

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEYONTTRA 356 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de acoramidis echivalent cu acoramidis 356 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate albe, ovale, de aproximativ 15 mm × 7,5 mm, cu sigla companiei BridgeBio urmată de „ACOR” cu cerneală neagră pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BEYONTTRA este indicat pentru tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau variante la pacienții adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu cardiomiopatie indusă de amiloidoza cu transtiretină (ATTR-CM).

Doze

Doza recomandată de acoramidis este de 712 mg (două comprimate, 356 mg) pe cale orală, de două ori pe zi, corespunzând unei doze zilnice totale de 1424 mg.

Nu există date privind eficacitatea la pacienții cu Clasa IV New York Heart Association (NYHA) (vezi pct 5.1).

Doză omisă

Nu trebuie administrată nicio doză dublă pentru a compensa dozele individuale omise. Administrarea dozei trebuie reluată la următoarea oră programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani, vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Pe baza clearance-ului renal scăzut al acoramidis, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Datele privind pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2), iar pentru pacienții care efectuează dializă nu există date. Prin urmare, acoramidis trebuie utilizat cu prudență la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Acoramidis nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și, prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Acoramidis nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația „tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau variante cu cardiomiopatie”.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi. BEYONTTRA poate fi administrat cu apă, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Acoramidis nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și, prin urmare, nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Datele privind pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sunt limitate (vezi pct. 4.2 și 5.2), iar pentru pacienții care efectuează dializă nu există date. Prin urmare, acoramidis trebuie utilizat cu prudență la această grupă de pacienți.

Parametri hemodinamici renali

Pacienții tratați cu acoramidis au prezentat o scădere inițială a ratei de filtrare glomerulară estimate (RFG_e) în prima lună de tratament și o creștere corespunzătoare a creatininei serice măsurate (vezi pct. 5.1).

Această modificare a RFG_e și a creatininei serice a fost neprogresivă, reversibilă la pacienții al căror tratament a fost întrerupt, și nu s-a asociat cu afectare renală, în concordanță cu un efect hemodinamic renal.

Informații despre excipienți

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul acoramidis asupra altor medicamente

Sisteme de transportori

Pe baza unui studiu clinic efectuat la voluntari adulți sănătoși, nu se așteaptă ca inhibarea transportorului de anioni organici (OAT)-1 și -3 să conducă la interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic cu substraturile OAT-1 și OAT-3 (de exemplu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, bumetanidă, furosemid, lamivudină, metotrexat, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudină, zalcitabină).

Pe baza unui studiu *in vitro*, nu se anticipează nicio interacțiune medicamentoasă cu substraturile proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) administrate concomitent, la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Pe baza studiilor *in vitro*, este puțin probabil ca acoramidis să provoace interacțiuni relevante din punct de vedere clinic dependente de uridin-5'-difosfo (UDP)-glucuronozil transferază sau dependente de citocromul P450. Totuși, acoramidis s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP2C8 și CYP2C9 *in vitro*. Nu a fost efectuat niciun studiu *in vivo*. Prin urmare, substraturile concomitente ale CYP2C8 și CYP2C9 cu indice terapeutic îngust trebuie utilizate cu precauție.

Efectul altor medicamente asupra acoramidis

Diuretice

Pe baza analizei farmacocinetice (FC) populațională, utilizarea concomitentă de diuretice la pacienți nu afectează concentrațiile plasmatică de acoramidis la starea de echilibru.

Inhibitori ai proteinei de rezistență la cancerul de sân

Acoramidis este un substrat pentru BCRP. Pe baza unui studiu *in vitro*, nu se anticipează nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic cu inhibitori ai BCRP.

Agenți care reduc aciditatea gastrică

Nu a fost efectuat niciun studiu *in vivo* dedicat privind interacțiunile medicamentoase cu agenți care reduc aciditatea gastrică.

Astfel, efectul agenților care reduc aciditatea gastrică asupra farmacocineticii acoramidis este necunoscut. În ciuda solubilității marcate în funcție de pH a acoramidis în intervalul fiziologic al pH-ului, în studiul de fază 3 nu au fost observate diferențe în ceea ce privește expunerea sistemică la acoramidis sau markerul-ul farmacodinamic (stabilizarea TTR) între pacienții care utilizează agenți de reducere a acidității gastrice și pacienții care nu utilizează agenți de reducere a acidității gastrice.

