

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEYONTTRA 356 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab akoramidisvesinikkloriidi, mis vastab 356 mg akoramidisele.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega ligikaudu 15 mm × 7,5 mm, mille ühel küljel on musta tindiga märgistus „BEYONTTRA“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BEYONTTRA on näidustatud metsikut tüüpi või variantse transtüretiini-vahendatud amüloidoosi raviks kardiomiopaatiaiga täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kellel on kogemus transtüretiini-vahendatud südame amüloidoosiga (*transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM) patsientide ravis.

Annustamine

Akoramidise soovitatav annus on 712 mg (kaks 356 mg tabletti) suukaudselt kaks korda ööpäevas, mis vastab ööpäevasele koguannusele 1424 mg.

Efektiivsuse andmed New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) IV klassi patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.1).

Vahelejäänud annus

Üksikute vahelejäänud annuste korvamiseks ei tohi võtta kahekordset annust. Manustamist tuleb jätkata järgmisel ettenähtud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (≥ 65 aastat, vt lõik 5.2) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Kuna akoramidise renaalne kliirens on madal, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Andmed tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ja dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Seega tuleb akoramidist selles patsiendirühmas kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Akoramidise kasutamist ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud ja seetõttu ei soovitata seda selles patsiendirühmas kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Akoramidise kasutus metsikut tüüpi või variantse transtüretiini-vahendatud südame amüloidoosi näidustusel ei ole lastel asjakohane.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb tervelt alla neelata. BEYONTTRA't võib võtta koos veega, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Akoramidist ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud ja seetõttu ei soovitata seda selles patsiendirühmas kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustus

Andmed tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ja dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Seega tuleb akoramidist selles patsiendirühmas kasutada ettevaatusega.

Renaalse hemodünaamika parameetrid

Akoramidisega ravitud patsientidel langes ravi esimesel kuul esialgu hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ja samaaegselt tõusis mõõdetud kreatiniinisaldus seerumis (vt lõik 5.1).

Muutused eGFR-is ja seerumi kreatiniinisalduses ei olnud progresseeruvad ja taandusid patsientidel, kellel ravi katkestati, ning neid ei seostatud neerukahjustusega, mis on vastavuses toimega renaalsele hemodünaamikale.

Teave abiainetete kohta

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Akoramidise toime teistele ravimpreparaatidele

Transportersüsteemid

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel läbi viidud kliinilise uuringu andmete põhjal ei saa eeldada, et orgaaniliste anioonide transporterite (*organic anion transporter*, OAT) OAT-1 ja OAT-3 inhibeerimine tekitab kliiniliselt olulisi koostoimeid OAT-1 ja OAT-3 substraatidega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, bumetaniid, furosemiid, lamivudiin, metotreksaat, oseltamiviir, tenofoviir, gantsikloviir, adefoviir, tsidofoviir, zidovudiin, zaltsitabiin).

In vitro uuringu andmete põhjal ei ole kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral manustamisel koos rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraatidega ravimite koostoimeid oodata.

In vitro uuringute andmete põhjal on ebatõenäoline, et akoramidis põhjustab uridiin 5'-difosfo- (*uridine diphosphate*, UDP) glükuronosüüli transferaasist sõltuvaid või tsütokroom P450-st sõltuvaid kliiniliselt olulisi koostoimeid. Siiski nähtus, et akoramidis on *in vitro* CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiitor. *In vivo* uuringuid ei ole läbi viidud. Seetõttu tuleb kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2C8 ja CYP2C9 substraate samaaegselt kasutada ettevaatusega.

Teiste ravimpreparaatide toime akoramidisele

Diureetikumid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta diureetikumide samaaegne kasutamine patsientidel akoramidise tasakaalukontsentratsiooni plasmas.

Rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitorid

Akoramidis on BCRP substraat. *In vitro* uuringu põhjal ei eeldata kliiniliselt olulist ravimite koostoimet BCRP inhibiitoritega.

