

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEYONTTRA 356 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää akoramidiisihydrokloridia määrän, joka vastaa 356 mg akoramidiisia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden koko on noin 15 mm × 7,5 mm ja joiden toiselle puolelle on painettu mustalla musteella ”BEYONTTRA”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BEYONTTRA on tarkoitettu villityypin tai variantin transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on kardiomyopatia (ATTR-CM).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon voi aloittaa lääkäri, joka on perehtynyt transtyretiinivälitteistä amyloidista kardiomyopatiaa (ATTR-CM) sairastavien potilaiden hoitoon.

Annostus

Akoramidiisin suositeltu annos on 712 mg (kaksi 356 mg:n tablettia) suun kautta kahdesti vuorokaudessa, mikä vastaa 1 424 mg:n kokonaisvuorokausiannosta.

Tietoja tehosta New York Heart Association (NYHA) -luokan IV potilaiden hoidossa ei ole (ks. kohta 5.1).

Väliin jäänyt annos

Väliin jääneitä yksittäisiä annoksia ei pidä korvata kaksinkertaisella annoksella. Seuraava annos on otettava seuraavana tavanomaisena ajankohtana.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (≥ 65-vuotiaat, ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Koska akoramidiisin munuaispuhdistuma on vähäistä, annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavista potilaista on saatavilla rajallisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), eikä tietoja dialyysipotilaista ole, minkä vuoksi akoramidiisia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle.

Maksan vajaatoiminta

Akoramidiisia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten sen käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää akoramidiisia pediatrisille potilaille käyttöaiheeseen ”villityypin tai variantin transtyretiinivälitteisen amyloidoosin aiheuttaman kardiomyopatian hoito”.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina. BEYONTTRA voidaan ottaa veden kanssa ja joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Akoramidiisia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten sen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavista potilaista on saatavilla rajallisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), eikä tietoja dialyysipotilaista ole, minkä vuoksi akoramidiisia on käytettävä varoen tälle potilasryhmälle.

Hemodynaamiset munuaisparametrit

Akoramidiisihoitoa saaneilla potilailla esiintyi aluksi arvioitun glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR) laskua hoidon ensimmäisen kuukauden aikana ja vastaavasti seerumin mitatun kreatiniiniarvon nousua (ks. kohta 5.1).

Tämä eGFR-arvon ja seerumin kreatiniiniarvon muutos ei ollut etenevä ja korjaantui potilailla, joiden hoito keskeytettiin. Siihen ei liittynyt munuaisvauriota, mikä on yhdenmukaista hemodynaamisen munuaisvaikutuksen kanssa.

Tietoa apuaineista

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Akoramidiisin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Transportterijärjestelmät

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyn kliinisen tutkimuksen perusteella orgaanisten anionien kuljettajaproteiini (OAT) 1:n ja 3:n eston ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia OAT1:n ja OAT3:n substraattien kanssa (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, bumetanidi, furosemiidi, lamivudiini, metotreksaatti, oseltamiviiri, tenofoviiri, gansikloviiri, adefoviiri, sidofoviiri, tsidovudiini, tsalsitabiini).

In vitro -tutkimuksen perusteella ei ole odotettavissa lääkeyhteisvaikutuksia samanaikaisesti annettujen rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraattien kanssa kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

In vitro -tutkimusten perusteella akoramidiisi ei todennäköisesti aiheuta mitään uridiini-5'-difosfaatti (UDP) -glukuronyylitransferaasista tai sytokromi P450 -entsyymeistä riippuvia, kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. Akoramidiisin todettiin kuitenkin olevan CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymien estäjä *in vitro*. *In vivo* -tutkimuksia ei ole tehty, minkä vuoksi tulee noudattaa varovaisuutta käytettäessä kapean terapeuttisen indeksin omaavia CYP2C8:n ja CYP2C9:n substraatteja samanaikaisesti.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus akoramidiisiin

Diureetit

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella diureettien samanaikainen käyttö ei vaikuta akoramidiisiin vakaan tilan plasmapitoisuuksiin.

Rintasyövän resistenssiproteiinin estäjät

Akoramidiisi on BCRP:n substraatti. *In vitro* -tutkimuksen perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkityksellisiä lääkeyhteisvaikutuksia BCRP:n estäjien kanssa.

Mahahappoja vähentävät aineet

Erillistä *in vivo* -yhteisvaikutustutkimusta mahahappoa vähentävien aineiden kanssa ei tehty. Näin ollen mahahappoa vähentävien aineiden vaikutusta akoramidiisiin farmakokinetiikkaan ei tunneta. Faasin III tutkimuksessa ei havaittu eroja systeemissä altistumisessa akoramidiisille tai farmakodynaamisessa markkerissa (TTR:n stabilisaatio) mahahappoja vähentäviä aineita käyttävien ja niitä käyttämättömien potilaiden välillä siitä huolimatta, että akoramidiisin liukoisuus on vahvasti pH:sta riippuvainen fysiologisella pH-alueella.

