

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

BEYONTTRA 356 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

356 mg akoramidiszt tartalmaz, akoramidisz-hidroklorid formájában filmtablettaként. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, ovális, kb. 15 mm × 7,5 mm méretű filmtabletta, az egyik oldalán fekete „BEYONTTRA” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A BEYONTTRA cardiomyopathiával járó vad típusú vagy variáns transthyretin-amyloidosis (ATTR-CM) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a transthyretin-amyloid kardiomiopátiában (ATTR-CM) szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az akoramidisz ajánlott dózisa naponta kétszer 712 mg (azaz 2 × 2 darab 356 mg-os tablettát), szájon át, ami megfelel 1424 mg teljes napi dózisnak.

Nincsenek hatásossági adatok a New York-i Kardiológus Társaság (New York Heart Association, NYHA) által meghatározott IV-es stádiumba tartozó betegek vonatkozásában (lásd 5.1 pont).

Kimaradt dózis

Nem szabad kétszeres dózist bevenni a kihagyott dózisok pótlására. Az adagolást a következő előírt időponttól kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél (≥ 65 év, lásd 5.2 pont) nincs szükség dózis módosításra.

Vesekárosodás

Mivel az akoramidisz veseclearance-e alacsony, nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) esetében korlátozottak az adatok (lásd 4.4 és 5.2 pont), és nincsenek adatok dializált betegekről. Ezért ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni az akoramidiszt.

Májkárosodás

Az akoramidiszt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért alkalmazása nem javasolt ebben a populációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az akoramidisznek gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása a „cardiomyopathiával járó, vad típusú vagy variáns transthyretin-amyloidosis kezelése” indikációban.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A filmtablettát egészben kell lenyelni. A BEYONTTRA vízzel, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májkárosodás

Az akoramidiszt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért alkalmazása nem javasolt ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) esetében korlátozottak az adatok (lásd 4.2 és 5.2 pont), és nincsenek adatok dializált betegekről. Ezért ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni az akoramidiszt.

Vese hemodinamikai paraméterek

Az akoramidisszel kezelt betegeknél, a kezelés első hónapjában a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) kezdeti csökkenését, és az ennek megfelelő mértékben a szérum-kreatininszint mért értékének emelkedését tapasztalták (lásd 5.1 pont).

Az eGFR és a szérum-kreatininszint ezen változása nem bizonyult progresszívnek; reverzibilis volt azon betegek esetében, akiknél megszakították a kezelést; és nem járt vesekárosodással, ami összhangban van a vesére gyakorolt hemodinamikai hatással.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az akoramidisz hatása más gyógyszerekre

Transzporterrendszerek

Egy egészséges felnőtt önkénteseknél végzett klinikai vizsgálat alapján a szervesanion-transzporter (OAT)-1 és -3 gátlása várhatóan nem okoz klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatásokat OAT-1- és OAT-3-szubsztrátokkal (például nem-szteroid gyulladáscsökkentők, bumetanid, furoszemid, lamivudin, metotrexát, oszeltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Egy *in vitro* vizsgálat alapján klinikailag releváns koncentrációk mellett nem várható gyógyszerkölsönhatás az egyidejűleg alkalmazott emlőrák-rezisztencia protein (BCRP-) szubsztrátokkal.

In vitro vizsgálatok alapján az akoramidisz valószínűleg nem okoz klinikailag releváns citokróm P450-függő és uridin-5'-difoszfó-(UDP) glükuronozil-transzferáz-függő kölsönhatásokat.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján az akoramidisz valószínűleg nem okoz klinikailag releváns uridin-5'-difoszfó-(UDP)-glükuronozil-transzferáz-függő vagy citokróm P450-függő kölsönhatásokat. Azonban *in vitro* az akoramidisz a CYP2C8 és CYP2C9 inhibitorának bizonyult. *In vivo* vizsgálatot nem végeztek. Ezért a szűk terápiás indexű CYP2C8 és CYP2C9 szubsztrátok egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni.

Egyéb gyógyszerek hatása az akoramidiszre

Diuretikumok

Populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a betegeknél egyidejűleg alkalmazott diuretikumok nem befolyásolják az akoramidisz dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját.

Emlőrák-rezisztencia protein inhibitorok

Az akoramidisz a BCRP szubsztrátja. Egy *in vitro* vizsgálat alapján a BCRP-inhibitorokkal nem várható klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatás.

Gyomorsavcsökkentő szerek

Nem végeztek célzott *in vivo* gyógyszer-gyógyszer kölsönhatás vizsgálatot gyomorsavcsökkentő szerekkel. Így a gyomorsavcsökkentő szerek hatása az akoramidisz farmakokinetikájára nem ismert. Az akoramidisz kifejezett pH-függő oldhatósága ellenére a fiziológiás pH-tartományban a 3. fázisú vizsgálatban nem figyeltek meg különbséget a savcsökkentő szereket szedő és a savcsökkentő szereket nem szedő betegek között az akoramidisz szisztémás expozíciójában vagy a farmakodinamikai markerben (TTR-stabilizáció).