Maohappe teket vähendavad ained

Spetsiaalset ravimite koostoimete *in vivo* uuringut maohappe teket vähendavate ainetega läbi ei viidud. Seega maohappe teket vähendavate ainete toime akoramidise farmakokineetikale ei ole teada. Vaatamata akoramidise märgatavast pH-st sõltuvast lahustuvusest füsioloogilises pH vahemikus, ei täheldatud 3. faasi uuringus erinevusi akoramidise süsteemses ekspositsioonis ega farmakodünaamilise markeri näitajas (TTR-i stabilisatsioon) maohappe teket vähendavaid aineid võtnud ja mitte võtnud patsientide vahel.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Akoramidis võib vähendada vaba türoksiini kontsentratsiooni seerumis, ilma et kaasneks kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid stimulating hormone*, TSH) aktiivsuse muutust. Vastavaid kilpnäärme funktsioonihäirele viitavaid kliinilisi leide ei ole täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Akoramidise kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud arengutoksilisust annuse puhul, millel oli toksiline toime ka emasloomale (vt lõik 5.3). Akoramidist ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasedumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas akoramidis või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada (vt lõik 5.3). Akoramidist ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Andmed toime kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Mittekliinilistes uuringutes ei ole supratherapeutiliste ekspositsioonide korral täheldatud fertiilsuse vähenemist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BEYONTTRA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilise uuringu andmete põhjal olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kõhulahtisus (11,6%) ja podagra (11,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Ohutusandmed on saadud keskest randomiseeritud topeltpimedast platseebokontrolliga III faasi uuringust 421 ATTR-CM-i diagnoosiga patsiendiga, kes said fikseeritud 30-kuulise raviperioodi jooksul suukaudselt 712 mg akoramidist (kaks 356 mg tabletti) kaks korda ööpäevas.

Kõrvaltoimed on loetletud allpool MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimed põhinevad ATTR-CM-iga uuringus osalejatelt kogutud kumulatiivsetel kliinilistel andmetel.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loend

Organsüsteemi klass	Väga sage
Seedetrakti häired	kõhulahtisus
Ainevahetus- ja toitumishäired	podagra

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Enamik kõhulahtisuse ja podagra juhtudest olid kerged ja lahenesid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta kliinilised kogemused puuduvad.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste ravi, teised südamesse toimivad preparaadid, ATC-kood: C01EB25.

Toimemehhanism

Transtüretiini-vahendatud südame amüloidoos saab alguse TTR-i tetrameeri dissotsiatsioonist seda moodustavateks monomeerideks. Monomeerid voltuvad valesti ja agregeeruvad oligomeersete amüloidsete prekursoritena, mis ladestuvad südamesse, moodustades seal amüloidseid fibrille.

Akoramidis on TTR-i spetsiifiline stabilisaator. Akoramidis on välja töötatud jälgendama haiguse eest kaitsvat geneetilist mutatsiooni (T119M), moodustades tetrameeri mõlemas türoksiini seondumiskohas vesiniksidemeid külgnivate seriinijääkidega. See toime suurendab tetrameeri stabiilsust ja inhibeerib selle dissotsiatsiooni monomeerideks, aeglustades seega ATTR-CM-i põhjustavat amüloidogeenset protsessi.

Farmakodünaamilised toimed

Metsikut tüüpi ja kõigis analüüsitud amüloidogeensetes variantsetes genotüüpides, sealhulgas kõige levinumates genotüüpides V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) ja V122I (p.V142I) täheldati akoramidise toimel transtüretiini peaaegu täielikku stabiliseerumist. Uuringus ATTRibute-CM täheldati akoramidisega (712 mg kaks korda ööpäevas) ravitud patsientidel (metsikut tüüpi ja variantse ATTR-iga) annustamisele järgnenud esimesel hindamisel (28. päeval) TTR-i peaaegu täielikku ($\geq 90\%$) stabiliseerumist, mis püsis kuni 30. kuuni. Kõigil ravi alustamisele järgnenud mõõtmistel (28. päevast kuni 30. kuuni) oli TTR-i sisaldus akoramidisega ravi rühmas suurem kui platseeborühmas (30. kuul oli akoramidise puhul keskmine muutus ravi algusest 9,1 mg/dl võrreldes 1,3 mg/dl platseebo puhul).

Uuringus ATTRibute-CM näitas B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragmendi (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) muutus 30. kuul akoramidise paremust ja NT-proBNP sisalduse poole väiksemat suurenemist võrreldes platseeboga. Võrreldes platseeboga täheldati akoramidise puhul ka troponiini I sisalduse väiksemat suurenemist.

Uuringus ATTRibute-CM oli enne ravi algust keskmine kreatiniinisaldus seerumis (ja glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus; *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) akoramidisega ravi rühmas 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 60,9 ml/min/1,73 m²) ja platseeborühmas 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 61,0 ml/min/1,73 m²). Akoramidisega ravi rühmas oli seerumi keskmise kreatiniinisalduse (eGFR) muutus 28. päeval võrreldes ravi algusega suurem (28. päeval täheldatud seerumi kreatiniinisaldus 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 52,4 ml/min/1,73 m²) kui platseeborühmas (28. päeval täheldatud seerumi kreatiniinisaldus 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 60,0 ml/min/1,73 m²). Pärast 28. päeva püsis seerumi kreatiniinisaldus (ja eGFR) akoramidisega ravi rühmas ülejäänud uuringu vältel stabiilsena. Platseeborühmas tõusis seerumi kreatiniinisaldus järk-järgult ja sellele vastavalt vähenes eGFR järk-järgult kuni 30. kuuni võrreldes algtasemega. 30. kuul oli seerumi kreatiniinisaldused akoramidise ja platseeborühmas vastavalt 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 55,1 ml/min/1,73 m²) ja 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 57,2 ml/min/1,73 m²). Akoramidisega ravitud patsientidel täheldatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemine ja sellele vastav eGFR-i vähenemine oli ravi katkestamise korral pöörduv.