Vaikutus laboratoriokeisiin

Akoramidiisi voi pienentää vapaan tyroksiinin pitoisuuksia seerumissa ilman, että kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuudet muuttuvat. Vastaavia kilpirauhasen toimintahäiriöön sopivia kliinisiä löydöksiä ei ole todettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja akoramidiisin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu kehitystoksisuutta annoksella, joka oli toksinen myös emolle (ks. kohta 5.3). Akoramidiisin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö akoramidiisi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3). Akoramidiisia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Hedelmällisyyden heikkenemistä ei ole todettu ei-kliinisissä tutkimuksissa supratherapeuttisen altistuksen yhteydessä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

BEYONTTRA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisen tutkimuksen perusteella yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat ripuli (11,6 %) ja kihti (11,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuustiedot kattavat 421 tutkittavaa, joilla oli diagnosoitu ATTR-CM ja jotka saivat 712 mg akoramidiisia (kaksi 356 mg:n tablettia) suun kautta kahdesti vuorokaudessa faasin III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa, jossa hoidon kestoksi oli määritetty 30 kuukautta.

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) ja yleisyysluokan mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Taulukossa luetellut haittavaikutukset ovat peräisin ATTR-CM-potilailta kerätyistä kumulatiivisista kliinisistä tiedoista.

Taulukko 1: Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Kihti

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suurin osa ripuli- ja kihtitapahtumista eivät olleet vakavia ja olivat ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta.

Jos yliannostusta epäillään, hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, muut sydänlääkkeet. ATC-koodi: C01EB25.

Vaikutusmekanismi

Transtyretiinivälitteinen amyloidinen kardiomyopatia kehittyy transtyretiini (TTR) -tetrameerin rakenteen hajotessa monomeereiksi. Ne laskostuvat virheellisesti ja kasautuvat oligomeerisiksi amyloidin esiasteiksi, jotka kertyvät sydämeen ja järjestäytyvät siellä amyloidifibrilleiksi.

Akoramidiisi on spesifinen TTR-stabilisaattori. Akoramidiisi suunniteltiin jäljittämään sairaudelta suojaavaa geenivarianttia (T119M) siten, että se muodostaa vetysidoksia vierekkäisten seriinijäännösten kanssa tetrameerin molemmissa tyroksiinin sitoutumiskohdissa. Tämä vuorovaikutus vakauttaa tetrameerin estämällä sitä hajoamista monomeereiksi, mikä hidastaa ATTR-CM:ään johtavaa amyloidogeenista prosessia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Akoramidiisi sai aikaan lähes täydellisen transtyretiinin stabilisaation villityypin ja kaikkien testattujen amyloidogeenisten varianttien genotyypeissä, mukaan lukien yleisimmät genotyypit V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) ja V122I (p.V142I). ATTRibute-CM-tutkimuksessa akoramidiisihoitoa (712 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneilla potilailla (villityypin ATTR ja variantti ATTR) todettiin lähes täydellinen ($\geq 90\%$) TTR:n stabilisaatio ensimmäisessä hoidon aloittamisen jälkeisessä arvioinnissa (päivänä 28), ja vaikutus säilyi kuukauden 30 loppuun asti. Kaikissa lähtötilanteen jälkeisissä mittauksissa (päivästä 28 kuukauteen 30) TTR-arvo oli suurempi akoramidiisiryhmässä kuin lumeryhmässä (kuukauden 30 kohdalla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli akoramidiisilla 9,1 mg/dl ja lumelääkkeellä 1,3 mg/dl).

ATTRibute-CM-tutkimuksessa B-typin natriureettisen peptidin N-terminaalisen prohormonin (NT-proBNP) pitoisuuden nousu kuukauden 30 kohdalla suosi akoramidiisia ja oli noin puolet lumeryhmässä todetusta noususta. Akoramidiisiryhmässä todettiin myös pienempi troponiini I -pitoisuuden nousu kuin lumeryhmässä.

ATTRibute-CM-tutkimuksessa seerumin kreatiniinipitoisuuden keskiarvo (ja arvioitu GFR-arvo [eGFR]) oli lähtötilanteessa 110,0 mikromol/l (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m²) akoramidiisiryhmässä ja 109,0 mikromol/l (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m²) lumeryhmässä. Päivänä 28 seerumin kreatiniinipitoisuuden (eGFR) keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli suurempi akoramidiisiryhmässä (päivänä 28 todetut arvot, seerumin kreatiniini: 129,3 mikromol/l, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m²) kuin lumeryhmässä (päivänä 28 todetut arvot, seerumin kreatiniini: 110,6 mikromol/l, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m²). Päivän 28 jälkeen akoramidiisiryhmän seerumin kreatiniinipitoisuus (eGFR) pysyi vakaana tutkimuksen loppuajan. Lumeryhmässä seerumin kreatiniinipitoisuus suureni asteittain ja eGFR laski vastaavasti asteittain lähtötilanteesta kuukauden 30 loppuun. Kuukauden 30 kohdalla seerumin kreatiniinipitoisuus oli akoramidiisiryhmässä 123,4 mikromol/l (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m²) ja lumeryhmässä 117,2 mikromol/l (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m²). Akoramidiisihoitoa saaneilla potilailla todettu seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ja vastaava eGFR-arvon pieneneminen korjaantuivat, kun hoito keskeytettiin.