Efectul asupra analizelor de laborator

Acoramidis poate scădea concentrațiile serice de tiroxină liberă, fără o modificare simultană a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Nu au fost observate rezultate clinice corespunzătoare în concordanță cu disfuncția tiroidiană.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea acoramidis la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra dezvoltării la o doză care a provocat și toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Acoramidis nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acoramidis sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari (vezi pct. 5.3). Acoramidis nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date despre fertilitate la om. Afectarea fertilității nu a fost observată în studiile non-clinice cu expuneri supra-terapeutice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BEYONTTRA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza studiilor clinice, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost diareea (11,6%) și guta (11,2%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Datele de siguranță reflectă expunerea a 421 de pacienți cu ATTR-CM la acoramidis 712 mg (sub forma a două comprimate de 356 mg) administrat pe cale orală, de două ori pe zi într-un studiu pivot de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată fixă de tratament de 30 de luni, la pacienți diagnosticați cu ATTR-CM.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvență, utilizând convenția standard: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). Reacțiile adverse prezentate mai jos provin din datele clinice cumulative de la participanții cu ATTR-CM.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree
Tulburări metabolice și de nutriție	Gută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Majoritatea evenimentelor de diaree și gută nu au fost grave și s-au remis.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică privind supradozajul.

În caz de suspiciune de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie cardiacă, alte preparate cardiace, codul ATC: C01EB25.

Mecanism de acțiune

Cardiomiopatia provocată de amiloidoza cu transtiretină este inițiată de disocierea tetramerului transtiretină (TTR) în monomerii săi constituenți. Aceștia se pliază greșit și se agregă ca precursori oligomerici ai amiloidului, depunându-se la nivel cardiac, unde se organizează în fibrile amiloide.

Acoramidis este un stabilizator specific al TTR. Acoramidis a fost conceput pentru a imita varianta genetică de protecție împotriva bolii (T119M), prin formarea de legături de hidrogen cu reziduuri de serină adiacente în ambele situri de legare a tiroxinei ale tetramerului. Această interacțiune îmbunătățește stabilitatea tetramerului, inhibând disocierea acestuia în monomeri, încetinind astfel procesul amiloidogen care are ca rezultat ATTR-CM.

Efecte farmacodinamice

Stabilizarea aproape completă a transtiretinei a fost observată în asocieră cu acoramidis la genotipurile de tip sălbatic și la toate genotipurile de variante amiloidogene testate, inclusiv cele mai răspândite genotipuri V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) și V122I (p.V142I). În studiul ATTRibute-CM, la prima evaluare după administrarea inițială a dozei (ziua 28), a fost observată o stabilizare aproape completă ($\geq 90\%$) a TTR, care a fost menținută până în luna 30 la pacienții (ATTR de tip sălbatic și variantă) tratați cu acoramidis (712 mg de două ori pe zi). Pentru toate măsurătorile după administrarea inițială a dozei (din ziua 28 până în luna 30), nivelul TTR a fost mai mare în grupul de tratament cu acoramidis, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (în luna 30, modificare medie față de valoarea inițială de 9,1 mg/dl în grupul de tratament cu acoramidis, față de 1,3 mg/dl în grupul cu administrare de placebo).

În ATTRibute-CM, creșterea prohormonului N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale (NT-proBNP) în luna 30 a fost în favoarea acoramidis și a fost de aproximativ jumătate din creșterea observată în cazul administrării de placebo. De asemenea, o creștere mai mică a troponinei I a fost observată în asocieră cu acoramidis în comparație cu placebo.

În ATTRibute-CM, creatinina serică medie (și RFG estimată) la momentul inițial a fost de 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (RFG: 60,9 ml/min/1,73 m²) în grupul de tratament cu acoramidis și de 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (RFG: 61,0 ml/min/1,73 m²) în grupul cu administrare de placebo. În ziua 28, a existat o modificare față de valoarea inițială a creatininei serice medii (RFG), care a fost mai mare în grupul de tratament cu acoramidis (valori observate în ziua 28 pentru creatinina serică: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, RFG: 52,4 ml/min/1,73 m²) comparativ cu grupul cu administrare de placebo (valori observate în ziua 28 pentru creatinina serică: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, RFG: 60,0 ml/min/1,73 m²). După ziua 28, creatinina serică (RFG) a rămas stabilă în grupul de tratament cu acoramidis pe restul duratei studiului. A existat o creștere progresivă a creatininei serice și o scădere progresivă corespunzătoare a RFG în grupul cu administrare de placebo de la momentul inițial până în luna 30. În luna 30, creatinina serică a fost de 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (RFG: 55,1 ml/min/1,73 m²) în grupul de tratament cu acoramidis și de 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (RFG: 57,2 ml/min/1,73 m²) în grupul cu administrare de placebo. Creșterea observată a creatininei

serice și scăderea corespunzătoare a RFG_e, observată la pacienții tratați cu acoramidis a fost reversibilă în cazul unei întreruperi a tratamentului.