Akoramidise maksimaalne annus 1780 mg, mida uuriti ühekordse annusena tervetel täiskasvanud vabatahtlikel, ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju südame juhtesüsteemile ega repolarisatsioonile (kontsentratsiooni-QTc toimet ei täheldatud). Need tähelepanekud viitavad sellele, et proarütmia risk on väike.

Kliiniline efektiivsus

ATTRIBUTE-CM oli mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud topeltpime, platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis viidi läbi 632 metsikut tüüpi või variantse (pärilik või *de novo*) ATTR-CM-iga osalejal, kellel oli NYHA I...III klassi südamepuudulikkus ja sel hetkel või varem esinenud südamepuudulikkuse sümptomid. Osalejad randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas akoramidist annuses 712 mg (n = 421) või sobivat platseebot (n = 211) kaks korda ööpäevas 30 kuu jooksul. Määratud ravi stratifitseeriti selle järgi, kas osalejatel oli variantne ATTR-CM (ATTRv-CM) või metsikut tüüpi ATTR-CM (ATTRwt-CM) ja haiguse uuringueelse raskusastme järgi, st NT-proBNP väärtuse ja neerufunktsiooni eGFR-i alusel. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Tabel 2. Demograafilised ja ravieelsed näitajad (mITT populatsioon¹)

Näitaja	Akoramidis N = 409	Platseebo N = 202
Vanus – aastad		
Keskmine (standardhälve)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sugu – arv (%)		
Mehed	374 (91,4)	181 (89,6)
Naised	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR-i genotüüp ² – arv (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA klass – arv (%)		
NYHA I klass	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA II klass	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA III klass	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – arv (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – arv (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR-i staadium NAC-i järgi ³ – arv (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Anamneesis püsiv südamestimulaator – arv (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Anamneesis kodade virvendusarütmia – arv (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Lühendid: ATTRv = variantne transtüretiini-vahendatud amüloid, ATTRwt = metsikut tüüpi transtüretiini-vahendatud amüloid, NAC (*National Amyloidosis Centre*) = Riiklik Amüloidoosikeskus (London, Ühendkuningriik), NYHA = New Yorgi Südameassotsiatsioon, eGFR = hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, NT-proBNP = B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment, TTR = transtüretiin

¹ mITT (*modified intention-to-treat*) = muudetud ravikavatsus (uuringueelne eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Stratifitseerimistegurid.

³ I staadium NAC-i kriteeriumite järgi (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²),
II staadium (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m² või NT-proBNP > 3000 pg/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²),
III staadium (NT-proBNP > 3000 pg/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

Osalejatel lubati pärast 12-kuulist uuringus osalemist alustada avatult tafamidise võtmist, kui see kirjutati välja samaaegse ravimpreparaadina. Kokku said tafamidist 107 osalejat, 61 (14,9%) akoramidisega ravi rühmas ja 46 (22,8%) platseeborühmas.

Uuringu esmane eesmärk oli tõestada akoramidise paremust võrreldes platseeboga hierarhilise tulemusnäitaja puhul, mis hõlmas üldsuresust (*all-cause mortality*, ACM) ja kardiovaskulaarsete häiretega seotud hospitaliseerimiste (KVH) kumulatiivset esinemissagedust. Teised tulemusnäitajad hõlmasid ACM-i, KVH-d, 6 minuti kõnnitesti, Kansas City kardiomiopaatia küsimustiku (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ) üldise koondskoori (elukvaliteedi hindamise mõõdik), seerumi TTR-i sisalduse ja NT-proBNP hindamist. Peamised efektiivsusanalüüsid viidi läbi muudetud ravikavatsusega (mITT) populatsioonis 611 osalejal, ilma avatud tafamidise-ravi alustamisega seotud kohandamisteta.