Akoramidiisin enimmäisannoksella 1 780 mg, jota tutkittiin terveille vapaaehtoisille aikuisille annettuna kerta-annoksena, ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sydämen johtumiseen tai repolarisaatioon (pitoisuus-QTc-vaikutusta ei todettu). Näiden havaintojen perusteella proarytmian riski on pieni.

Kliininen teho

ATTRibute-CM oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 632 tutkittavalla oli villityypin ATTR-CM tai variantti (perinnöllinen tai de novo) ATTR-CM ja NYHA-luokan I–III sydämen vajaatoiminta ja senhetkisiä tai aiempia sydämen vajaatoiminnan oireita. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 712 mg akoramidiisia (n = 421) tai vastaavaa lumelääkettä (n = 211) kahdesti vuorokaudessa 30 kuukauden ajan. Hoitomääritys ositettiin sen mukaan, oliko tutkittavilla variantti ATTR-CM (ATTRv-CM) vai villityypin ATTR CM (ATTRwt-CM) sekä lähtötilanteen taudin vaikeusasteen, eli NT-proBNP-arvon ja eGFR-arvon perusteella määritellyn munuaisten toiminnan mukaan. Potilaat, joiden eGFR-arvo oli < 15 ml/min/1,73 m², suljettiin pois tutkimuksesta.

Taulukko 2: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet (mITT-populaatio¹)

Ominaisuus	Akoramidiisi N = 409	Lumelääke N = 202
Ikä – vuotta		
Keskiarvo (keskihajonta)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sukupuoli – lukumäärä (%)		
Mies	374 (91,4)	181 (89,6)
Nainen	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR-genotyyppi ² – lukumäärä (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA-luokka – lukumäärä (%)		
NYHA-luokka I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA-luokka II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA-luokka III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) – lukumäärä (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pikog/ml) – lukumäärä (%)		
≤ 3 000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3 000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC -vaihe ³ – lukumäärä (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Aiemmin asennettu pysyvä sydämentahdistin – lukumäärä (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Aiempi eteisvärinä – lukumäärä (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Lyhenteet: ATTRv = variantti transtyretiiniamyloidi, ATTRwt = villityypin transtyretiiniamyloidi, NAC = National Amyloidosis Centre (Lontoo, Yhdistynyt kuningaskunta), NYHA = New York Heart Association, eGFR = arvioitu glomerulusten suodatusnopeus, NT-proBNP = B-tyypin natriureettisen peptidin N-terminaalinen prohormoni, TTR = transtyretiini

¹ mITT = modifioitu hoitoaikomus (lähtötilanteen eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Ositustekijät.

³ NAC-vaihe I (NT-proBNP ≤ 3 000 pikog/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), vaihe II (NT-proBNP ≤ 3 000 pikog/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m² tai NT-proBNP > 3 000 pikog/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), vaihe III (NT-proBNP > 3 000 pikog/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

Tutkittavat saivat aloittaa avoimen tafamidiisihoidon, jos sitä määrättiin samanaikaiseksi lääkehoidoksi tutkittavan osallistuttua tutkimukseen 12 kuukauden ajan. Yhteensä 107 tutkittavaa sai tafamidiisia, heistä 61 (14,9 %) akoramidiisiryhmässä ja 46 (22,8 %) lumeryhmässä.

Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli vahvistaa akoramidiisin paremmuus lumelääkkeeseen nähden hierarkkisessa päätetapahtumassa, joka kattoi mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden (ACM) ja sydän- ja verisuoniperäisten sairaalahoidojaksojen (CVH) kumulatiivisen esiintyvyyden. Toissijaisia tavoitteita olivat ACM:n arviointi, CVH:n arviointi, 6 minuutin kävelytesti, Kansas Cityn kardiomyopatiakyselyn (KCCQ) kokonaisyhteenvetopisteet (elämänlaadun mittari), seerumin TTR ja NT-proBNP. Tärkeimmät tehon analyysit tehtiin modifioitujen hoitoaikojen mukaisen (mITT) populaation 611 tutkittavalla, eikä avoimen tafamidiisihoidon aloituksen suhteen tehty mukautuksia.