Electrofiziologie cardiacă

Doza maximă de acoramidis, 1780 mg, studiată ca doză unică la voluntari adulți sănătoși nu a avut un efect relevant clinic asupra conductibilității sau repolarizării cardiace (nu a fost observat niciun efect asupra QT_c dependent de concentrație). Aceste observații indică un risc redus de pro-aritmie.

Eficacitate și siguranță clinică

ATTRibute-CM a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 632 de participanți cu ATTR-CM de tip sălbatic sau variantă (ereditar sau de novo) și insuficiență cardiacă clasa NYHA I-III, cu simptome curente sau anterioare de insuficiență cardiacă. Participanții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru tratament cu acoramidis 712 mg (n = 421) sau administrare de placebo compatibil (n = 211), de două ori pe zi, timp de 30 de luni. Alocarea tratamentului a fost stratificată în funcție de varianta ATTR-CM (ATTRv-CM) sau ATTR-CM de tip sălbatic (ATTRwt-CM) și de severitatea inițială a bolii, adică nivelul NT-proBNP și funcția renală, așa cum este definită de RFG_e. Pacienții cu RFG_e < 15 ml/min/1,73 m² au fost excluși de la participarea în studiu.

Tabelul 2: Caracteristici demografice și inițiale (populația mITT¹)

Caracteristică	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Vârsta – ani		
Medie (abatere standard)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sex – număr (%)		
Masculin	374 (91,4)	181 (89,6)
Feminin	35 (8,6)	21 (10,4)
Genotip TTR ² – număr (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Clasa NYHA – număr (%)		
Clasa NYHA I	51 (12,5)	17 (8,4)
Clasa NYHA II	288 (70,4)	156 (77,2)
Clasa NYHA III	70 (17,1)	29 (14,4)
RFG _e ² (ml/min/1,73 m ²) – număr (%)		
RFG _e ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
RFG _e < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – număr (%)		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
Stadiul ATTR NAC ³ – număr (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Istoric de stimulator cardiac permanent – număr (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Istoric de fibrilație atrială – număr (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Abrevieri: ATTRv = amiloid cu transtiretină de tip variantă, ATTRwt = amiloid cu transtiretină de tip sălbatic, NAC = Centrul Național de Amiloidoză (Londra, Marea Britanie), NYHA = New York Heart Association, RFG_e = rata de filtrare glomerulară estimată, NT-proBNP = prohormon N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale, TTR = transtiretină

¹ mITT = populație cu intenție de tratament modificată (valoarea inițială a RFG_e ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Factori de stratificare.

³ Stadiul I NAC I (NT-proBNP $\leq$ 3000 pg/ml și RFG $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), Stadiul II (NT-proBNP $\leq$ 3000 pg/ml și RFG $<$ 45 ml/min/1,73 m² sau NT proBNP $>$ 3000 pg/ml și RFG $\geq$ 45 ml/min/1,73 m²), Stadiul III (NT-proBNP $>$ 3000 pg/ml și RFG $<$ 45 ml/min/1,73 m²).

Participanților li s-a permis inițierea tratamentului deschis cu tafamidis, prescris ca medicament concomitent după 12 luni de studiu. Un total de 107 de participanți au utilizat tafamidis, 61 (14,9%) în brațul de tratament cu acoramidis și 46 (22,8%) în brațul cu administrare de placebo.

Obiectivul primar al studiului a fost de a stabili superioritatea acoramidis față de placebo, în raport cu un criteriu final de evaluare ierarhic care a inclus mortalitatea de toate cauzele (ACM) și frecvența cumulativă a spitalizării de cauză cardiovasculară (CVH). Obiectivele secundare au inclus evaluarea ACM, CVH, a distanței de mers pe jos în 6 minute, a scorului global rezumat Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (un parametru de măsurare a calității vieții), a valorilor TTR serice și a NT-proBNP. Principalele analize de eficacitate au fost efectuate la cei 611 participanți din populația cu intenție de tratament modificată (mITT), fără nicio ajustare pentru introducerea tratamentului cu tafamidis în regim deschis.

