

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEYONTTRA 356 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική ακοραμίδα που ισοδυναμεί με 356 mg ακοραμίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά, οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων περίπου 15 mm × 7,5 mm έχοντας τυπωμένο το “BEYONTTRA” με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BEYONTTRA ενδείκνυται για τη θεραπεία της αμυλοείδωσης φυσιικού τύπου ή της αμυλοείδωσης παραλλαγής τρανσθυρετίνης σε ενήλικες ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια (ATTR-CM).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια (ATTR-CM).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ακοραμίδης είναι 712 mg (δύο δισκία, 356 mg) από στόματος, δύο φορές ημερησίως, που αντιστοιχεί σε συνολική ημερήσια δόση 1.424 mg.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς κατηγορίας IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παράλειψη δόσης

Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθεί η παράλειψη μεμονωμένων δόσεων. Η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών, βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένης της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης της ακοραμίδης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min) είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ως εκ τούτου, η ακοραμίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ακοραμίδα δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου δεν συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ακοραμίδης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της «θεραπείας της αμυλοείδωσης φυσικού τύπου ή παραλλαγής τρανσθυρετίνης με μυοκαρδιοπάθεια».

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Το BEYONTTRA μπορεί να λαμβάνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ακοραμίδα δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και ως εκ τούτου δεν συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min) είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ως εκ τούτου, η ακοραμίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρικές αιμοδυναμικές παράμετροι

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακοραμίδα παρουσίασαν αρχική μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και αντίστοιχη αύξηση της μετρούμενης κρεατινίνης ορού (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτή η μεταβολή του eGFR και της κρεατινίνης ορού ήταν μη προοδευτική, αναστρέψιμη σε εκείνους τους ασθενείς των οποίων η θεραπεία διακόπηκε και δεν συσχετίστηκε με νεφρική βλάβη, γεγονός που συνάδει με νεφρική αιμοδυναμική επίδραση.

Πληροφορίες για τα έκδοχα

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της ακοραμίδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Συστήματα μεταφορέων

Με βάση μια κλινική μελέτη σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, η αναστολή του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT)-1 και -3 δεν αναμένεται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με υποστρώματα OAT-1 και OAT-3 (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, βουμετανίδη, φουροσεμίδη, λαμιβουδίνη, μεθοτρεξάτη, οσελταμιβίρη, τενοφοβίρη, γανκυκλοβίρη, αδεφοβίρη, σιδοφοβίρη, ζιδοβουδίνη, ζαλσιταβίνη).

Με βάση μια *in vitro* μελέτη, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων με συγχωρηγούμενα υποστρώματα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Με βάση *in vitro* μελέτες, η ακοραμίδα είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις εξαρτώμενες από την ουριδινό-5'-διφωσφο (UDP)-γλυκουρονοσυλο μεταφορά ή από το κυτόχρωμα P450. Ωστόσο, η ακοραμίδα έχει δείξει ότι είναι αναστολέας των CYP2C8 και CYP2C9 *in vitro*. Δεν έχει πραγματοποιηθεί *in vivo* μελέτη. Επομένως τα υποστρώματα των CYP2C8 και CYP2C9 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ακοραμίδα

Διουρητικά

Με βάση τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, η συγχωρήγηση διουρητικών σε ασθενείς δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις ακοραμίδης σταθερής κατάστασης στο πλάσμα.

Αναστολείς της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού

Η ακοραμίδα είναι ένα υπόστρωμα για την BCRP. Με βάση μια *in vitro* μελέτη, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με αναστολείς της BCRP.

Παράγοντες μείωσης του γαστρικού οξέος

Δεν πραγματοποιήθηκε ειδική *in vivo* μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου με παράγοντες μείωσης του γαστρικού οξέος. Έτσι, η επίδραση των παραγόντων μείωσης του γαστρικού οξέος στη φαρμακοκινητική της ακοραμίδης είναι άγνωστη. Παρά την αξιοσημείωτη εξαρτώμενη από το pH διαλυτότητα της ακοραμίδης στο φυσιολογικό εύρος του pH, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συστηματική έκθεση στην ακοραμίδα ή στον φαρμακοδυναμικό δείκτη (σταθεροποίηση TTR) μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν όξινα μειωτικά μέσα και των ασθενών που δεν λαμβάνουν όξινα μειωτικά, στη μελέτη φάσης 3.

Επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις

Η ακοραμίδα μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ελεύθερης θυροξίνης στον ορό χωρίς συνοδευτική μεταβολή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Δεν έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχα κλινικά ευρήματα συμβατά με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ακοραμίδης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπτυξιακή τοξικότητα σε δόση που επίσης προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ακοραμίδα δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ακοραμίδα ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 5.3). Η ακοραμίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Δεν έχει παρατηρηθεί έκπτωση της γονιμότητας στο πλαίσιο μη κλινικών μελετών σε υπερθεραπευτικές εκθέσεις.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το BEYONTTRA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Με βάση την κλινική μελέτη, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια (11,6%) και ποδάγρα (11,2%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Τα δεδομένα ασφάλειας αντικατοπτρίζουν την έκθεση 421 συμμετεχόντων με ATTR-CM στην ακοραμίδα 712 mg (ως δύο δισκία των 356 mg) χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως σε μια βασική τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 με σταθερή διάρκεια θεραπείας 30 μηνών σε ασθενείς με διάγνωση ATTR-CM.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα κατά MedDRA χρησιμοποιώντας την καθιερωμένη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα προέρχονται από αθροιστικά κλινικά δεδομένα σε συμμετέχοντες με ATTR-CM.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Ποδάγρα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα συμβάντα διάρροιας και ποδάγρας στην πλειονότητά τους κατηγοριοποιήθηκαν μη σοβαρά και υποχώρησαν.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με την υπερδοσολογία.

Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Καρδιακή θεραπεία, Άλλα καρδιακά παρασκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB25.

Μηχανισμός δράσης

Η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια ξεκινά με τη διάσπαση του τετραμερούς τρανσθυρετίνης (TTR) στα μονομερή που το απαρτίζουν. Αυτά αναδιπλώνονται λανθασμένα και συσσωρεύονται ως ολιγομερικές αμυλοειδείς πρόδρομες ουσίες που εναποτίθενται στην καρδιά όπου συγκροτούνται σε ινίδια αμυλοειδούς.

Η ακοραμίδη είναι ένας ειδικός σταθεροποιητής του TTR. Η ακοραμίδη σχεδιάστηκε να μιμείται τη νοσοπροστατευτική γενετική παραλλαγή (T119M), μέσω του σχηματισμού δεσμών υδρογόνου με γειτονικά κατάλοιπα σερίνης και στις δύο θέσεις δέσμευσης θυροξίνης του τετραμερούς. Αυτή η αλληλεπίδραση ενισχύει τη σταθερότητα του τετραμερούς, αναστέλλοντας τη διάσπασή του σε μονομερή, επιβραδύνοντας έτσι την αμυλοειδογόνο διαδικασία που οδηγεί σε ATTR-CM.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σχεδόν πλήρης σταθεροποίηση της τρανσθυρετίνης παρατηρήθηκε με την ακοραμίδη σε φυσικού τύπου και σε όλους τους γονότυπους αμυλοειδογόνων παραλλαγών που εξετάστηκαν, συμπεριλαμβανομένων των πιο διαδεδομένων γονότυπων V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) και V122I (p.V142I). Στη μελέτη ATTRibute-CM σε ασθενείς (με ATTR φυσικού τύπου και παραλλαγής) που έλαβαν θεραπεία με ακοραμίδη (712 mg δύο φορές ημερησίως), σχεδόν πλήρης ($\geq 90\%$) σταθεροποίηση της TTR παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση μετά την έναρξη της δόσης (Ημέρα 28) και διατηρήθηκε μέχρι τον Μήνα 30. Για όλες τις μετρήσεις μετά την αρχική αξιολόγηση (από την Ημέρα 28 έως τον Μήνα 30), το επίπεδο της TTR ήταν υψηλότερο στην ομάδα που έλαβε ακοραμίδη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (τον Μήνα 30, μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση 9,1 mg/dL με την ακοραμίδη έναντι 1,3 mg/dL με το εικονικό φάρμακο.

Στην ATTRIBUTE-CM, η αύξηση στο N-τελικό άκρο της προορμόνης εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) τον Μήνα 30 ευνοούσε την ακοραμίδη και ήταν περίπου το ήμισυ της αύξησης που παρατηρήθηκε με το εικονικό φάρμακο. Μια χαμηλότερη αύξηση στην τροπονίνη I παρατηρήθηκε επίσης με την ακοραμίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Στην ATTRIBUTE-CM, η μέση κρεατινίνη ορού [και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)] κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m^2) στην ομάδα που έλαβε ακοραμίδη και 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m^2) στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Την Ημέρα 28, υπήρξε μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη μέση κρεατινίνη ορού (eGFR) που ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε ακοραμίδη (παρατηρούμενες τιμές κρεατινίνης ορού την Ημέρα 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m^2) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (παρατηρούμενες τιμές κρεατινίνης ορού την Ημέρα 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m^2). Μετά την Ημέρα 28, η κρεατινίνη ορού (eGFR) παρέμεινε σταθερή στην ομάδα της ακοραμίδης για το υπόλοιπο της μελέτης. Υπήρξε προοδευτική αύξηση της κρεατινίνης ορού και αντίστοιχη προοδευτική μείωση του eGFR στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο από την αρχική αξιολόγηση έως τον Μήνα 30. Τον Μήνα 30, η κρεατινίνη ορού ήταν 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m^2) και 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m^2) για την ομάδα της ακοραμίδης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αντιστοίχως. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού και η αντίστοιχη μείωση του eGFR, η οποία παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακοραμίδη, ήταν αναστρέψιμη στην περίπτωση διακοπής της θεραπείας.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η μέγιστη δόση ακοραμίδης των 1.780 mg, η οποία μελετήθηκε ως εφάπαξ δόση σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα ή την επαναπόλωση (δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη σχέση συγκέντρωσης-QTc). Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν χαμηλό κίνδυνο προ-αρρυθμίας.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η ATTRIBUTE-CM ήταν μια πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που διεξήχθη σε 632 συμμετέχοντες που είχαν φυσικού τύπου ή παραλλαγή ATTR-CM (οικογενή ή de novo) και καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας I-III κατά NYHA, με τρέχοντα ή προηγούμενα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ακοραμίδη 712 mg ($n = 421$) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο ($n = 211$) δύο φορές ημερησίως για 30 μήνες. Η ανάθεση της θεραπείας στρωματοποιήθηκε ανάλογα με το αν οι συμμετέχοντες είχαν παραλλαγή ATTR-CM (ATTRv-CM) ή ATTR-CM φυσικού τύπου (ATTRwt-CM) και σοβαρότητα της νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση, δηλαδή επίπεδο NT-proBNP και νεφρική λειτουργία όπως ορίζεται από τον eGFR. Ασθενείς με $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη μελέτη.