A laboratóriumi vizsgálatok eredményeire gyakorolt hatás

Az akoramidisz csökkentheti a szabad tiroxin szérumkoncentrációját, anélkül, hogy emellett megváltozna a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) koncentrációja. Nem figyeltek meg pajzsmirigy-működési zavarra utaló klinikai tüneteket.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre adatok az akoramidisz terhes nőknél történő alkalmazásáról.

Az állatokkal végzett vizsgálatokban fejlődési toxicitást mutattak ki olyan dózis mellett, amely anyai toxicitást is okozott (lásd 5.3 pont). Az akoramidisz alkalmazása nem ajánlott a terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az akoramidisz vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülöttek vagy csecsemők vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni (lásd 5.3 pont). Az akoramidisz nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a termékenységre vonatkozóan. Szupraterápiás expozíció mellett a nem klinikai vizsgálatokban nem észlelték a termékenység csökkenését.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BEYONTTRA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálat alapján a leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés (11,6%) és a köszvény (11,2%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági adatok 421 ATTR-CM-ben szenvedő betegről származnak, akik napi kétszer 712 mg akoramidiszt (két darab 356 mg-os tabletta formájában) szedtek szájon át egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 30 hónapos, fix kezelési időtartamú vizsgálatban, amelyet ATTR-CM-mel diagnosztizált betegeknél végeztek el.

A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az alábbi táblázatban felsorolt mellékhatások az ATTR-CM-ben szenvedő betegek kumulatív klinikai adataiból származnak.

1. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Köszvény

A kiválasztott mellékhatások leírása

A hasmenés és a köszvényes események többsége nem volt súlyos és megszűntek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolással kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Túladagolás gyanúja esetén tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, Egyéb szívgyógyszerek. ATC-kód: C01EB25.

Hatásmechanizmus

A transthyretin-amyloid-cardiomyopathiát a transthyretin (TTR) tetramer monomerjeivé történő szétesése váltja ki. Ezek hibás térszerkezetet vesznek fel, oligomer amiloid prekursorokként aggregálódnak, és lerakódnak a szívben, ahol amyloid rostszálakká állnak össze.

Az akoramidiszt a TTR specifikus stabilizátora. Az akoramidist úgy tervezték, hogy utánozza a betegség ellen védő genetikai variánst (T119M) azáltal, hogy a tetramer mindkét tiroxinkötő helyén hidrogénkötésekkel kapcsolódik a szomszédos szerin reziduumokhoz. Ez a kölcsönhatás növeli a tetramer stabilitását, gátolja a monomerekké történő szétesését, és ezáltal lassítja az ATTR-CM kialakulásához vezető amyloidogén folyamatot.

Farmakodinámiás hatások

A transthyretin közel teljes mértékű stabilizációját figyelték meg akoramidisszel a vad típusú és valamennyi vizsgált amyloidogén variáns genotípusánál, köztük a legelterjedtebb V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) és V122I (p.V142I) genotípusoknál is. Az ATTRibute-CM vizsgálatban az akoramidisszel (a naponta kétszer 712 mg dózissal) kezelt (vad típusú és variáns ATTR-es) betegeknek a TTR közel teljes mértékű ($\geq 90\%$ -os) stabilizálódását figyelték meg az adagolást követő első értékeléskor (a 28. napon), és ez a 30. hónapig fennmaradt. A TTR-szint a kiindulási mérést követő valamennyi mérésnél (a 28. naptól a 30. hónapig) magasabb volt az akoramidisszel kezelt csoportjában, mint a placebocsoportban (a 30. hónapban az átlagos változás a kiinduláshoz képest 9,1 mg/dl az akoramidisz esetében, és 1,3 mg/dl a placebo esetében).

Az ATTRibute-CM vizsgálatban az agyi natriuretikus peptid N-terminális prohormon (NT-proBNP) szintjének emelkedése a 30. hónapban kedvezőbb volt az akoramidisz esetében, és a placebo esetén megfigyelt emelkedésnek körülbelül a fele volt. A troponin I esetében szintén kisebb mértékű emelkedést figyelték meg az akoramidisszel a placebohoz képest.