Analiză de eficacitate

Analiza eficacității a aplicat ierarhic testul stratificat Finkelstein-Schoenfeld (F-S) la ACM și CVH pe parcursul studiului de 30 de luni. Metoda a comparat fiecare participant cu fiecare alt participant din fiecare strat în perechi. În această abordare ierarhică, participanții din fiecare pereche sunt comparați mai întâi în ceea ce privește ACM, iar apoi în ceea ce privește CVH doar atunci când rezultatul comparației privind ACM a fost la egalitate. Rezultatul acestei analize a fost semnificativ statistic (Tabelul 3).

Mortalitatea de toate cauzele a fost raportată la 19,3% dintre participanții din grupul de tratament cu acoramidis, respectiv la 25,7% dintre participanții din grupul cu administrare de placebo. Majoritatea (79%) deceselor au avut cauze cardiovasculare (CV) în grupul de tratament cu acoramidis, ceea ce demonstrează o reducere a riscului relativ de 30% a mortalității de cauză CV, comparativ cu placebo. Mortalitatea de cauză CV a fost raportată la 14,9% și 21,3% dintre participanții din grupurile de tratament cu acoramidis și, respectiv, cu administrare de placebo; rata de risc: 0,709 (ÎI 95%: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, modelul de risc proporțional Cox).

O analiză de regresie Cox a indicat o scădere cu 35,5% a riscului compozit de ACM sau prima spitalizare de cauză CV (rata de risc: 0,645 [ÎI 95%: 0,500; = 0,832; $p = 0,0008$]). Separarea curbelor Kaplan-Meier a fost observată din luna 3, după care divergența a fost constantă până în luna 30 (Figura 1).

Rezultatele de eficacitate pentru ACM și CVH, demonstrate la populația mITT, au fost observate și la populația ITT (toți subiecții randomizați, indiferent de valoarea RFG inițială).

Tabelul 3: Rezultate de eficacitate la analiza Finkelstein-Schoenfeld, mortalitatea de toate cauzele și spitalizarea de cauză cardiovasculară în luna 30 pentru ATTRIBUTE-CM (populația mITT)

Parametru	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Combinăția de ACM și frecvența cumulată a CVH Raportul de câștig (ÎI 95%) Valoarea p F-S ¹	1,464 (1,067, 2,009) p = 0,0182	
Numărul (%) de participanți în viață în luna 30 ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Numărul (%) de participanți cu CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Numărul total de evenimente CVH	182	170
Frecvența CVH pe an per participant (medie) ³	0,29	0,55