Efektiivsusanalüüs

Efektiivsusanalüüsis rakendati 30 kuud kestnud uuringu jooksul Finkelsteini-Schoenfeldi (F-S) stratifitseeritud testi hierarhiliselt ACM-ile ja KVH-le. Meetodiga võrreldi iga osalejat kõigi teiste osalejatega igas kihis paarikaupa. Sellise hierarhilise meetodi abil hinnatakse esmalt igas paaris osalejate ACM-i ja seejärel KVH-d ainult juhul, kui ACM-i tulemus oli samaväärne. Selle analüüsi tulemus oli statistiliselt oluline (tabel 3).

Üldsuresusest teatati akoramidisega ravi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 19,3%-l ja 25,7%-l osalejatest. Enamik (79%) surmajuhtudest olid akoramidisega ravi rühmas seotud kardiovaskulaarsüsteemiga (KV) ning võrreldes platseeborühmaga täheldati KV-ga seotud suremuse suhtelise riski 30%-list vähenemist. KV-ga seotud suremusest teatati akoramidisega ravi rühmas ja platseeborühmas vastavalt 14,9%-l ja 21,3%-l osalejatest; riskitiheduste suhe: 0,709 (95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI): 0,476; 1,054; $p = 0,0889$, Coxi võrdeliste riskide mudel).

Coxi regressioonanalüüsi tulemused näitasid ACM-i või KV-ga seotud esimese hospitaliseerimise riski koondtulemuse vähenemist 35,5% võrra (riskitiheduste suhe: 0,645 (95% CI: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$)). Kaplani-Meieri kõverate lahknevatust täheldati 3. kuul ja need püsisid 30. kuuni erinevatena (joonis 1).

mITT populatsioonis näidatud ACM-i ja KVH-ga seotud efektiivsustulemusi täheldati ka ITT populatsioonis (kõik randomiseeritud isikud olenemata eGFR-i väärtusest enne ravi algust).

Tabel 3. Efektiivsuse tulemusnäitajad 30. kuul üldsuresuse ja kardiovaskulaarsete häiretega seotud hospitaliseerimiste kohta Finkelsteini-Schoenfeldi analüüsi põhjal uuringus ATTRIBUTE-CM (mITT populatsioon)

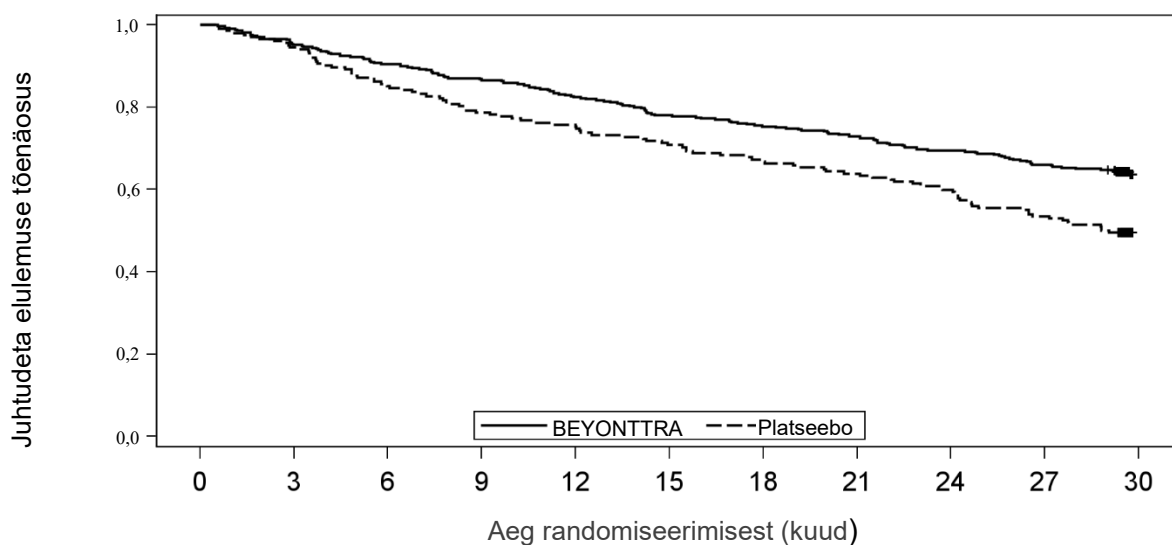
Parameeter	Akoramidis N = 409	Platseebo N = 202
ACM-i ja KVH kumulatiivse esinemissageduse kombinatsioon Eelistulemuste suhe (95% CI) F-S-i ¹ p-väärtus	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
30. kuul elus olevate osalejate arv (%) ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
KVH-ga osalejate arv (%)	109 (26,7%)	86 (42,6%)
KVH juhtude koguarv	182	170
KVH esinemissagedus aastas osaleja kohta (keskmise) ³	0,29	0,55
Suhteline riskisuhe ⁴ p-väärtus	0,496 $p < 0,0001$	

Lühendid: F-S = Finkelsteini-Schoenfeldi test; ACM = üldsuresus; KVH = kardiovaskulaarne hospitaliseerimine; mITT = muudetud ravikavatsus; CI = usaldusvahemik

¹ F-S meetodiga võrreldakse igas kihis iga osalejapaari hierarhiliselt, alustades ACM-ist. Kui paaris saadakse ACM-i puhul samaväärne tulemus, hinnatakse neil KVH.