Az ATTRibute-CM vizsgálatban az átlagos szérumszint kreatininszint (és a becsült GFR) a vizsgálat megkezdésekor 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/perc/1,73 m²) volt az akoramidisz-csoportban és 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/perc/1,73 m²) a placebocsoportban. A 28. napon az átlagos szérumszint kreatininszint (eGFR) kiindulási értékhez viszonyított változása az akoramidisszel kezeltéknél nagyobb volt (a 28. napon mért értékek: szérumszint kreatinin: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/perc/1,73 m²), mint a placebocsoportban (a 28. napon mért értékek: szérumszint kreatinin: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/perc/1,73 m²). A 28. nap után a szérumszint kreatininszint (eGFR) az akoramidisz-csoportban a vizsgálat hátralévő részében stabil maradt. A placebocsoportban a szérumszint kreatininszint a kiindulási értékhez viszonyítva fokozatosan emelkedett és az eGFR ennek megfelelően fokozatosan csökkent a 30. hónapig. A 30. hónapban a szérumszint kreatininszint 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/perc/1,73 m²) volt az akoramidisz-csoportban és 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/perc/1,73 m²) a placebocsoportban. Az szel kezelt betegeknek megfigyelt szérumszint kreatininszint-emelkedés és az ennek megfelelő eGFR-csökkenés a kezelés megszakítása esetén reverzibilis volt.

Egy egészséges felnőtt önkénteseknél végzett vizsgálatban a maximális akoramidisz dózis (1780 mg) egyszeri bevétele sem a szív ingerületvezetését sem a repolarizációt nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben (nem figyeltek meg koncentrációfüggő QTc változást). Ezek a megfigyelések csekély pro-arrhythmias kockázatra utalnak.

Klinikai hatásosság

Az ATTRibute-CM egy 632 vad típusú vagy variáns (örökletes vagy de novo) ATTR-CM-ben jelenleg vagy korábban a szívelégtelenség tüneteit mutató, a NYHA szerinti I–III. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő résztvevő bevonásával végzett multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt. A résztvevőket 2:1 arányban randomizálták; az egyik csoport naponta kétszer 712 mg akoramidiszt (n = 421), míg a másik csoport placebót (n = 211) kapott 30 hónapon keresztül. A kezelésbeosztást a TTR genotípusa – variáns ATTR-CM (ATTRv-CM) vagy vad típusú ATTR-CM (ATTRwt-CM)– és a betegség kiinduláskori súlyossága – például az NT-proBNP-szint és az eGFR-rel meghatározott vesefunkció – szerint rétegezték. Azokat a betegeket, akiknek az eGFR < 15 ml/perc/1,73 m² volt kizárták a vizsgálatból.

2. táblázat: A résztvevők demográfiai és kiindulási jellemzői (mITT-populáció¹)

Jellemző	Akoramidisz n = 409	Placebo n = 202
Kor – év		
Átlag (szórás)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Nem – szám (%)		
Férfi	374 (91,4)	181 (89,6)
Nő	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR-genotípus ² – szám (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA-stádium – szám (%)		
NYHA I-es stádium	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA II-es stádium	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA III-as stádium	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/perc/1,73 m ²) – szám (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – szám (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC stádium ³ – szám (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Állandó pacemaker a kórtörténetben – szám (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Pitvarfibrilláció a kórtörténetben – szám (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Rövidítések: ATTRv = variáns amyloid transthyretin, ATTRwt = vad típusú ('wild-type') amyloid transthyretin, NAC = National Amyloidosis Centre (London, UK), NYHA = New York Heart Association, eGFR = becsült glomeruláris filtrációs ráta, NT-proBNP = agyi natriuretikus peptid N-terminális prohormon, TTR = transthyretin

¹ mITT = módosított beválasztás szerinti populáció (kiindulási eGFR ≥ 30 ml/perc/1,73 m²).

² Rétegzési tényezők.

³ NAC I. stádium (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml és eGFR ≥ 45 ml/perc/1,73 m²), II. stádium (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml és eGFR < 45 ml/perc/1,73 m² vagy NT-proBNP > 3000 pg/ml és eGFR ≥ 45 ml/perc/1,73 m²), III. stádium (NT-proBNP > 3000 pg/ml és eGFR < 45 ml/perc/1,73 m²).

A résztvevők a vizsgálatban töltött 12 hónap után nyílt elrendezésben elkezdheték a tafamidisz szedését, ha annak egyidejű alkalmazását előírták nekik. Összesen 107 résztvevő kapott tafamidiszt; az akoramidisz-csoportban 61 fő (14,9%) és a placebocsoportban 46 fő (22,8%).

A vizsgálat elsődleges célkitűzése annak megállapítása volt, hogy fennáll-e az akoramidisz szuperioritása a placebóval szemben a bármilyen okból bekövetkező halálozást (all-cause mortality, ACM) és a cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció (cardiovascular-related hospitalisations, CVH) kumulatív gyakoriságát magában foglaló hierarchikus végpont alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott az ACM, a CVH, a 6 perces járástávolság, a Kansas City cardiomyopathia kérdőív (KCCQ) átfogó összegzés pontszám (életminőség felmérése), a szérumszint és az NT-proBNP értékelése. A fő hatásossági elemzéseket a módosított beválasztás szerinti (mITT) populáció 611 résztvevőjénél végezték el, a nyíltan elrendezésben alkalmazott tafamidisz bevezetése miatti korrigálás nélkül.