Πίνακας 2: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση (πληθυσμός mITT¹)

Χαρακτηριστικό	Ακοραμίδη N = 409	Εικονικό φάρμακο N = 202
Ηλικία — έτη		
Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Φύλο — αριθμός (%)		
Άνδρας	374 (91,4)	181 (89,6)
Γυναίκα	35 (8,6)	21 (10,4)
Γονότυπος TTR ² — αριθμός (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Κατηγορία NYHA — αριθμός (%)		
Κατηγορία I κατά NYHA	51 (12,5)	17 (8,4)
Κατηγορία II κατά NYHA	288 (70,4)	156 (77,2)

Χαρακτηριστικό	Ακοραμίδη N = 409	Εικονικό φάρμακο N = 202
Κατηγορία III κατά NYHA	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – αριθμός (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – αριθμός (%)		
≤ 3.000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3.000	141 (34,5)	69 (34,2)
Στάδιο ATTR κατά NAC ³ — αριθμός (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Ιστορικό μόνιμου βηματοδότη – αριθμός (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής – αριθμός (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Συντομογραφίες: ATTRv = αμυλοειδές παραλλαγής τρανσθυρετίνης, ATTRwt = αμυλοειδές τρανσθυρετίνης φυσιικού τύπου, NAC = Εθνικό Κέντρο Αμυλοείδωσης (Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο), NYHA = Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης, eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, NT-proBNP = N-τελικό άκρο της προορμόνης εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, TTR = τρανσθυρετίνη

¹ mITT = τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας (eGFR κατά την αρχική αξιολόγηση ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Παράγοντες στρωματοποίησης.

³ Στάδιο I κατά NAC (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml και eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Στάδιο II κατά NAC (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml και eGFR < 45 ml/min/1,73 m² ή NT-proBNP > 3.000 pg/ml και eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Στάδιο III κατά NAC (NT-proBNP > 3.000 pg/ml και eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

Επιτράπηκε στους συμμετέχοντες να ξεκινήσουν ανοικτής επισήμανσης ταφαμίδη εφόσον είχε συνταγογραφηθεί ως συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν μετά από 12 μήνες στη μελέτη. Συνολικά 107 συμμετέχοντες έλαβαν ταφαμίδη, 61 (14,9%) στο σκέλος της ακοραμίδης και 46 (22,8%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν να τεκμηριωθεί η ανωτερότητα της ακοραμίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ένα ιεραρχικό καταληκτικό σημείο που περιλάμβανε τη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας (ACM) και τη σωρευτική συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσηλειών (CVH). Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλάμβαναν την αξιολόγηση των ACM, CVH, της απόστασης βάδισης 6 λεπτών, της συνολικής συνοπτικής βαθμολογίας του Ερωτηματολογίου Μυοκαρδιοπάθειας του Κάνσας Σίτι (KCCQ) (μέτρο της ποιότητας ζωής), του επιπέδου TTR ορού και του NT-proBNP. Οι κύριες αναλύσεις αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν στους 611 συμμετέχοντες του πληθυσμού τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (mITT) χωρίς καμία προσαρμογή για την εισαγωγή της ανοικτής επισήμανσης ταφαμίδης.

Ανάλυση αποτελεσματικότητας

Για την ανάλυση αποτελεσματικότητας εφαρμόστηκε η στρωματοποιημένη δοκιμασία Finkelstein-Schoenfeld (F-S) ιεραρχικά στην ACM και στην CVH κατά τη διάρκεια της 30μηνιας μελέτης. Η μέθοδος συνέκρινε κάθε συμμετέχοντα με κάθε άλλο συμμετέχοντα εντός κάθε στρώματος κατά ζεύγη. Σε αυτήν την ιεραρχική προσέγγιση, οι συμμετέχοντες σε κάθε ζεύγος συγκρίνονταν πρώτα ως προς την ACM και, στη συνέχεια, ως προς την CVH μόνο εφόσον η σύγκριση ως προς την ACM κατέληγε σε ισοβαθμία. Το αποτέλεσμα αυτής της ανάλυσης ήταν στατιστικά σημαντικό (Πίνακας 3).

Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 19,3% και 25,7% των συμμετεχόντων στις ομάδες της ακοραμίδης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Η πλειονότητα (79%) των θανάτων ήταν καρδιαγγειακοί (CV), με την ακοραμίδη να καταδεικνύει μείωση κατά 30% του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με CV σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Θνησιμότητα που σχετίζεται με CV αναφέρθηκε στο 14,9% και το 21,3% των συμμετεχόντων στις ομάδες ακοραμίδης

και εικονικού φαρμάκου αντιστοίχως, αναλογία κινδύνου: 0,709 (95% CI: 0,476, 1,054, $p = 0,0889$, μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox).

Μια ανάλυση παλινδρόμησης Cox κατέδειξε μείωση κατά 35,5% του κινδύνου για τη συνιστώσα ACM ή πρώτης CV νοσηλείας [αναλογία κινδύνου: 0,645 (95% CI: 0,500, 0,832, $p = 0,0008$)]. Διαχωρισμός στις καμπύλες Kaplan-Meier παρατηρήθηκε τον Μήνα 3 και συνέχισαν να αποκλίνουν σταθερά μέχρι τον Μήνα 30 (Σχήμα 1).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ACM και CVH που καταδείχθηκαν στον πληθυσμό mITT παρατηρήθηκαν επίσης στον πληθυσμό ITT (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς ανεξάρτητα από τον eGFR κατά την αρχική αξιολόγηση).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στην ανάλυση Finkelstein-Schoenfeld, θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας και καρδιαγγειακών νοσηλειών τον Μήνα 30 στην ATTRIBUTE-CM (πληθυσμός mITT)

Παράμετρος	Ακοραμίδη N = 409	Εικονικό φάρμακο N = 202
Συνδυασμός ACM και σωρευτικής συχνότητας CVH Αναλογία επιτυχών εκβάσεων (95% CI) Τιμή p F-S ¹	1,464 (1,067, 2,009) $p = 0,0182$	
Αριθμός (%) συμμετεχόντων εν ζωή τον Μήνα 30 ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Αριθμός (%) συμμετεχόντων με CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Αριθμός συνολικών συμβάντων CVH	182	170
Συχνότητα CVH ανά έτος και ανά συμμετέχοντα (μέσος όρος) ³	0,29	0,55
Σχετικός λόγος κινδύνου ⁴ Τιμή p	0,496 $p < 0,0001$	

Συντομογραφίες: F-S = Finkelstein-Schoenfeld, ACM = θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, CVH = καρδιαγγειακή νοσηλεία, mITT = τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

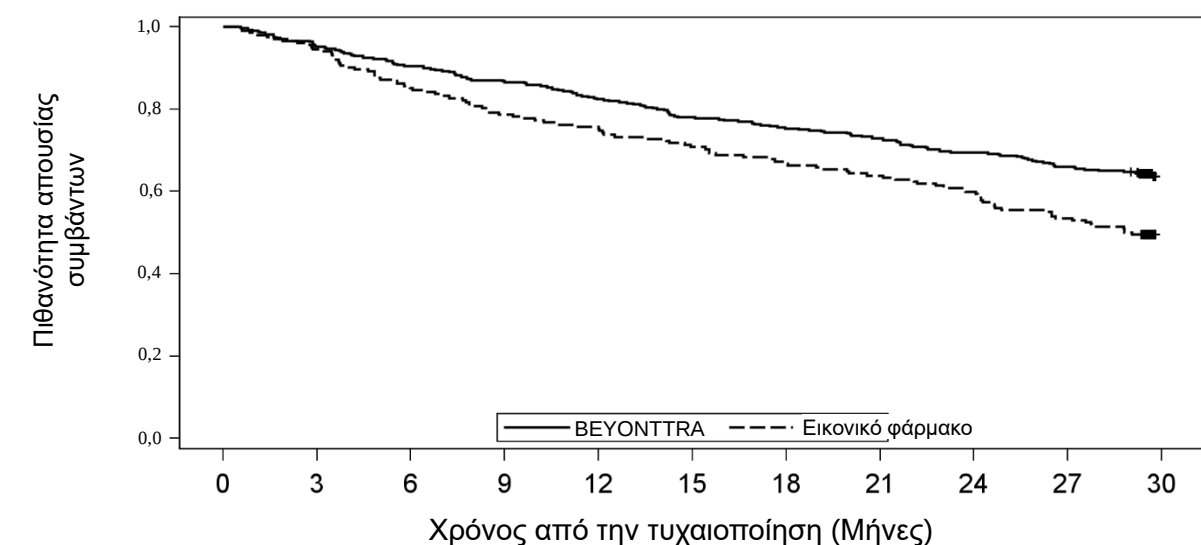
¹ Η μέθοδος F-S συγκρίνει κάθε ζεύγος συμμετεχόντων εντός κάθε στρώματος με ιεραρχικό τρόπο, ξεκινώντας από την ACM. Εάν τα ζεύγη είναι ισόβαθμα ως προς την ACM, αξιολογούνται ως προς τις CVH.