- ² Südame siirdamist ja südame mehaanilise abiseadme implanteerimist peetakse läheneva lõppstaadiumi näitajateks. Seega käsitletakse analüüsis neid juhte surmaga samaväärsena. Seetõttu ei arvata neid osalejaid kategooriasse „30. kuul elus olevate osalejate arv”, isegi kui need osalejad on 30. kuul tehtud elusoleku järelhindamise põhjal elus. Elusolek 30. kuul oli teada kõigi osalejate kohta.
- ³ KVH arv aastas iga osaleja kohta arvutatakse järgmiselt: (KVH koguarv osaleja kohta)/(järelkontrolli kestus aastates) ja see hõlmab kliinilise tähtsusega sündmusi. Kliinilise tähtsusega sündmustena määratletakse < 24 tundi kestnud arstlikke visiite (nt erakorralise meditsiini osakonda, kiirabikliinikusse, päevaravikliinikusse) südamepuudulikkuse decompensatsiooni raviks intravenoosselt manustatavate diureetikumidega.
- ⁴ Negatiivsest binoomsest regressioonimudelist.

Joonis 1. Mis tahes põhjusest tingitud surma (üldsuresus) esinemiseni või esimese kardiovaskulaarsete häiretega seotud hospitaliseerimiseni kulunud aeg



	Riskiga uuritavate arv (juhtude arv kumulatiivselt)										
BEYONTTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Platseebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

6 minuti kõnnitest (6MKT) ja KCCQ

Akoramidise ravitoimet funktsionaalsele võimekusele ja tervislikule seisundile hinnati vastavalt 6 minuti kõnnitesti (6MKT) ja KCCQ üldise koondskooriga (KCCQ *Overall Summary score*, KCCQ-OS), mille komponentideks olid füüsiliste piirangute, sümptomite, sotsiaalsete piirangute ja elukvaliteedi valdkonnad (tabel 4). Akoramidise paremust näitavat ravitoimet täheldati 6MKT ja KCCQ-OS-i puhul esimest korda vastavalt 18. ja 3. kuul ning see püsis kuni 30. kuuni.

Tabel 4. 6MKT ja KCCQ-OS-i skoorid

Tulemusnäitajad*	Keskmine enne ravi algust (SD)		Muutus 30. kuul võrreldes ravi algusega, vähimruutude keskmine (SE)		Ravitoime erinevus võrreldes platseeboga, vähimruutude keskmine (96% CI)	p-väärtus
	Akoramidis N = 409	Platseebo N = 202	Akoramidis N = 409	Platseebo N = 202		
6MKT (meetrid)	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

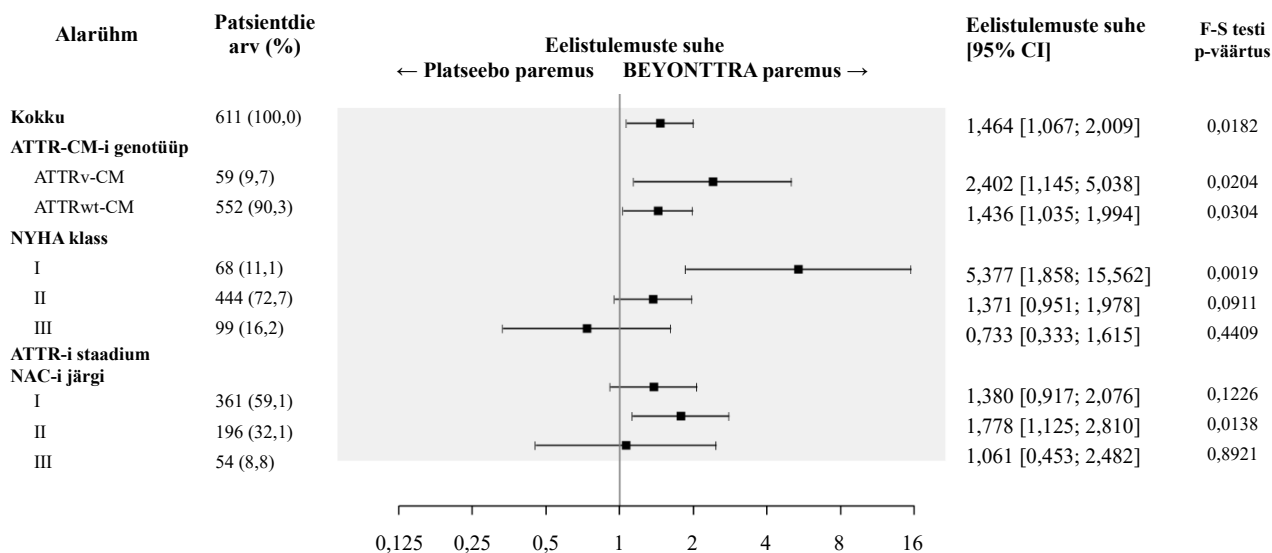
Lühendid: 6MKT = 6 minuti kõnnitest; CI = usaldusvahemik; KCCQ-OS = Kansas City kardiomüopaatia küsimustiku üldine koondskoor, SD (*standard deviation*) = standardhälve, SE (*standard error*) = standardviga