Hatásossági elemzés

A hatásossági elemzéshez a rétegzett Finkelstein-Schoenfeld (F-S) módszert hierarchikusan alkalmazták az ACM és a CVH értékelésére a 30 hónapos vizsgálat során. A módszer mindegyik rétegben minden beteget minden másik beteggel összehasonlította, páronkénti bontásban. Ebben a hierarchikus megközelítésben minden pár esetén a résztvevőket először az ACM, majd a CVH szerint hasonlították össze, de csak ha az ACM szerinti összehasonlítás egyenlőséget mutatott. Ennek az elemzésnek az eredménye statisztikailag szignifikáns volt (3. táblázat).

Bármely okból bekövetkező halálozást az akoramidisz-csoport résztvevőinek 19,3%-ánál, míg a placebocsoport résztvevőinek 25,7%-ánál jelentettek. A halálesetek többsége (79%-a) cardiovascularis (CV) eredetű volt, és az akoramidisz 30%-os relatív kockázatsökkenést mutatott a CV eseménnyel összefüggő halálozásban a placebóhoz képest. CV eseménnyel összefüggő halálozást az akoramidisz-csoportban a résztvevők 14,9%-ánál, míg a placebocsoportban a résztvevők 21,3%-ánál jelentettek; relatív házard: 0,709 (95%-os CI: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, Cox-féle kockázatarányos-modell).

A Cox-féle regressziós analízis alapján a bármely okból bekövetkező halálozás vagy az első cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció összetett kockázatának csökkenése 35,5% volt (relatív házard: 0,645 [95%-os CI: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). A Kaplan–Meier-görbék szétválását a 3. hónapnál figyelték meg, és a 30. hónapig folyamatosan távolodtak egymástól (1. ábra).

Az ACM-re és a CVH-re vonatkozó mITT populációban igazolt hatásossági eredményeket az ITT populációban (minden randomizált vizsgálati alany a kiindulási eGFR értékétől függetlenül) is megfigyelték.

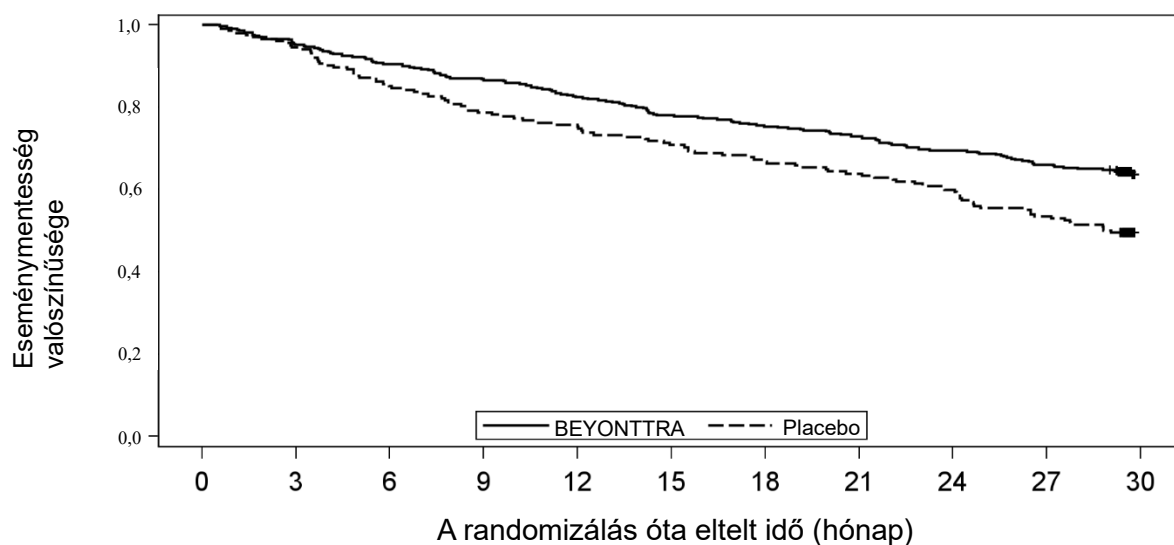
3. táblázat: A Finkelstein-Schoenfeld módszerrel végzett hatásossági elemzések eredményei, bármely okból bekövetkező halálozás és cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció a 30. hónapban az ATTRIBUTE-CM vizsgálatban (mITT populáció)