² Η μεταμόσχευση καρδιάς και η εμφύτευση συσκευής μηχανικής υποβοήθησης καρδιάς θεωρούνται δείκτες προσέγγισης του τελικού σταδίου. Ως εκ τούτου, αυτά τα συμβάντα αντιμετωπίζονται στην ανάλυση ως θανάτους. Συνεπώς, οι συγκεκριμένοι συμμετέχοντες δεν περιλαμβάνονται στον «Αριθμό συμμετεχόντων εν ζωή τον Μήνα 30», ακόμη και αν αυτοί οι συμμετέχοντες είναι ζωντανοί με βάση την 30μηνια αξιολόγηση παρακολούθησης της ζωτικής κατάστασης. Η ζωτική κατάσταση τον Μήνα 30 ήταν γνωστή για όλους τους συμμετέχοντες.

³ Η CVH ανά έτος για κάθε συμμετέχοντα υπολογίζεται ως (συνολικός αριθμός παρατηρούμενων CVH του συμμετέχοντος) / (διάρκεια παρακολούθησης σε έτη) και περιλαμβάνει συμβάντα κλινικού ενδιαφέροντος (EOCI). Το EOCI ορίζεται ως ιατρικές επισκέψεις (π.χ. τμήμα/θάλαμος επειγόντων περιστατικών, κλινική επείγουσας φροντίδας, κλινική ημερήσιας νοσηλείας) < 24 ωρών για ενδοφλέβια διουρητική θεραπεία που έχει ως σκοπό τη διαχείριση της μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας.

⁴ Από το μοντέλο αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης.

Σχήμα 1: Χρόνος μέχρι τη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας ή την πρώτη καρδιαγγειακή νοσηλεία



	Ασθενείς που παραμένουν σε κίνδυνο (συντηρητικά συμβάντα)										
BEYONTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Εικονικό φάρμακο	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

Απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (6MWD) και KCCQ

Η επίδραση της θεραπείας με ακοραμίδη στη λειτουργική ικανότητα και την κατάσταση της υγείας αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία 6MWD και τη συνολική συνοπτική βαθμολογία του KCCQ (KCCQ-OS), αποτελούμενη από τους τομείς σωματικού περιορισμού, συμπτωμάτων, κοινωνικού περιορισμού και ποιότητας ζωής), αντιστοίχως (Πίνακας 4). Θεραπευτικό αποτέλεσμα που ευνοεί την ακοραμίδη παρατηρήθηκε για πρώτη φορά για τη δοκιμασία 6MWD και το ερωτηματολόγιο KCCQ-OS τον Μήνα 18 και τον Μήνα 3, αντιστοίχως, και διατηρήθηκε μέχρι τον Μήνα 30.

Πίνακας 4: Βαθμολογίες στη δοκιμασία 6MWD και το ερωτηματολόγιο KCCQ-OS

Καταληκτικά σημεία*	Μέση τιμή κατά την αρχική αξιολόγηση (SD)		Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση έως τον Μήνα 30, μέση τιμή LS (SE)		Διαφορά θεραπείας από τη μέση τιμή LS του εικονικού φαρμάκου (96% CI)	Τιμή p
	Ακοραμίδη N = 409	Εικονικό φάρμακο N = 202	Ακοραμίδη N = 409	Εικονικό φάρμακο N = 202		
6MWD (μέτρα)	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