* Suuremad väärtused näitavad paremat tervislikku seisundit.

Alarühma analüüs

ACM-ile ja KVH-le rakendatud F-S testi tulemused (mida täiendab eelistulemuste suhe) näitasid stratifitseerimisparameetri (metsikut tüüpi või variantne), NYHA klassi ja ATTR-i staadiumi järgi Riikliku Amüloidoosikeskuse (*National Amyloidosis Centre*, NAC) kriteeriumite kohaselt moodustatud alarühmades järjepidevalt akoramidise paremust võrreldes platseeboga (joonis 2).

Joonis 2. Üldsuremuse ja KV häiretega seotud hospitaliseerimiste hierarhiline kombinatsioon, Finkelsteini-Schoenfeldi testi ja eelistulemuste suhte tulemused kokku ja alarühmade kaupa (mITT populatsioon)¹



Lühendid: ACM = üldsuremus; ATTRwt-CM = metsikut tüüpi ATTR-CM; ATTRv-CM = variantne ATTR-CM; KVH = kardiovaskulaarsüsteemiga seotud hospitaliseerimine; F-S = Finkelsteini-Schoenfeldi test; NAC = Riiklik Amüloidoosikeskus (London, Ühendkuningriik); NYHA = New Yorgi Südameassotsiatsioon; I staadium NAC-i järgi (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), II staadium (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m² või NT-proBNP > 3000 pg/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), III staadium (NT-proBNP > 3000 pg/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

¹ Eelistulemuste suhe on akoramidisega ravitud osalejate paaride eelistulemuste arvu ja platseebot saanud osalejate paaride eelistulemuste arvu jagatis.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama BEYONTTRA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ATTR-CM-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ekspositsiooniparameetrite (kontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala (*area under the concentration-time curve*, AUC) ja maksimaalse kontsentratsiooni (*maximum concentration*, C_{max})) suurenemine oli ühekordse (kuni 1780 mg) või mitme annuse (kuni 712 mg) manustamisel kaks korda ööpäevas väiksem kui annusega proportsionaalne.

Pärast suukaudset manustamist imendub akoramidis kiiresti, toimeaine (muutumatu kujul) tippkontsentratsioon plasmas saavutatakse tavaliselt 1 tunni jooksul. Kontsentratsiooni suurenemist plasmas täheldati akoramidise annustamisel vahemikus 44,5...712 mg üks kord ööpäevas. Ekspositsioon plasmas näitas küllastumist akoramidise annustega vahemikus > 712...1068 mg.

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 10 päeva jooksul annuse 712 mg kaks korda ööpäevas manustamisega. Korduval manustamisel akoramidis vähesel määral (ligikaudu 1,3...1,6 korda) akumuleerub.

Absoluutne biosaadavus ei ole teada, kuid inimestel tehtud imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise uuringu põhjal imendub suu kaudu manustatavast ühekordsest 712 mg annusest vähemalt 75...80%.

Toidu tarbimine ei mõjuta akoramidise imendumise üldist ulatust.

Jaotumine

Kaks korda ööpäevas manustatud 712 mg akoramidise näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis on 654 liitrit. Akoramidise seondumise ulatus inimese plasmavalkudega *in vitro* on 96,4%. Akoramidis seondub peamiselt TTR-iga.