Paraméter	Akoramidisz n = 409	Placebo n = 202
Az ACM és a CVH kumulatív gyakoriságának kombinációja Nyerésarány (95%-os CI) F-S ¹ p-érték	1,464 (1,067; 2,009) p = 0,0182	
A 30. hónapban életben lévő résztvevők száma (%) ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Cardiovascularis eseménnyel összefüggően hospitalizált résztvevők száma (%) Az összes CVH-esemény száma CVH évenkénti és résztvevőnkénti gyakorisága (átlag) ³	109 (26,7%) 182 0,29	86 (42,6%) 170 0,55
Relatív kockázati arány ⁴ p-érték	0,496 p < 0,0001	

Rövidítések: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = bármilyen okból bekövetkező halálozás (all-cause mortality); CVH = cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció (cardiovascular-related hospitalisations); mITT = módosított beválasztás szerinti (populáció); CI = konfidenciaintervallum

- ¹ Az F-S módszer az egyes rétegeken belül minden résztvevőpárt hierarchikus módon hasonlít össze, az ACM-mel kezdve. Az ACM egyenlősége esetén értékelték a CVH-t.
- ² Szívátültetés és mechanikus keringéstámogató eszköz beültetése a közelítő végstádium indikátorának minősül. Ennek megfelelően ezeket az eseményeket az elemzésben a halálozással egyenértékűnek tekintették. Ezért ezek a résztvevők nem számítottak bele „A 30. hónapban életben lévő résztvevők” számába, még akkor sem, ha ezek a résztvevők a 30 hónapos vitális állapot utánkövetéses értékelésénél még életben voltak. A 30. hónapban minden résztvevő vitális állapota ismert volt.
- ³ Minden egyes résztvevőnél kiszámolták az évenkénti CVH értéket ezek szerint: (a résztvevő összes megfigyelt CVH-jának száma) / (az utánkövetés időtartama években), és beleszámították a klinikai szempontból fontos eseményeket (events of clinical interest EOCI) is. Az EOCI meghatározása: 24 óránál rövidebb ideig tartó orvosi ellátás (például sürgősségi osztályon, sürgősségi szakrendelésen, járóbeteg ellátásban) a dekompenzált szívelégtelenség kezelésére.
- ⁴ A negatív binomiális regressziós modellből származó érték.

1. ábra: A bármilyen okból bekövetkező halálozásig vagy az első cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizációig eltelt idő



	Továbbra is kockázatnak kitett vizsgálati alanyok (kumulatív események)									
BEYONTTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)

6 perces járástávolság (6MWD) és KCCQ

Az akoramidisz-kezelés a funkcionális kapacitásra és az egészségi állapotra gyakorolt hatását a 6MWD és a KCCQ Overall Summary score (KCCQ-OS) (amely a fizikai korlátozottság, a tünetek, a szociális korlátozottság és az életminőség területeiből áll) segítségével értékelték (4. táblázat). Az akoramidisz előnyös kezelési hatása a 6MWD esetében, először a 18. hónapban és a KCCQ-OS esetében a 3. hónapban volt megfigyelhető, és a 30. hónapig fennmaradt.

4. táblázat: 6MWD és KCCQ-OS pontszámok

Végpontok*	Kiindulási átlag (SD)		Változás a kiindulástól a 30. hónapig, LS átlag (SE)		Kezelés eltérése a placebotól LS átlag (96%-os CI)	p-érték
	akoramidisz n = 409	placebo n = 202	akoramidisz n = 409	placebo n = 202		
6MWD (méter)	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

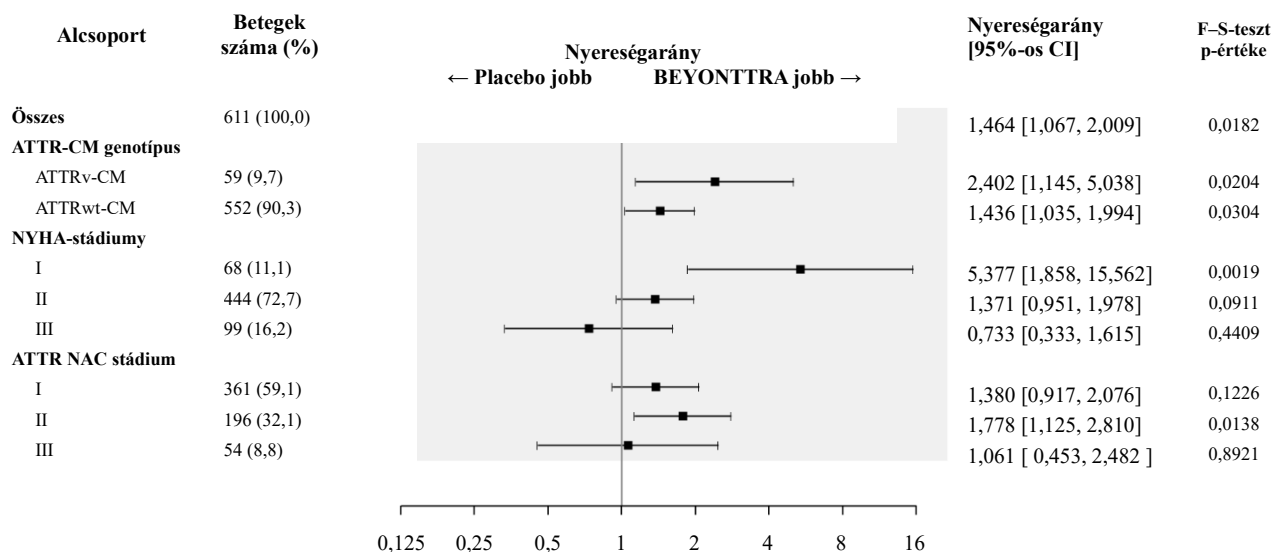
Rövidítések: 6MWD = 6 perces járástávolság; CI = konfidencia-intervallum; KCCQ-OS = Kansas City cardiomyopathia kérdőív – átfogó összegzés, LS = legkisebb négyzetek, SD = szórás, SE = standard hiba