Tehon analyysi

Tehon analyysissä ositettua Finkelstein-Schoenfeldin (F-S) testiä sovellettiin hierarkkisesti ACM:ään ja CVH:hon 30 kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Menetelmässä jokaista tutkittavaa verrattiin pareittain kaikkiin muihin tutkittaviin kunkin komponentin osalta. Tässä hierarkkisessa menettelyssä kunkin parin tutkittavia verrattiin ensin ACM:n osalta ja sitten CVH:n osalta vain, jos ACM-vertailu päättyi tasapeliin. Tämän analyysin tulos oli tilastollisesti merkitsevä (taulukko 3).

Mistä tahansa syystä johtuvaa kuolleisuutta raportoitiin 19,3 %:lla akoramidiisiryhmän tutkittavista ja 25,7 %:lla lumeryhmän tutkittavista. Suurin osa (79 %) kuolemista liittyi sydän- ja verisuoniongelmiin, ja akoramidiisin osoitettiin pienentäneen sydän- ja verisuoniongelmiin liittyvän kuolleisuuden suhteellista riskiä 30 % lumelääkkeeseen verrattuna. Sydän- ja verisuoniongelmiin liittyviä kuolemia raportoitiin 14,9 %:lla akoramidiisiryhmän ja 21,3 %:lla lumeryhmän tutkittavista, riskisuhteen ollessa 0,709 (95 %:n luottamusväli: 0,476, 1,054, $p = 0,0889$, Coxin suhteellisen riskin malli).

Coxin regressioanalyysi osoitti mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden ja ensimmäisen sydän- ja verisuoniongelmiin johtuvan sairaalahoidon yhdistetyn riskin pienentyneen 35,5 % (riskisuhde: 0,645 [95 %:n luottamusväli: 0,500, 0,832; $p = 0,0008$]).

Kaplan-Meier-käyrissä havaittiin eriytymistä kuukauden 3 kohdalla, ja eriytyminen jatkui tasaisesti kuukauteen 30 asti (kuva 1).

mITT-populaatiossa osoitetut ACM- ja CVH-tehotulokset todettiin myös ITT-populaatiossa (kaikki satunnaistetut tutkittavat lähtötilanteen eGFR-arvosta riippumatta).

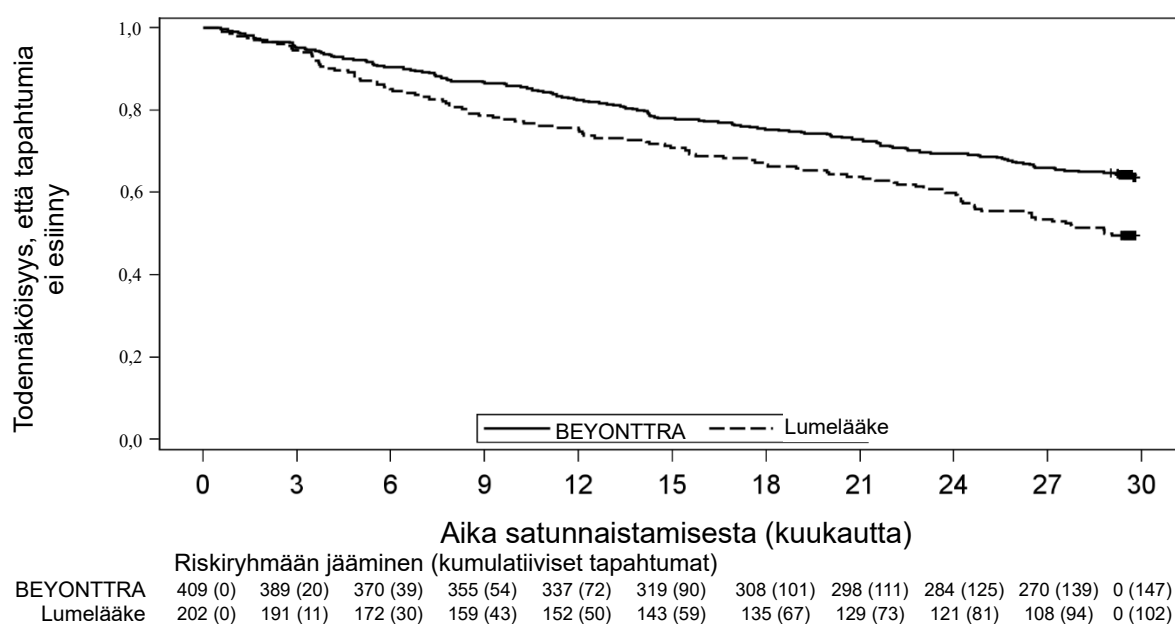
Taulukko 3: Finkelstein-Schoenfeldin analyysin tehotulokset, mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus ja sydän- ja verisuoniongelmiin johtuva sairaalahoido kuukauden 30 kohdalla ATTRibute-CM-tutkimuksessa (mITT-populaatio)