Biotransformatsioon

Akoramidise metabolismi jälgiti pärast [¹⁴C]-akoramidise ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele täiskasvanud vabatahtlikele. Akoramidis metaboliseerub peamiselt glükuroonimise teel, kusjuures peamine metaboliit (7,6% kogu ringlevast radioaktiivsusest) on akoramidis-β-D-glükuroniid (akoramidis-AG). Akoramidis-AG on ligikaudu 3 korda väiksema farmakoloogilise aktiivsusega kui akoramidis, sellel on väike kovalentse seondumise potentsiaal ja see ei suurenda oluliselt farmakoloogilist aktiivsust.

Eritumine

Pärast ühekordse annuse manustamist on akoramidise lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 27 tundi. Suukaudselt manustatud akoramidise näiv kliirens tasakaaluseisundis on 15,6 l/h.

Pärast [¹⁴C]-akoramidise ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele täiskasvanud vabatahtlikele eritus ligikaudu 34% annuse radioaktiivsusest roojaga (peamine komponent oli akoramidis) ja ligikaudu 68% uriiniga. Muutumatult akoramidise osakaal uriinis oli < 10%.

Patsientide erirühmad

Akoramidise farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (18,0...89,3 aastat), rassi/etnilise päritolu (sh jaapanlased ja mitte-jaapanlased), soo ega neerukahjustuse (eGFR 25,4...157 ml/min/1,73 m²) järgi.

Populatsiooni farmakokineetika modelleerimise põhjal oli tervetel isikutel akoramidise AUC tasakaalukontsentratsioonil 37% võrra suurem kui patsientide erirühmades. Võrrelduna valgenahalistega oli AUC tasakaalukontsentratsioonil mustanahalistel 23% võrra suurem ja mittevalge- ning mittemustanahalistel 38% võrra suurem. Need toimed jäävad isikutevahelise varieeruvuse vahemikku (variatsioonikoefitsient = 38%). Mudel ennustas ka kliiniliselt oluliste erinevuste puudumist akoramidise farmakokineetikas kehakaaluvahemikus 50,9...133 kg.

Spetsiaalset neerukahjustuse uuringut ei tehtud, sest akoramidis ei eritu olulisel määral neerude kaudu. Kuid vaatamata sellele, et peamine metaboliit (akoramidis-AG) ei panusta farmakoloogilise aktiivsuse suurenemisse uuritud populatsioonis kliiniliselt olulises määras, on tõsise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 30 ml/min) patsientide kohta andmed piiratud ja dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Akoramidise metaboliidi akoramidis-AG kliirensit võib mõjutada tõsine neerukahjustus, mille tagajärjel võib suurendada akoramidis-AG sisaldus veres. Kuigi eeldatavalt ei too see võimalik akoramidis-AG sisalduse suurenemine kaasa farmakoloogilise aktiivsuse kliiniliselt olulist suurenemist, tuleb akoramidist kasutada tõsise neerukahjustusega patsientidel ettevaatusega.

Akoramidist ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse (fertiilsuse ning embrüofetaalse arenguga seotud) mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Akoramidisega tehtud sünnieelse ja -järgse arengu uuringus rottidel täheldati poegade elulemuse vähenemist, poegade väiksemat kehakaalu ja õpiraskusi pärast akoramidise manustamist emasloomale raseduse ja laktatsiooni ajal annuses 1000 mg/kg ööpäevas. Selle annuse korral täheldati ka rasket toksilisust emale, sealhulgas surmajuhte ja kehakaalu vähenemist organogeneesi perioodil. Sünnieelse ja -järgse arengu uuringus akoramidise annusega 350 mg/kg ööpäevas tehti kindlaks täheldatava kahjuliku toimeta annus (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) (AUC väärtused olid ligikaudu 21 korda suuremad kui ekspositsioon inimestel akoramidise kliinilise annuse kasutamisel).

Platsentaarse ülekande ja piima eritumise uuringuid loomadel ei tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Naatriumkroskarmelloos (E 468)
Koloidne hüdreeritud ränidioksiid (E 551)
Magneesiumstearaat (E 470b)

Õhuke polümeerikate

Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E 1209)
Talk (E 553b)
Titaandioksiid (E 171)
Glütseroolmonokaprülökapaat, tüüp I (E 471)
Polüvinüülalkohol (E 1203)

Trükivärv

Must raudoksiid (E 172)
Propüleenglükool (E 1520)
Hüpromelloos 2910 (E 464)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakendid – polüvinüülkloriidist/polüklorotrifluoroetüleenist (PVC/PCTFE) kuumvormitud kahepesalised alumiiniumfooliumkattega blistrid.