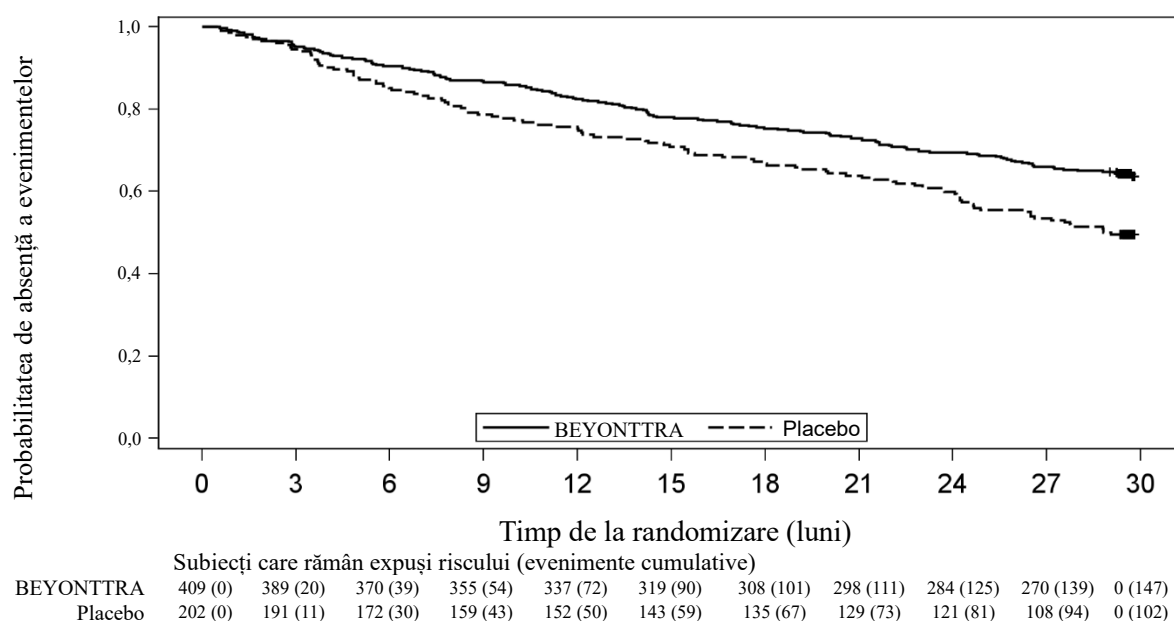
Raport de risc relativ⁴
valoarea p

0,496
p < 0,0001

Abrevieri: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = mortalitate de toate cauzele; CVH = spitalizare de cauză cardiovasculară; mITT = intenție modificată de tratament; Î = interval de încredere

- ¹ Metoda F-S compară fiecare pereche de participanți din fiecare strat în manieră ierarhică, începând cu ACM. Dacă perechile sunt la egalitate în ceea ce privește ACM, sunt evaluate apoi în ceea ce privește CVH.
- ² Transplantul de inimă și implantarea de dispozitive de asistență cardiacă mecanică sunt considerate indicatori ai apropierii stadiului final. Ca atare, aceste evenimente sunt tratate în analiză ca fiind echivalente cu decesul. Prin urmare, acești participanți nu sunt incluși în calculul numărului de participanți în viață în luna 30, chiar dacă sunt în viață conform evaluării stării vitale după 30 de luni. Starea vitală în luna 30 a fost cunoscută pentru toți participanții.
- ³ CVH pe an pentru fiecare participant se calculează ca (numărul total de CVH observate al participantului) / (durata urmăririi în ani) și include evenimente de interes clinic (EOCI). EOCl este definit ca vizite medicale (de exemplu, secția de urgență/camera de gardă, clinică de îngrijire de urgență, clinică de zi) de <24 de ore pentru terapie diuretică intravenoasă, pentru abordarea terapeutică a insuficienței cardiace decompensate.
- ⁴ Din modelul de regresie binomială negativă.

Figura 1: Timpul până la mortalitatea de toate cauzele sau prima spitalizare de cauză cardiovasculară



6 minute de mers pe jos (6MWD) și KCCQ

Efectul tratamentului cu acoramidis asupra capacității funcționale și a stării de sănătate a fost evaluat prin testul 6MWD și, respectiv, prin scorul general rezumat KCCQ (KCCQ-OS); compus din categoriile: limitare fizică, simptome, limitare socială, calitate a vieții și autoeficacitate) (Tabelul 4). Un efect al tratamentului în favoarea acoramidis a fost observat pentru prima dată pentru 6MWD și KCCQ-OS în luna 18 și, respectiv, luna 3 și a fost susținut până în luna 30.

Tabelul 4: Scoruri 6MWD și KCCQ-OS

Obiective finale*	Valoare inițială medie (AS)		Modificare de la momentul inițial până în luna 30, LS medie (ES)		Diferența de tratament față de media LS placebo (ÎI 96%)	valoarea 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

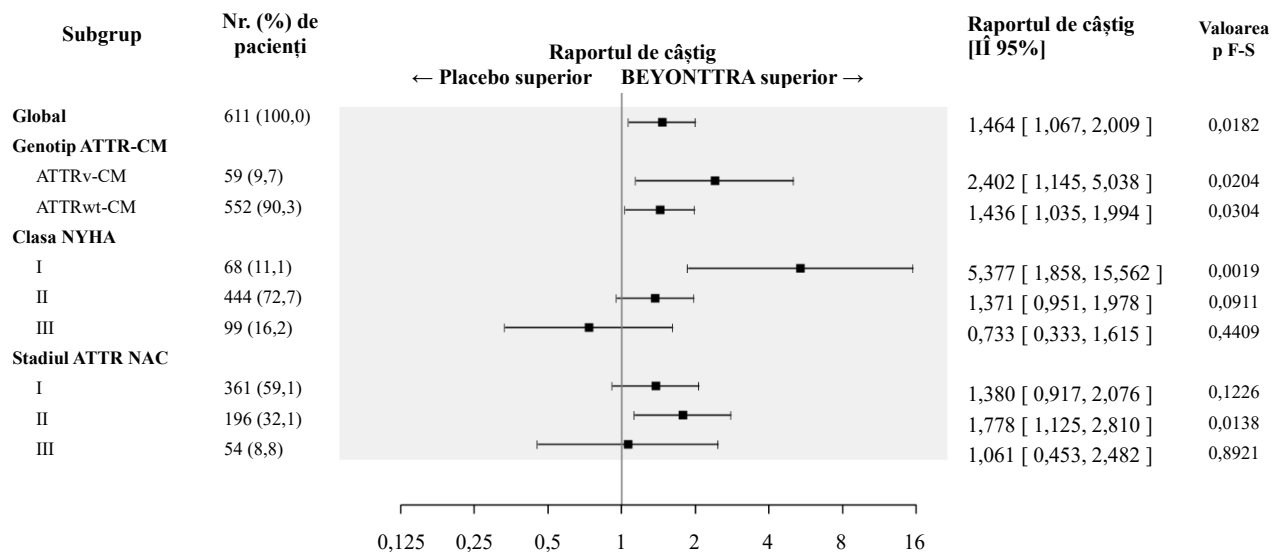
Abrevieri: 6MWD = 6 minute de mers pe jos; ÎI = interval de încredere; KCCQ-OS = Scorul general rezumat al chestionarului de cardiomiopatie Kansas City, LS = cele mai mici pătrate, AS = abatere standard, ES = eroare standard