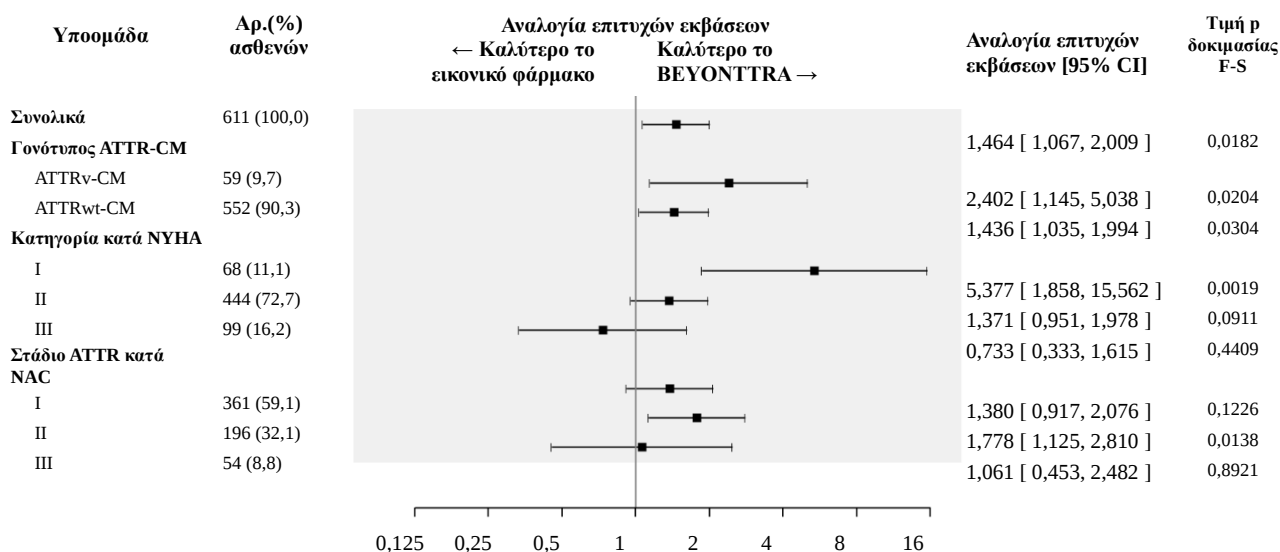
Συντομογραφίες: 6MWD = απόσταση βάρδισης 6 λεπτών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, KCCQ-OS = συνολική συνοπτική βαθμολογία του Ερωτηματολογίου Μυοκαρδιοπάθειας του Κάνσας Σίτι, LS = ελαχίστων τετραγώνων, SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα

* Οι υψηλότερες τιμές υποδεικνύουν καλύτερη κατάσταση υγείας.

Ανάλυση υποομάδων

Τα αποτελέσματα από τη δοκιμασία F-S που εφαρμόστηκε σε περιστατικά ACM και CVH (τα οποία συμπληρώνονται από την αναλογία επιτυχών εκβάσεων) ευνόησαν σταθερά την ακοραμίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις υποομάδες της παραμέτρου στρωματοποίησης (φυσικού τύπου ή παραλλαγή), της κατηγορίας κατά NYHA και του σταδίου ATTR του Εθνικού Κέντρου Αμυλοείδωσης (NAC) (Σχήμα 2).

Σχήμα 2: Ιεραρχικός συνδυασμός της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας και των CV νοσηλειών, των αποτελεσμάτων Finkelstein- Schönfeld και της αναλογίας επιτυχών εκβάσεων συνολικά και κατά υποομάδα (πληθυσμός mITT)¹



Συντομογραφίες: ACM = θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, ATTRwt-CM = ATTR-CM φυσικού τύπου, ATTRv-CM = ATTR-CM παραλλαγής, CVH = καρδιαγγειακή νοσηλεία, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, NAC = Εθνικό Κέντρο Αμυλοείδωσης (Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο), NYHA = Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης, Στάδιο I κατά NAC (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml και eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Στάδιο II κατά NAC (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml και eGFR < 45 ml/min/1,73 m² ή NT-proBNP > 3.000 pg/ml και eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Στάδιο III κατά NAC (NT-proBNP > 3.000 pg/ml και eGFR < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ Η αναλογία επιτυχών εκβάσεων είναι ο αριθμός των ζευγών με «επιτυχείς εκβάσεις» συμμετεχόντων που έλαβαν θεραπεία με ακοραμίδη διαιρούμενος με τον αριθμό των ζευγών με «επιτυχείς εκβάσεις» συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BEYONTTTRA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ATTR-CM (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αύξηση των παραμέτρων έκθεσης (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου [AUC] και μέγιστη συγκέντρωση [C_{max}]) ήταν μικρότερη της αναλογικής προς τη δόση σε εφάπαξ (έως 1.780 mg) ή πολλαπλή (έως 712 mg) δοσολογία δύο φορές ημερησίως.

Κατόπιν της από στόματος χορήγησης, η ακοραμίδη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση αμετάβλητης ακοραμίδης στο πλάσμα επιτυγχάνεται συνήθως εντός 1 ώρας. Αυξήσεις στη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκαν για δόσεις ακοραμίδης από 44,5 mg άπαξ ημερησίως έως 712 mg άπαξ ημερησίως. Οι εκθέσεις στο πλάσμα φάνηκε να φτάνουν σε επίπεδα κορεσμού σε δόσεις της ακοραμίδης άνω των 712 mg έως 1.068 mg. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται με 10 ημέρες χορήγησης 712 mg δύο φορές ημερησίως και η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης έχει ως αποτέλεσμα μικρή (περίπου 1,3 έως 1,6 φορές) συσσώρευση ακοραμίδης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι γνωστή. Ωστόσο απορροφάται τουλάχιστον το 75-80% της από στόματος χορηγούμενης εφάπαξ δόσης των 712 mg σύμφωνα με μια μελέτη ADME (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση) σε ανθρώπους.