* A magasabb értékek jobb egészségi állapotot jeleznek.

Alcsoportelemzés

Az ACM-re és CVH-ra alkalmazott F-S-módszer eredményei (a nyereségaránnyal kiegészítve) következetesen kedvezőbbek voltak az akoramidisz esetén, mint a placebo esetén a rétegzési paraméterek szerinti csoportokban (vad típusú vagy variáns), a NYHA-stádium és az ATTR Nemzeti Amyloidosis Központ (NAC) stádium alcsoportjaiban (2. ábra).

2. ábra: A bármely okból bekövetkező halálozás és a CV eseménnyel összefüggő hospitalizáció hierarchikus kombinációja, a Finkelstein-Schoenfeld teszt és a nyereségarány eredményei összesen és alcsoportonként (mITT populáció)¹



Rövidítések: ACM = bármilyen okból bekövetkező halálozás; ATTRwt-CM = vad típusú ATTR-CM; ATTRv-CM = variáns ATTR-CM; CVH = cardiovascularis eseménnyel összefüggő hospitalizáció; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (London, Egyesült Királyság); NYHA = New York Heart Association; NAC I. stádium (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml és eGFR ≥ 45 ml/perc/1,73 m²), II. stádium (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml és eGFR < 45 ml/perc/1,73 m² vagy NT-proBNP > 3000 pg/ml és eGFR ≥ 45 ml/perc/1,73 m²), III. stádium (NT-proBNP > 3000 pg/ml és eGFR < 45 ml/perc/1,73 m²)

¹ A nyereség arány azon párok száma, amelyben az akoramidisszel kezelt beteg „nyer” elosztva azon párok számával, amelyekben a placebót kapó beteg „nyer”.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a BEYONTTRA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől ATTR-CM esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az expozíció paramétereinek (koncentráció–idő görbe alatti terület [AUC] és maximális koncentráció [C_{max}]) emelkedése a dózisarányosnál kisebb volt az egyszeri (legfeljebb 1780 mg) adagolás vagy a többszöri (legfeljebb 712 mg) naponta kétszeri adagolás esetén.

Orális alkalmazást követően az akoramidisz gyorsan felszívódik, és a változatlan forma általában egy órán belül éri el a plazma-csúskoncentrációt. A napi egyszeri 44,5 mg és a napi egyszeri 712 mg közötti akoramidisz-dózisoknál a plazmakoncentráció növekedését figyelték meg. A plazmaexpozíció 712 mg és 1068 mg közötti akoramidisz-dózisoknál telítődött. A dinamikus egyensúlyi állapotot a napi kétszeri, összesen 712 mg-os dózisok adagolása esetén a 10 nap alatt éri el, és az ismételt adagolások az akoramidisz kisebb mértékű (kb. 1,3–1,6-szeres) akkumulációját eredményezik.

Az abszolút biohasznosulás nem ismert; azonban egy humán ADME- (felszívódás, eloszlás, metabolizmus, kiválasztás) vizsgálat alapján az orálisan alkalmazott egyszeri 712 mg-os dózis legalább 75–80%-a felszívódik.

Az akoramidisz felszívódásának mértékét a táplálék jelenléte nem befolyásolja.

Eloszlás

A naponta kétszer adagolt 712 mg akoramidisz látszólagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 654 liter. Az akoramidisz humán plazmafehérjéhez való *in vitro* kötődése 96,4%. Az akoramidisz elsősorban a TTR-hez kötődik.