* Valorile mai mari indică o stare de sănătate mai bună.

Analiza subgrupurilor

Rezultatele testului F-S aplicat pentru ACM și CVH (completat de raportul de câștig) au fost în mod constant în favoarea acoramidis, comparativ cu placebo, în toate subgrupurile stabilite în funcție de parametrul de stratificare (tip sălbatic sau variantă), clasa NYHA și stadiul ATTR National Amyloidosis Centre (NAC) (Figura 2).

Figura 2: Combinația ierarhică a mortalității de toate cauzele și a spitalizării de cauză cardiovasculară, rezultatele analizei Finkelstein-Schoenfeld și raporturile de câștig, prezentate global și pe subgrupuri (populația mITT)¹



Abrevieri: ACM = mortalitate de toate cauzele; ATTRwt-CM = ATTR-CM de tip sălbatic; ATTRv-CM = variantă ATTR-CM; CVH = spitalizare de cauză cardiovasculară; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = Centrul Național de Amiloidoză (Londra, Marea Britanie); NYHA = New York Heart Association; Stadiul NAC I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml și RFGē ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Stadiul II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml și RFGē < 45 ml/min/1,73 m² sau NT-proBNP > 3000 pg/ml și RFGē ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Stadiul III (NT-proBNP > 3000 pg/ml și RFGē < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ Raportul de câștig este numărul de perechi de „victorii” ale participanților tratați cu acoramidis, împărțit la numărul de perechi de „victorii” ale participanților cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu BEYONTTRA la toate subgrupurile de copii și adolescenți în ATTR-CM (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Creșterea parametrilor de expunere [aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă (C_{max})] a fost mai mică decât creșterea proporțională a dozei pentru dozele unice (până la 1780 mg) sau repetate (până la 712 mg) administrate de două ori pe zi.

După administrarea orală, acoramidis este absorbit rapid, iar concentrația plasmatică maximă a acoramidis nemodificat este atinsă de obicei în decurs de 1 oră. Au fost observate creșteri ale concentrației plasmatice pentru dozele de acoramidis de la 44,5 mg o dată pe zi la 712 mg o dată pe zi. Expunerea plasmatică a părut să se satureze la doze de acoramidis de peste 712 mg până la 1068 mg. O stare de echilibru este obținută în 10 zile de administrare a dozei de 712 mg de două ori pe zi, iar administrarea repetată are ca rezultat acumularea minoră (de aproximativ 1,3 până la 1,6 ori) de acoramidis.

Biodisponibilitatea absolută nu este cunoscută; însă, cel puțin 75-80% din doza unică de 712 mg administrată pe cale orală este absorbită, pe baza unui studiu ADME (absorbție, distribuție, metabolism, excreție) efectuat la om.

Gradul general de absorbție a acoramidis nu este influențat de aportul alimentar.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru în cazul administrării de două ori pe zi a dozei de 712 mg acoramidis este de 654 litri. Legarea *in vitro* a acoramidis de proteinele plasmatice umane este de 96,4%. Acoramidis se leagă în principal la TTR.