Η συνολική έκταση απορρόφησης της ακοραμίδης δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση των 712 mg ακοραμίδης χορηγούμενων δύο φορές ημερησίως είναι 654 λίτρα. Η *in vitro* δέσμευση της ακοραμίδης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 96,4%. Η ακοραμίδα δεσμεύεται κυρίως στο TTR.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ακοραμίδης χαρακτηρίστηκε μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης [¹⁴C]-ακοραμίδης σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Η ακοραμίδα μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονιδίωση, με την ακοραμίδα-β-D-γλυκουρονίδιο (ακοραμίδα-AG) να είναι ο κυρίαρχος μεταβολίτης (7,6% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας). Η ακοραμίδα-AG είναι περίπου 3 φορές λιγότερο φαρμακολογικά δραστικό από την ακοραμίδα, έχει χαμηλό δυναμικό ομοιοπολικής δέσμευσης και δεν συμβάλλει ουσιαστικά στη φαρμακολογική δράση.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ακοραμίδης είναι περίπου 27 ώρες μετά από μία εφάπαξ δόση. Σε σταθερή κατάσταση, η φαινόμενη από στόματος κάθαρση της ακοραμίδης είναι 15,6 l/h.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης [¹⁴C]-ακοραμίδης σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, περίπου το 34% της ραδιενέργειας δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (η ακοραμίδα είναι το κύριο συστατικό) και περίπου το 68% ανακτήθηκε στα ούρα. Το ποσοστό αμετάβλητης ακοραμίδης στα ούρα ήταν < 10%.

Ειδικό πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ακοραμίδης με βάση την ηλικία (18,0-89,3 έτη), τη φυλή/εθνοτική καταγωγή (συμπεριλαμβανομένων των Ιαπώνων και των μη Ιαπώνων), το φύλο ή τη νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

Με βάση τη ΦΚ μοντελοποίηση πληθυσμού, η AUC για την ακοραμίδα σταθερής κατάστασης ήταν 37% υψηλότερη για υγιή άτομα απ' ό,τι για τον πληθυσμό των ασθενών. Επίσης, σε σχέση με τα λευκά άτομα, η AUC σταθερής κατάστασης ήταν 23% υψηλότερη για τα μαύρα άτομα και 38% υψηλότερη για τα μη λευκά, μη μαύρα άτομα. Αυτές οι επιδράσεις είναι εντός του εύρους της δια-ατομικής μεταβλητότητας (CV = 38%). Το μοντέλο προέβλεψε επίσης έλλειψη κλινικά σημαντικών διαφορών στη φαρμακοκινητική της ακοραμίδης λόγω σωματικού βάρους, εντός του εύρους σωματικού βάρους από 50,9 έως 133 kg.

Δεν διεξήχθη ειδική μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας επειδή η ακοραμίδα δεν αποβάλλεται ουσιαστικά μέσω της νεφρικής οδού. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι ο κύριος μεταβολίτης (ακοραμίδα-AG) δεν έχει κλινικά σημαντική συμβολή στη φαρμακολογική δράση στον υπό μελέτη πληθυσμό, τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min) είναι περιορισμένα και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με διάλυση. Η κάθαρση του μεταβολίτη της ακοραμίδης, ακοραμίδα-AG μπορεί να επηρεαστεί από σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που οδηγεί ενδεχομένως σε υψηλότερη συστηματική έκθεση στον ακοραμίδα-AG. Ενώ αυτή η πιθανή αύξηση στην έκθεση στον ακοραμίδα-AG δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική συμβολή στη φαρμακολογική δράση, η ακοραμίδα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η ακοραμίδα δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη (γονιμότητα και ανάπτυξη εμβρύου).

Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης αρουραίων με ακοραμίδη, παρατηρήθηκαν μειωμένη επιβίωση νεογνών, μειωμένο βάρος νεογνών και μαθησιακά ελλείμματα μετά τη χορήγηση μητρικής δόσης κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας με ακοραμίδη στα 1.000 mg/kg/ημέρα. Σε αυτήν τη δόση παρατηρήθηκε επίσης σοβαρή μητρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας και της απώλειας βάρους κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOEL) στη μελέτη τοξικότητας προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους καθορίστηκε στη δοκιμασμένη δόση ακοραμίδης 350 mg/kg/ημέρα, (οι τιμές AUC ήταν περίπου 21 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου στην κλινική δόση ακοραμίδης).

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες μεταφοράς στον πλακούντα και απέκκρισης στο γάλα σε ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη (E 468)
Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου (E 551)
Στεατικό μαγνήσιο (E 470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Εμβολιασμένο συμπολυμερές πολυβινυλικής αλκοόλης-πολυαιθυλενογλυκόλης (E 1209)
Τάλκης (E 553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Μονοκαπρυλοκαπρικό γλυκερύλιο τύπου I (E 471)
Πολυβινυλική αλκοόλη (E 1203)

Μελάνι εκτύπωσης

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Προπυλενογλυκόλη (E 1520)
Υπρομελλόζη 2910 (E 464)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψελών – Θερμοδιαμορφωμένες κυψέλες διπλής κοιλότητας από PVC/PCTFE με καπάκι από φύλλο αλουμινίου

Μεγέθη συσκευασίας: 120 δισκία σε 6 ταινίες κυψέλης, έκαστη με 10 κοιλότητες (2 δισκία ανά κοιλότητα)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1906/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Φεβρουαρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

Συσκευασία κυψέλης - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEYONTTRA 356 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ακοραμίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική ακοραμίδη που ισοδυναμεί με 356 mg ακοραμίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1906/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEYONTTRA 356 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ακοραμίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG (λογότυπο της Bayer)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

BEYONTTRA 356 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ακοραμίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το BEYONTTRA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BEYONTTRA
3. Πώς να πάρετε το BEYONTTRA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BEYONTTRA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το BEYONTTRA και ποια είναι η χρήση του

Το BEYONTTRA περιέχει τη δραστική ουσία ακοραμίδη (ως υδροχλωρική).