Parametri	Akoramidiisi N = 409	Lumelääke N = 202
ACM:n ja CVH:n kumulatiivisen esiintyvyyden yhdistelmä Voittosuhde (95 %:n luottamusväli) F-S ¹ p-arvo	1,464 (1,067, 2,009) $p = 0,0182$	
Elossa olevien tutkittavien lukumäärä (%) kuukauden 30 kohdalla ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
CVH-tutkittavien lukumäärä (%)	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
CVH-tapahtumien kokonaismäärä	182	170
CVH:n esiintyvyys vuodessa tutkittavaa kohden (keskiarvo) ³	0,29	0,55
Suhteellinen riskisuhde ⁴ p-arvo	0,496 $p < 0,0001$	

Lyhenteet: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus; CVH = sydän- ja verisuoniongelmiin johtuva sairaalahoido; mITT = modifioitu hoitoaika

- ¹ F-S-menetelmässä jokaista tutkittavaa verrataan pareittain kussakin komponentissa hierarkkisesti, ACM:sta kuolleisuudesta alkaen. Jos ACM-parivertailun tulos on tasapeli, seuraavaksi arvioidaan CVH.
- ² Sydämensiirto ja sydämen mekaanisen tukilaitteen implantaatio katsotaan lähestyvän loppuvaiheen indikaattoreiksi. Näin ollen näitä tapahtumia käsitellään analyysissä samoin kuin kuolleita. Tästä syystä nämä tutkittavat eivät sisälly "elossa olevien tutkittavien lukumäärä kuukauden 30 kohdalla" -kohtaan, vaikka he olisivatkin elossa kuukauden 30 elossaolon seuranta-arvioinnin perusteella. Kaikkien tutkittavien elossaolostatus kuukauden 30 kohdalla oli tiedossa.
- ³ CVH kunkin tutkittavan osalta lasketaan seuraavalla kaavalla: (tutkittavalla todettujen CVH-tapausten kokonaismäärä) / (seurannan kesto vuosina). Se sisältää klinisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat (EOCI). Kliinisen mielenkiinnon kohteena olevat tapahtumat määritellään < 24 tuntia kestäviksi lääkärikäynneiksi (esim. päivystys- tai muu osasto, kiireellisen hoidon klinikka, päiväsairaala) sydämen dekompensointia takia annettavan laskimonsisäisen diureettihoidon vuoksi.
- ⁴ Peräisin negatiivisesta binomiregressiomallista.

Kuva 1: Aika mistä tahansa syystä johtuvaan kuolleisuuteen tai ensimmäiseen sydän- ja verisuoniongelmiin johtuvaan sairaalahoitoon



6 minuutin kävelytesti (6MWD) ja KCCQ

Akoramidiisin hoitovaikutusta toimintakykyyn ja terveydentilaan arvioitiin 6MWD-testillä ja KCCQ:n kokonaisytteenvetopisteillä (KCCQ-OS); osa-alueina fyysiset rajoitukset, oireet, sosiaaliset rajoitukset ja elämänlaatu (taulukko 4). Akoramidiisin hoitovaikutus lumelääkkeeseen verrattuna todettiin ensimmäisen kerran 6 minuutin kävelytestin tuloksissa kuukauden 18 kohdalla ja KCCQ-OS-kyselyn tuloksissa kuukauden 3 kohdalla, ja se säilyi kuukauden 30 loppuun asti.

Taulukko 4: 6MWD- ja KCCQ-OS-pisteet

Päätetapahtumat*	Lähtötilanteen keskiarvo (SD)		Muutos lähtötilanteesta kuukauteen 30, LS-keskiarvo (SE)		Hoidon ero lumelääkkeeseen LS-keskiarvoon (96 %:n lv)	p-arvo
	Akoramidiisi N = 409	Lumelääke N = 202	Akoramidiisi N = 409	Lumelääke N = 202		
6 minuutin kävelytesti (metriä)	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