Metabolizare

Metabolizarea acoramidis a fost caracterizată în urma administrării orale a unei doze unice de [^{14}C]-acoramidis la voluntari adulți sănătoși. Acoramidis este metabolizat predominant prin glucuronoconjugare, acoramidis- β -D-glucuronoconjugat (acoramidis-AG) fiind metabolitul predominant (7,6% din radioactivitatea circulantă totală). Acoramidis-AG este de aproximativ 3 ori mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât acoramidis, are un potențial scăzut de legare covalentă și nu contribuie semnificativ la activitatea farmacologică.

Eliminare și excreție

Timpul de înjumătățire terminal al acoramidis este de aproximativ 27 de ore după administrarea unei doze unice. La starea de echilibru, clearance-ul oral aparent al acoramidis este de 15,6 l/oră.

După administrarea orală a unei doze unice de [^{14}C]-acoramidis la voluntari adulți sănătoși, aproximativ 34% din doza marcată radioactiv a fost recuperată în materiile fecale (acoramidis fiind componenta majoră) și aproximativ 68% a fost recuperată în urină. Procentul de acoramidis nemodificat în urină a fost <10%.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica acoramidis în funcție de vârstă (18,0-89,3 ani), rasă/etnie (inclusiv japoneză și non-japoneză), sex sau insuficiență renală (RFG 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

Pe baza modelării farmacocinetice populaționale, ASC pentru acoramidis la starea de echilibru a fost cu 37% mai mare pentru subiecții sănătoși, față de populația de pacienți. De asemenea, în comparație cu subiecții caucazieni, ASC la starea de echilibru a fost cu 23% mai mare pentru subiecții aparținând

rasei negre și cu 38% mai mare pentru subiecții non-caucazieni și non-negroizi. Aceste efecte se încadrează în intervalul variabilității inter-individuale (CV = 38%). Modelul a indicat, de asemenea, lipsa diferențelor semnificative clinic în farmacocinetica acoramidis pe baza greutății corporale, în intervalul de greutate corporală de 50,9 până la 133 kg.

Nu a fost efectuat un studiu dedicat insuficienței renale, deoarece acoramidis nu este eliminat substanțial pe cale renală. Totuși, în ciuda faptului că principalul metabolit (acoramidis-AG) nu are nicio contribuție relevantă clinic la activitatea farmacologică la populația studiată, datele privind pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sunt limitate, iar pentru pacienții care efectuează dializă nu există date. Clearance-ul pentru acoramidis-AG, metabolit al acoramidis, poate fi afectat de insuficiența renală severă, ceea ce poate duce la o expunere sistemică mai mare la acoramidis-AG. Deși nu se așteaptă ca această creștere potențială a expunerii la acoramidis-AG să aibă o contribuție semnificativă clinic la activitatea farmacologică, acoramidis trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

Acoramidis nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării (fertilitate și dezvoltarea embriofetală).

În studiul de dezvoltare pre- și postnatală efectuat la șobolan cu acoramidis, s-a observat scăderea supraviețuirii puilor, scăderea greutății puilor și deficite de învățare, după administrarea dozei de acoramidis 1000 mg/kg/zi la mamă în timpul sarcinii și alăptării. La această doză, a fost observată toxicitate maternă severă, inclusiv mortalitate și scădere în greutate în timpul perioadei de organogeneză. Valoarea dozei fără efecte adverse observate (NOAEL) în studiul de toxicitate pentru dezvoltarea pre și postnatală efectuat la șobolani a fost stabilit la doza testată de acoramidis 350 mg/kg/zi, (valorile ASC au fost de aproximativ 21 de ori mai mari decât expunerea la om în cazul utilizării dozei clinice de acoramidis).

Nu au fost efectuate studii de transfer placentar și excreție în lapte la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu comprimat

Celuloză microcristalină (E 460)
Croscarmeloză sodică (E 468)
Dioxid de siliciu coloidal hidratat (E 551)
Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Copolimer grefat de macrogol și alcool polivinilic (E 1209)
Talc (E 553b)
Dioxid de titan (E 171)
Gliceril monocaprilocaprat de tip I (E 471)
Alcool polivinilic (E 1203)

Cerneală de imprimare

Oxid negru de fier (E 172)
Propilenglicol (E 1520)
Hipromeloză 2910 (E 464)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj tip blister – blistere termoformate cu două cavități din PVC/PCTFE, cu înveliș din folie de aluminiu

Mărimea ambalajului: 120 de comprimate în 6 blistere, fiecare cu 10 cavități (2 comprimate per cavitate)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1906/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****Ambalaj tip blister - comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BEYONTTRA 356 mg comprimate filmate
acoramidis

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de acoramidis, echivalent cu acoramidis 356 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1906/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

FOLIE BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEYONTTRA 356 mg comprimate filmate
acoramidis

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG (*logo Bayer*)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

BEYONTTTRA 356 mg comprimate filmate acoramidis

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BEYONTTTRA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați BEYONTTTRA
3. Cum să luați BEYONTTTRA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BEYONTTTRA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BEYONTTTRA și pentru ce se utilizează

BEYONTTTRA conține substanța activă acoramidis (sub formă de clorhidrat).

