig toxicitet hos modern, inklusive dödlighet och viktnedgång under organogenesen, observerades också vid denna dos. Nivå utan observerade biverkningar NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) fastställdes i en pre- och postnatal utvecklingstoxicitetsstudie på råttor vid testdosen på 350 mg/kg/dag av akoramidis, (AUC-värdena var ungefär 21 gånger den humana exponeringen vid klinisk dos av akoramidis).

Studier av överföring via moderkakan och utsöndring i mjölk hos djur har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Krosskarmellosnatrium (E 468)
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettdragering

Makrogol-poly(vinylalkohol)-ympsampolymer (E 1209)
Talk (E 553B)
Titandioxid (E 171)
Glycerylmonokaprylokaprat typ I (E 471)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Tryckfärg

Svart järnoxid (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Hypromellos (2910) (E 464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar – Termoformade blister av PVC/PCTFE med dubbla hålrum och lock av aluminiumfolie

Förpackningsstorlekar: 120 tabletter i 6 blisterstrips, var och en med 10 hålrum (2 tabletter per hålrum)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1906/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****Blisterförpackning – filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

BEYONTTRA 356 mg filmdragerade tabletter
akoramidis

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller akoramidishydroklorid motsvarande 356 mg akoramidis.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Filmdragerad tablett

120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Den filmdragerade tabletten måste sväljas hel.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1906/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

BEYONTTRA 356 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BEYONTTRA 356 mg filmdragerade tabletter
akoramidis

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BridgeBio (som logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

BEYONTTRA 356 mg filmdragerade tabletter akoramidis

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad BEYONTTRA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar BEYONTTRA
3. Hur du tar BEYONTTRA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BEYONTTRA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BEYONTTRA är och vad det används för

BEYONTTRA innehåller den aktiva substansen akoramidis (som hydroklorid).

Det används för att behandla vuxna med kardiomyopati (en sjukdom som påverkar hjärtmuskeln) till följd av transtyretinamyloidosis (ATTR-CM).

Hos personer med transtyretinamyloidosis fungerar ett protein som kallas transtyretin inte som det ska, vilket gör att det bryts sönder och bildar fibrösa ansamlingar som kallas amyloider. När amyloider ansamlas i hjärtat blir hjärtmuskeln stel, och hjärtat kan inte fungera normalt. BEYONTTRA stabiliserar transtyretin, vilket kan förhindra att det bryts sönder och bildar amyloider. Detta hjälper personer vars hjärta har påverkats av transtyretinamyloid kardiomyopati.

2. Vad du behöver veta innan du tar BEYONTTRA

Ta inte BEYONTTRA

Om du är allergisk mot akoramidis eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar BEYONTTRA, särskilt om du har leverproblem eller allvarliga njurproblem.

När du påbörjar behandlingen kan du få förändringar på blodprov som mäter njurfunktionen, men dessa förändringar ska inte vara skadliga för njurarna.

Barn och ungdomar

BEYONTTRA används inte till barn och ungdomar. Dess användning har inte studerats i denna population.

Andra läkemedel och BEYONTTRA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

BEYONTTRA kan orsaka förändringar på blodprov som mäter sköldkörtelns funktion, men dessa förändringar ska inte vara skadliga för sköldkörteln.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel eftersom det inte är känt om BEYONTTRA kan skada det ofödda barnet.

Det är okänt om detta läkemedel passerar över till bröstmjolk. Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Det finns inga data om användning av BEYONTTRA hos gravida kvinnor.

Körförmåga och användning av maskiner

BEYONTTRA har ingen eller försumbar effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar BEYONTTRA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är två filmdragerade tabletter (712 mg) som tas via munnen två gånger om dagen. Den totala dagliga dosen är 1 424 mg akoramidis.

Tabletterna ska sväljas hela. Du kan ta dem med vatten, med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av BEYONTTRA

Ta inte fler tabletter än vad din läkare har ordinerat att du ska ta. Kontakta din läkare om du tror att du har tagit för mycket av detta läkemedel.

Om du har glömt att ta BEYONTTRA

Om du har glömt att ta dina tabletter ska du ta dem som vanligt nästa gång det är dags att ta dem. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta BEYONTTRA

Sluta inte att ta BEYONTTRA utan att först tala med läkare. Din sjukdom kan försämrans om du slutar att ta BEYONTTRA.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- diarré
- smärtsam inflammation i lederna (gikt).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BEYONTTRA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad BEYONTTRA innehåller

- Den aktiva substansen är akoramidis (som hydroklorid). Varje tablett innehåller akoramidishydroklorid som motsvarar 356 mg akoramidis.
- Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa (E 460), krosskarmellosnatrium (E 468), kolloidal hydratiserad kiseldioxid (E 551), magnesiumstearat (E 470b), makrogol-poly(vinylalkohol)-ympsampolymer (E 1209), talk (E 553b), titandioxid (E 171), glycerylmonokaprylokaprat typ I (E 471), poly(vinylalkohol) (E 1203), svart järnoxid (E 172), propylenglykol (E 1520), hypromellos 2910 (E 464).
- Se avsnitt 2 för information om natrium.

BEYONTTRAs utseende och förpackningsstorlekar

BEYONTTRA 356 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är vita, ovala filmdragerade tabletter cirka 15 mm × 7,5 mm med BridgeBios företagslogotyp följt av "BeyoR" i svart bläck tryckt på ena sidan.

BEYONTTRA finns i blister med dubbla hålrum av PVC/PCTFE med lock av aluminiumfolie i en förpackning med 120 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>