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μυοκαρδιοπάθεια (μια νόσος που επηρεάζει τον καρδιακό μυ) που οφείλεται σε αμυλοείδωση τρανσθυρετίνης (ATTR-CM).

Σε άτομα με αμυλοείδωση τρανσθυρετίνης, μια πρωτεΐνη που ονομάζεται τρανσθυρετίνη (TTR) δεν λειτουργεί σωστά, με αποτέλεσμα να διασπάται και να σχηματίζει ινώδεις συστάδες που ονομάζονται αμυλοειδή. Όταν τα αμυλοειδή σχηματίζονται στην καρδιά, ο καρδιακός μυς σκληραίνει και η καρδιά δεν μπορεί πλέον να λειτουργήσει κανονικά. Το BEYONTTRA σταθεροποιεί την TTR, γεγονός που μπορεί να αποτρέψει τη διάσπασή της και τον σχηματισμό αμυλοειδών. Αυτό βοηθά τα άτομα των οποίων η καρδιά έχει επηρεαστεί από σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοειδική μυοκαρδιοπάθεια.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BEYONTTRA

Μην πάρετε το BEYONTTRA

Σε περίπτωση αλλεργίας στην ακοραμίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το BEYONTTRA, ειδικά εάν έχετε ηπατικά ή σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Κατά την έναρξη της θεραπείας σας ενδέχεται να παρουσιάσετε αλλαγές στις εξετάσεις αίματος της νεφρικής σας λειτουργίας, αλλά οι αλλαγές αυτές δεν αναμένεται να είναι επιβλαβείς για τους νεφρούς σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το BEYONTTRA δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους. Η χρήση του δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και BEYONTTRA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το BEYONTTRA μπορεί να αλλάξει τις εξετάσεις αίματος του θυρεοειδούς σας, αλλά οι αλλαγές αυτές δεν αναμένεται να είναι επιβλαβείς για τη λειτουργία του θυρεοειδούς σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο καθώς δεν είναι γνωστό εάν το BEYONTTRA μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του BEYONTTRA σε εγκύους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το BEYONTTRA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το BEYONTTRA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (712 mg) που λαμβάνονται από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση είναι 1.424 mg ακοραμίδης.

Τα δισκία BEYONTTRA πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μπορείτε να τα πάρετε με νερό, με ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BEYONTTRA από την κανονική

Μην πάρετε περισσότερα δισκία από αυτά που σας είπε ο γιατρός σας να πάρετε. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι έχετε πάρει μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το BEYONTTRA

Εάν ξεχάσετε να πάρετε τα δισκία σας, πάρτε τα την επόμενη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το BEYONTTRA

Μη σταματήσετε να παίρνετε το BEYONTTRA χωρίς πρώτα να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Η ασθένειά σας μπορεί να εξελιχθεί εάν σταματήσετε να παίρνετε το BEYONTTRA.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- επώδυνη φλεγμονή στις αρθρώσεις (ποδάγρα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το BEYONTTRA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BEYONTTRA

- Η δραστική ουσία είναι η ακοραμίδη (ως υδροχλωρική). Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική ακοραμίδη ισοδύναμη με 356 mg ακοραμίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460), νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη (E 468), κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου (E 551), στεατικό μαγνήσιο (E 470b), εμβολιασμένο συμπολυμερές πολυβινυλικής αλκοόλης-πολυαιθυλενογλυκόλης (E 1209), τάλκης (E 553b), διοξείδιο του τιτανίου (E 171), μονοκαπρυλοκαπρικό γλυκερύλιο τύπου I (E 471), πολυβινυλική αλκοόλη (E 1203), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), προπυλενογλυκόλη (E 1520), υδρομελλόζη 2910 (E 464).
- Βλέπε παράγραφο 2 για πληροφορίες σχετικά με το νάτριο.

Εμφάνιση του BEYONTTRA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα BEYONTTRA 356 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι λευκά και οβάλ, διαστάσεων περίπου 15 mm μήκος × 7,5 mm πλάτος, έχοντας τυπωμένο το “BEYONTTRA” με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

Το BEYONTTRA διατίθεται σε κυψέλες διπλής κοιλότητας από PVC/PCTFE με καπάκι από φύλλο αλουμινίου σε συσκευασία που περιέχει 120 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>