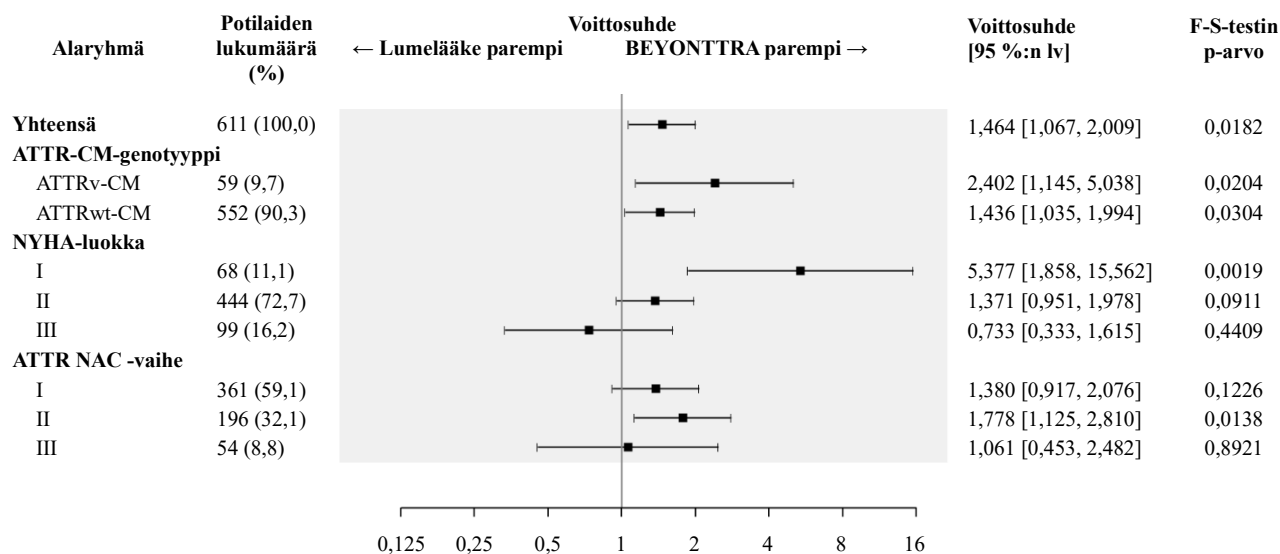
Lyhenteet: lv = luottamusväli; KCCQ-OS = Kansas Cityn kardiomyopatiakyselyn kokonaisytteenvetopisteet, LS = pienin neliösumma, SD = keskihajonta, SE = keskivirhe

* Suuremmat arvot tarkoittavat parempaa terveydentilaa.

Alaryhmäanalyysi

ACM- ja CVH-komponentteihin sovelletun F-S-testin tulokset (täydennettynä voittosuhteella) osoittivat johdonmukaisesti akoramidiisin olevan parempi lumelääkkeeseen verrattuna ositusparametrien (villityyppi tai variantti), NYHA-luokan ja National Amyloidosis Centren (NAC) ATTR -vaiheen alaryhmien osalta (kuva 2).

Kuva 2: Mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden ja sydän- ja verisuoniongelmissa johtuvan sairaalahoidon hierarkkinen yhdistelmä, Finkelstein-Schoenfeld- ja voittosuhtetulokset kokonaisuutena ja alaryhmittäin (miTT-populaatio)¹



Lyhenteet: ACM = mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus; ATTRwt-CM = villityypin ATTR-CM; ATTRv-CM = variantti ATTR-CM; CVH = sydän- ja verisuoniongelmissa johtuva sairaalahoido; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (Lontoo, Yhdistynyt kuningaskunta); NYHA = New York Heart Association; NAC-vaihe I (NT-proBNP ≤ 3 000 pikog/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), vaihe II (NT-proBNP ≤ 3 000 pikog/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m² tai NT-proBNP > 3 000 pikog/ml ja eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), vaihe III (NT-proBNP > 3 000 pikog/ml ja eGFR < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ Voittosuhte on niiden parien lukumäärä, joissa akoramidiisihoitoa saanut tutkittava "voitti", jaettuna niiden parien lukumäärällä, joissa lumehoitoa saanut tutkittava "voitti".

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset BEYONTTRA-valmisteen käytöstä ATTR-CM:n hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Altistusparametrit (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala [AUC] ja enimmäispitoisuus [C_{max}]) suurenivat vähemmän kuin suhteessa annokseen, kun lääkettä annettiin kerta-annoksia (enintään 1 780 mg) tai useita annoksia (enintään 712 mg) kahdesti vuorokaudessa.

Suun kautta annettu akoramidiisi imeytyy nopeasti, ja muuttumattomassa muodossa olevan akoramidiisin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 1 tunnin kuluessa. Plasman akoramidiisipitoisuuksien suurenemista todettiin annosvälillä 44,5 mg:sta kerran vuorokaudessa 712 mg:aan kerran vuorokaudessa. Plasman akoramidiisialtistukset näyttivät saturoituvan annosvälillä yli 712 mg:sta 1 068 mg:aan. Vakaata tilaa saavutetaan annostelun 10. päivään mennessä annoksella 712 mg kahdesti vuorokaudessa, ja toistuva annostelu aiheuttaa vähäistä (noin 1,3–1,6-kertaista) akoramidiisin kertymistä.

Absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tiedetä, mutta ihmisillä tehdyn ADME-tutkimuksen (imeytyminen, jakautuminen, metabolia, erittyminen) perusteella vähintään 75–80 % suun kautta annetusta 712 mg:n kerta-annoksesta imeytyy.

Ruoka ei vaikuta akoramidiisin kokonaisimeytymiseen.

Jakautuminen

Akoramidiisin näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 654 litraa annoksella 712 mg kahdesti vuorokaudessa. *In vitro* akoramidiisi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 96,4-prosenttisesti. Akoramidiisi sitoutuu ensisijaisesti TTR:ään.