Se utilizează pentru a trata adulții cu cardiomiopatie (o boală care afectează mușchiul inimii) determinată de amiloidoza cu transtiretină (ATTR-CM).

La persoanele care au amiloidoză cu transtiretină, o proteină numită transtiretină (TTR) nu funcționează corect, ceea ce o face să se descompună și să formeze mănunchiuri de fibre numite amiloizi. Când se formează amiloizi în inimă, mușchiul inimii devine rigid și inima nu mai poate să funcționeze normal. BEYONTTTRA stabilizează TTR, ceea ce poate preveni ruperea acesteia și formarea amiloizilor. Acest fapt ajută persoanele a căror inimă a fost afectată de cardiomiopatie provocată de amiloidoza cu transtiretină.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați BEYONTTTRA

Nu luați BEYONTTTRA

Dacă sunteți alergic la acoramidis sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați BEYONTTRA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, mai ales dacă aveți probleme cu ficatul sau probleme severe cu rinichii.

Când începeți tratamentul, este posibil să aveți unele modificări ale rezultatelor testelor de sânge care măsoară funcția rinichilor, însă aceste modificări nu ar trebui să fie dăunătoare pentru rinichii dumneavoastră.

Copii și adolescenți

BEYONTTRA nu este utilizat la copii și adolescenți. Utilizarea sa nu a fost studiată la această grupă de pacienți.

BEYONTTRA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

BEYONTTRA vă poate modifica rezultatele testelor de sânge care măsoară funcția tiroidei, însă aceste modificări nu ar trebui să fie dăunătoare pentru funcția tiroidei dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament, deoarece nu se cunoaște dacă BEYONTTRA poate avea efecte dăunătoare asupra fătului.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu există date privind utilizarea BEYONTTRA la femeile gravide.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

BEYONTTRA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați BEYONTTRA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Doza recomandată este de două comprimate filmate (712 mg), administrate pe gură, de două ori pe zi. Doza zilnică totală este de 1424 mg acoramidis.

Comprimatele de BEYONTTRA trebuie să fie înghițite întregi. Le puteți lua cu apă, cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult BEYONTTRA decât trebuie

Nu luați mai multe comprimate decât v-a spus medicul dumneavoastră să luați. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă considerați că ați luat prea mult din acest medicament.

Dacă uitați să luați BEYONTTRA

Dacă ați uitat să luați comprimatele, luați-le la următoarea oră obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați BEYONTTRA

Nu încetați să luați BEYONTTRA fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Boala dumneavoastră poate progrese dacă încetați să luați BEYONTTRA.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse posibile sunt:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- inflamație dureroasă a articulațiilor (gută)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BEYONTTRA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BEYONTTRA

- Substanța activă este acoramidis (sub formă de clorhidrat). Fiecare comprimat conține clorhidrat de acoramidis echivalent la 356 mg de acoramidis.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină (E 460), croscarmeloză sodică (E 468), dioxid de siliciu coloidal hidratat (E 551), stearat de magneziu (E 470b), copolimer grefat de macrogol și alcool polivinilic (E 1209), talc (E 553b), dioxid de titan (E 171), gliceril monocaprilocat de tip I (E 471), alcool polivinilic (E 1203), oxid negru de fer (E 172), propilenglicol (E 1520), hipromeloză 2910 (E 464).
- Vezi pct. 2 pentru informații privind sodiul.

Cum arată BEYONTTRA și conținutul ambalajului

BEYONTTRA 356 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate albe, ovale, de aproximativ 15 mm × 7,5 mm, cu sigla companiei BridgeBio urmată de „ACOR” imprimată cu cerneală neagră pe o față.

BEYONTTRA este disponibil în blistere cu două cavități din PVC/PCTFE cu înveliș din folie de aluminiu, într-un ambalaj care conține 120 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>