Pakendi suurused: 120 tabletti 6 blistril, igal blistril on 10 pesa (2 tabletti pesas).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1906/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. veebruar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****Blisterpakend – õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BEYONTTRA 356 mg õhukese polümeerikattega tabletid
akoramidis

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab akoramidisvesinikkloriidi, mis vastab 356 mg akoramidisele.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Õhukese polümeerikattega tablett tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1906/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

BEYONTTRA 356 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTRI FOOLIUMKATE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEYONTTRA 356 mg õhukese polümeerikattega tabletid
akoramidis

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer AG (*Bayer logo*)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

BEYONTTRA 356 mg õhukese polümeerikattega tabletid akoramidis

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BEYONTTRA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BEYONTTRA võtmist
3. Kuidas BEYONTTRA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BEYONTTRA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BEYONTTRA ja milleks seda kasutatakse

BEYONTTRA sisaldab toimeainena akoramidist (vesinikkloriidina).

Seda kasutatakse transtüretiini-vahendatud amüloidoosi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kardiomüopaatia (südamelihast mõjutav haigus) (*transthyretin amyloidosis cardiomyopathy*, ATTR-CM).

Transtüretiini-vahendatud amüloidoosiga inimestel ei tööta korralikult transtüretiiniks (TTR) nimetatav valk, mis laguneb ja moodustab kiudude kogumeid, mida nimetatakse amüloidideks. Kui amüloidid tekivad südames, siis südamelihas jäigastub ja süda ei saa enam normaalselt töötada. BEYONTTRA stabiliseerib TTR-i, mis võib ära hoida selle lagunemise ja amüloidide moodustumise. See aitab inimesi, kellel on transtüretiini-vahendatud südame amüloidoos.

2. Mida on vaja teada enne BEYONTTRA võtmist

BEYONTTRA't ei tohi võtta

Kui olete akoramidise või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BEYONTTRA võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, eriti kui teil on maksa- või tõsiseid neeruprobleeme.

Ravi alustamisel võivad teil tekkida muutused neerutalitluse toimimist näitavates vereanalüüsides, kuid need muutused ei kahjusta teie neere.

Lapsed ja noorukid

BEYONTTRA't ei kasutata lastel ega noorukitel. Ravimi kasutamist selles patsiendirühmas ei ole uuritud.

Muud ravimid ja BEYONTTRA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

BEYONTTRA võib põhjustada muutusi kilpnäärme talitluse toimimist näitavates vereanalüüsides, kuid need muutused ei kahjusta teie kilpnäärme talitlust.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga, sest ei ole teada, kas BEYONTTRA võib loodet kahjustada.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. BEYONTTRA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

BEYONTTRA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas BEYONTTRA’t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on kaks õhukese polümeerikattega tabletti (712 mg) korraga, mida võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas. Ööpäevane koguannus on 1424 mg akoramidist.

BEYONTTRA tabletid tuleb tervelt alla neelata. Võite neid võtta koos veega, koos toiduga või ilma.

Kui te võtate BEYONTTRA’t rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke arsti soovitatust rohkem tablette. Kui arvate, et olete võtnud seda ravimit liiga palju, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te unustate BEYONTTRA’t võtta

Kui te unustasite tablette võtta, võtke need järgmisel tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate BEYONTTRA võtmise

Ärge lõpetage BEYONTTRA võtmist ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate BEYONTTRA võtmise, võib teie haigus süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on järgmised.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- valulik liigesepõletik (podagra).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BEYONTTRA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BEYONTTRA sisaldab

- Toimeaine on akoramidis (vesinikkloriidina). Üks tablett sisaldab akoramidisvesinikkloriidi koguses, mis vastab 356 mg akoramidisele.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E 460), naatriumkroskarmelloos (E 468), kolloidne hüdreeritud ränidioksiid (E 551), magneesiumstearaat (E 470b), makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E 1209), talk (E 553b), titaandioksiid (E 171), glütseroolmonokaprülökapräat tüüpi I (E 471), polüvinüülalkohol (E 1203), must raudoksiid (E 172), propüleenglükool (E 1520), hüpromelloos 2910 (E 464).
- Teave naatriumi kohta, vt lõik 2.

Kuidas BEYONTTRA välja näeb ja pakendi sisu

BEYONTTRA 356 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ja ovaalsed, mõõtmetega ligikaudu 15 mm (pikkus) × 7,5 mm (laius), mille ühel küljel on musta tindiga märgistus „BEYONTTRA“.

BEYONTTRA tabletid on polüvinüülkloriidist/polüklorotrifluoroetüleenist (PVC/PCTFE) kahepesalistes alumiiniumfooliumkattega blisterpakendites. Pakendis on 120 tabletti.

Müügiloo hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.

Tel.: +36 1 487 4100

Danmark

Bayer A/S

Tlf.: +45 45 23 50 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23 – 799 1000

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

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

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>