Biotransformaatio

Akoramidiisin metaboliaa tutkittiin antamalla terveille vapaaehtoisille aikuisille suun kautta kerta-annos [¹⁴C]-akoramidiisia. Akoramidiisi metaboloituu pääasiassa glukuronidaation kautta, ja pääasiallinen metaboliitti on akoramidiisi-β-D-glukuronidi (akoramidiisi-AG) (7,6 % verenkierrossa olevasta kokonaisradioaktiivisuudesta). Akoramidiisi-AG on farmakologisesti noin 3 kertaa vähemmän aktiivinen kuin akoramidiisi, sen kovalenttinen sitoutuminen on vähäistä, eikä sillä ole farmakologisen aktiivisuuden kannalta merkityksellistä roolia.

Eliminaatio

Kerta-annoksen jälkeen akoramidiisin terminaalinen puoliintumisaika on noin 27 tuntia. Vakaassa tilassa akoramidiisin näennäinen oraalinen puhdistuma on 15,6 l/h.

Kun terveille vapaaehtoisille aikuisille annettiin suun kautta kerta-annos [¹⁴C]-akoramidiisia, noin 34 % annoksen radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (pääasiassa akoramidiisinä) ja noin 68 % virtsaan. Muuttumattomassa muodossa olevan akoramidiisin prosenttiosuus virtsassa oli < 10 %.

Erityisryhmät

Akoramidiisin farmakokinetiikassa ei todettu ikään (18,0–89,3 vuotta), rotuun / etniseen alkuperään (mukaan lukien japanilaiset ja ei-japanilaiset), sukupuoleen tai munuaisten vajaatoimintaan (eGFR 25,4–157 ml/min/1,73 m²) perustuvia kliinisesti merkittäviä eroja.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella akoramidiisin AUC-arvo oli vakaassa tilassa 37 % suurempi terveillä tutkittavilla kuin potilailla. Lisäksi valkoihoisiin tutkittaviin verrattuna vakaan tilan AUC-arvo oli 23 % suurempi tummaihoisilla tutkittavilla ja 38 % suurempi ei-valkoihoisilla, ei-tummaihoisilla tutkittavilla. Nämä vaikutukset ovat yksilöiden välisen vaihtelun rajoissa (CV = 38 %). Mallin ennusteen mukaan akoramidiisin farmakokinetiikassa ei myöskään ole painoon perustuvia kliinisesti merkittäviä eroja 50,9–133 kg:n painoalueella.

Erityisesti munuaisten vajaatoimintaa koskevaa tutkimusta ei ole tehty, koska akoramidiisi ei eliminoidu merkittävästi munuaisteitse. Vaikka päämetaboliitilla (akoramidiisi-AG) ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta farmakologiseen aktiivisuuteen tutkitussa populaatiossa, tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ovat rajalliset, eikä tietoja ole lainkaan dialyysipotilaista. Vaikea munuaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa akoramidiisimetaboliitin akoramidiisi-AG:n puhdistumaan, mikä voi johtaa mahdollisesti suurempaan akoramidiisi-AG:n systeemiseen altistumiseen. Vaikka tämän mahdollisesti suuremman akoramidiisi-AG:n altistuksen ei oleteta vaikuttavan kliinisesti merkityksellisesti farmakologiseen aktiivisuuteen, akoramidiisia tulee käyttää varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Akoramidiisia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta (hedelmällisyyttä sekä alkion- ja sikiönkehitystä) koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa akoramidiisitutkimuksessa havaittiin poikasten eloonjäämisen heikkenemistä, poikasten painon laskua ja oppimishäiriöitä, kun emolle annettiin tiineyden ja imetyksen aikana akoramidiisia annoksena 1 000 mg/kg/vrk. Tällä annoksella havaittiin myös emoon kohdistuvaa vaikeaa toksisuutta, mukaan lukien kuolleisuutta ja painonlaskua organogeneesin aikana. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa tasoksi, jolla ei todettu haittavaikutuksia (NOAEL), määritettiin testattu akoramidiisiannos 350 mg/kg/vrk (AUC-arvot olivat noin 21-kertaiset verrattuna ihmisen altistukseen kliinisellä akoramidiisiannoksella).

Eläimillä ei tehty istukan läpi kulkeutumista eikä maitoon erittymistä koskevia tutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Kroskarmelloosinatrium (E 468)
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi (E 551)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Kalvopäällyste

Makrogolipolyvinyylialkoholi-oksaskopolymeeri (E 1209)
Talkki (E 553b)
Titaanidioksidi (E 171)
Glyserolimonokaprylokapraatti, (tyyppi I) (E 471)
Polyvinyylialkoholi (E 1203)

Painomuste

Musta rautaoksidi (E 172)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Hypromelloosi 2910 (E 464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaukset – lämpömuovautut kaksionteloiset PVC/PCTFE-läpipainoliuskat, joissa on alumiinifoliokansi.