Biotranszformáció

Az akoramidisz metabolizmusát egy egyszeri, ^{14}C -izotóppal jelölt orális akoramidisz-dózis egészséges felnőtt önkénteseknek történő beadását követően jellemezték. Az akoramidisz túlnyomórészt glükuronidációval metabolizálódik, és az akoramidisz- β -D-glükuronid (akoramidisz-AG) a domináns metabolit (a teljes keringő radioaktivitás 7,6%-a). Az akoramidisz-AG farmakológiai aktivitása körülbelül 1/3-ad része az akoramidisz aktivitásának; alacsony a kovalens kötődési potenciálja, és nem járul hozzá jelentős mértékben a farmakológiai aktivitáshoz.

Elimináció és kiválasztás

Az akoramidisz terminális felezési ideje körülbelül 27 óra egyetlen dózis beadása után. Dinamikus egyensúlyi állapotban az akoramidisz látszólagos orális clearance-e 15,6 l/óra.

Egészséges felnőtt önkénteseknek orálisan adott [^{14}C]-izotóppal jelölt egyszeri akoramidisz-dózist követően a dózis radioaktivitásának körülbelül 34%-a volt kimutatható a székletből (az akoramidisz a fő összetevő), és körülbelül 68%-a a vizeletből. A változatlan akoramidisz százalékos aránya a vizeletben < 10% volt.

Különleges betegcsoportok

Az életkor (18,0–89,3 év), a rassz vagy etnikai hovatartozás (beleértve a japán és nem japán rasszokat is) a beteg neme vagy a vesekárosodás mértéke (eGFR 25,4–157 ml/perc/1,73 m²) nem befolyásolják klinikailag releváns mértékben az akoramidisz farmakokinetikáját.

A populáció-farmakokinetikai modellezés szerint az akoramidisz dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC-értéke a 37%-kal magasabb volt az egészséges alanyoknál, mint a betegek populációjában. Továbbá a fekete vizsgálati alanyoknál dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC-érték 23%-kal, míg a nem fehér, nem-fekete vizsgálati alanyoknál 38%-kal volt magasabb, mint a fehér vizsgálati alanyoknál. Ezek a hatások az egyének közötti variabilitás tartományán belül vannak (CV = 38%). A modell alapján az 50,9 és 133 kg közötti testtömegtartományban a testtömeg várhatóan nem befolyásolja akoramidisz farmakokinetikáját.

Kifejezetten vesekárosodásra vonatkozó vizsgálatot nem végeztek, mert az akoramidisz alapvetően nem a vesén keresztül eliminálódik. Annak ellenére azonban, hogy a fő metabolitnak (akoramidisz-AG) nincs klinikailag jelentős farmakológiai aktivitása a vizsgált betegcsoportban, a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin clearance < 30 ml/perc) esetében korlátozottak az adatok, és nincsenek adatok dializált betegekről. A súlyos vesekárosodás az akoramidisz-metabolit, az akoramidisz-AG kiürülését befolyásolhatja, ami potenciálisan az akoramidisz-AG nagyobb szisztémás expozícióját eredményezheti. Bár az akoramidisz-AG-expozíció ezen esetleges növekedése várhatóan nem járul hozzá klinikailag jelentős mértékben a farmakológiai aktivitáshoz, az akoramidiszt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél körültekintéssel kell alkalmazni.

Az akoramidiszt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, fejlődésre és reprodukcióra (termékenységre és embrio-foetális fejlődésre) kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az akoramidisszel patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban az utódok csökkent túlélését és az utódok csökkent testtömegét, valamint tanulási zavarokat figyeltek meg, az anyaállatoknál vemhesség és szoptatás alatt 1000 mg/ttkg/nap dózis alkalmazása mellett. Ennél a dózisonál súlyos anyai toxicitást (ideértve a mortalitást és a testtömegcsökkenést is) figyeltek meg az organogenezis időszakában. A patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési toxicitás vizsgálatban a megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszintet (NOAEL) a 350 mg/ttkg/nap vizsgált akoramidisz-dózisonál állapították meg (az AUC-értékek az akoramidisz klinikai dóziséhoz tartozó humán expozíció körülbelül 21-szeresei voltak).

A placentán történő átjutásra és a tejbe történő kiválasztódásra vonatkozó vizsgálatokat állatoknál nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E 460)
kroszkarmellóz-nátrium (E 468)
víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid (E 551)
magnézium-sztearát (E 470b)

Filmbevonat

makrogol-poli(vinil-alkohol) fésűs kopolimer (E 1209)
talkum (E 553b)
titán-dioxid (E 171)

gliceril-monokaprilát/kaprát, I. típus (E 471)
poli(vinil-alkohol) (E 1203)

Festék

fekete vas-oxid (E 172)
propilénlikol (E 1520)
hipromellóz 2910 (E 464)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buboréksomagolás – Hőformázott, dupla üreget tartalmazó, alumíniumfóliával lezárt PVC/PCTFE buboréksomagolás.

Kiszerelés: 120 tabletta 6 buboréksomagolásban, amelyek mindegyike 10 fészket tartalmaz (egyenként 2 tablettával).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/24/1906/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. február 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

Buboréksomagolás – filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

BEYONTTRA 356 mg filmtabletta
akoramidisz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

356 mg akoramidiszt tartalmaz, akoramidisz-hidroklorid formájában, filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

120 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A filmtablettát egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1906/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

BEYONTTRA 356 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

BEYONTTRA 356 mg filmtabletta
akoramidisz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bayer AG (*Bayer logó*)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

BEYONTTRA 356 mg filmtabletta akoramidisz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a BEYONTTRA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BEYONTTRA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a BEYONTTRA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BEYONTTRA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BEYONTTRA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A BEYONTTRA hatóanyaga az akoramidisz (hidroklorid formában).

Olyan szívizmot érintő betegségben (kardiomiopátiában) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák, amelyet a transztiretin-amiloidózis okoz (ATTR-CM).

A transztiretin-amiloidózisban szenvedőknél a transztiretin (TTR) nevű fehérje nem működik megfelelően, a fehérje szétesik, és amiloidoknak nevezett rostos csomókat képez. Amikor az amiloidok a szívben alakulnak ki, a szívizom merevvé válik, és a szív nem tud megfelelően működni. A BEYONTTRA stabilizálja a transztiretint (TTR), ami képes megakadályozni annak szétesését és az amiloidok kialakulását. Ez segít azoknak a betegeknek, akiknél a szívet érintő úgynevezett transztiretin-amiloid-kardiomiopátia áll fenn.

2. Tudnivalók a BEYONTTRA szedése előtt

Ne szedje a BEYONTTRA-t

Ha allergiás az akoramidiszre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A BEYONTTRA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, különösen akkor, ha májproblémái vagy súlyos veseproblémái vannak.

A kezelés megkezdésekor a vesefunkciós vérvizsgálatok eredményében változásokat tapasztalhat, de ezek a változások nem feltétlenül utalnak vesekárosodásra.

Gyermekek és serdülők

A BEYONTTRA gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. Alkalmazását nem vizsgálták ebben a betegcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a BEYONTTRA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A BEYONTTRA módosíthatja a pajzsmirigy működését ellenőrző vérvizsgálat eredményeit, de ezek a változások nem feltétlenül utalnak a pajzsmirigyműködés károsodására.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel nem ismert, hogy a BEYONTTRA ártalmas lehet-e a magzatra.

Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat vagy tervezi, szoptatni fog, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A BEYONTTRA terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BEYONTTRA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a BEYONTTRA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer két filmdoboz (712 mg akoramidisz) szájon át bevéve. A teljes napi adag 1424 mg akoramidisz.

A BEYONTTRA tablettákat egészben kell lenyelni. Vízzel, étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Ha az előírtnál több BEYONTTRA-t vett be

Ne vegyen be a kezelőorvosa által előírtnál több tablettát. Forduljon a kezelőorvosához, ha úgy gondolja, hogy túl sokat vett be a gyógyszerből.

Ha elfelejtette bevenni a BEYONTTRA-t

Ha elfelejtette bevenni a tablettáit, a következő szokásos időben vegye be őket. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a BEYONTTRA szedését

A kezelőorvosával történt egyeztetés nélkül ne hagyja abba úgy a BEYONTTRA szedését. Ha abbahagyja a BEYONTTRA szedését, a betegsége súlyosbodhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások az alábbiak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-e érinthet)

- hasmenés;
- az ízületek fájdalmas gyulladása (kószvény).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BEYONTTRA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BEYONTTRA?

- A készítmény hatóanyaga az akoramidisz (hidroklorid formában). 356 mg akoramidiszt tartalmaz, akoramidisz-hidroklorid formájában filmtablettaként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (E 460), kroszkarmellóz-nátrium (E 468), víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid (E 551), magnézium-sztearát (E 470b), poli(vinil-alkohol)-poli(etilénglikol) fésűs kopolimer (E 1209), talkum (E 553b), titán-dioxid (E 171), I. típusú

- glicerín-monokaprilát/kaprát (E 471), poli(vinil-alkohol) (E 1203), fekete vas-oxid (E 172), propilén-glikol (E 1520), hipromellóz 2910 (E 464).
- A nátriummal kapcsolatos információkat lásd a 2. pontban.

Milyen a BEYONTTRA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A BEYONTTRA 356 mg filmtabletta (tabletta) fehér, ovális alakú, körülbelül 15 mm hosszú × 7,5 mm széles és az egyik oldalán fekete „BEYONTTRA” felirat van feltüntetve.

A BEYONTTRA fészkenként két tablettát tartalmazó, alumíniumfóliával lezárt PVC/PCTFE buboréksomagolásban kerül forgalomba; egy csomag összesen 120 tablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf.: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

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

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer-Hungária Kft.

Tel.: +36 1 487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.