Pakkauskoot: 120 tablettia 6 läpipainoliuskassa, joissa kussakin on 10 onteloa (2 tablettia onteloa kohden).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1906/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. helmikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****Läpipainopakkaus – kalvopäällysteiset tabletit****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

BEYONTTRA 356 mg kalvopäällysteiset tabletit
akoramidiisi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää akoramidiisihydrokloridia määrän, joka vastaa 356 mg akoramidiisia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Kalvopäällysteinen tabletti on nieltävä kokonaisena.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1906/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

BEYONTTRA 356 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEYONTTRA 356 mg kalvopäällysteiset tabletit
akoramidiisi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer AG (*Bayerin logo*)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

BEYONTTRA 356 mg kalvopäällysteiset tabletit akoramidiisi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä BEYONTTRA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BEYONTTRA-valmistetta
3. Miten BEYONTTRA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. BEYONTTRA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä BEYONTTRA on ja mihin sitä käytetään

BEYONTTRA-valmisteen vaikuttava aine on akoramidiisi (hydrokloridina).

Sitä käytetään transtyretiinivälitteisestä amyloidoosista johtuvan kardiomyopatian (sydänlihassairauden) (ATTR-CM) hoitoon aikuisilla.

Transtyretiinivälitteistä amyloidoosia sairastavilla potilailla transtyretiiniksi kutsuttu proteiini (TTR) ei toimi oikein vaan hajoaa ja muodostaa amyloideiksi kutsuttuja säiekimppuja. Jos amyloideja muodostuu sydämessä, sydänlihas jäykistyy, eikä sydän pysty enää toimimaan normaalisti. BEYONTTRA vakauttaa TTR-proteiinin, mikä voi estää sen hajoamista ja amyloidin muodostumista. Tästä on apua potilaille, joilla on sydämeen vaikuttava transtyretiinivälitteinen amyloidinen kardiomyopatia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BEYONTTRA-valmistetta

Älä ota BEYONTTRA-valmistetta

- jos olet allerginen akoramidiisille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat BEYONTTRA-valmistetta, etenkin jos sinulla on maksavaivoja tai vakavia munuaisvaivoja.

Hoitosi alussa voi esiintyä muutoksia munuaistesi toimintaa mittaavissa verikokeissa, mutta näistä muutoksista ei pitäisi olla haittaa munuaisillesi.

Lapset ja nuoret

BEYONTTRA-valmistetta ei käytetä lapsille eikä nuorille. Sen käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja BEYONTTRA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

BEYONTTRA voi aiheuttaa muutoksia kilpirauhasen toimintaa mittaavissa verikokeissa, mutta näistä muutoksista ei pitäisi olla haittaa kilpirauhasen toiminnalle.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, koska ei tiedetä, vahingoittaako BEYONTTRA syntymätöntä lasta.

Ei tiedetä, erittykö tämä lääke äidinmaitoon. Jos imetät tai aiot imettää, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. BEYONTTRA-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Ajaminen ja koneiden käyttö

BEYONTTRA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten BEYONTTRA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on kaksi kalvopäällysteistä tablettia (712 mg) suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Kokonaisvuorokausiannos on 1 424 mg akoramiidiisia.

BEYONTTRA-tabletit nielaistaan kokonaisina. Voit ottaa ne veden kanssa ja joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän BEYONTTRA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ota enempää tabletteja kuin lääkäri on määrännyt. Ota yhteys lääkäriin, jos epäilet ottaneesi liikaa tätä lääkettä.

Jos unohdat ottaa BEYONTTRA-valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletteja, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat BEYONTTRA-valmisteen otton

Älä lopeta BEYONTTRA-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat BEYONTTRA-valmisteen ottamisen, sairautesi voi edetä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- kivulias niveltulehdus (kihti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. BEYONTTRA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä BEYONTTRA sisältää

- Vaikuttava aine on akoramidiisi (hydrokloridina). Yksi tabletti sisältää akoramidiisihydrokloridia määrän, joka vastaa 356 mg akoramidiisia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa (E 460), kroskarmelloosinatrium (E 468), kolloidinen hydratoitu piidioksidi (E 551), magnesiumstearaatti (E 470b), makrogolipolyvinyylialkoholi-oksaskopolymeeri (E 1209), talkki (E 553b), titaanidioksidi (E 171), glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi I) (E 471), polyvinyylialkoholi (E 1203), musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli (E 1520), hypromelloosi 2910 (E 464).
- Katso kohdasta 2 lisätietoja natriumista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

BEYONTTRA 356 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia ja soikeita, noin 15 mm pitkiä × 7,5 mm leveitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla musteella ”BEYONTTRA”.

BEYONTTRA-valmistetta on saatavana kaksionteloisissa, alumiinifoliokannella varustetuissa PVC/PCTFE-läpipainoliushkoissa pakkauksissa, jotka sisältävät 120 tablettia.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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**Suomi/Finland**

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.