

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

BEYONTTRA 356 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur acoramidishýdróklóríð sem jafngildir 356 mg af acoramidis.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, um það bil 15 mm × 7,5 mm, með kennimerki fyrirtækisins BridgeBio ásamt „ACOR“ með svörtu bleki á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BEYONTTRA er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með villigerð eða afbrigði transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilla (ATTR-CM).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar skal vera í höndum læknis með þekkingu á meðhöndlun sjúklinga með transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilla (ATTR-CM).

Skammtar

Ráðlagður skammtur acoramidis er 712 mg (tvær 356 mg töflur) til inntöku tvisvar á sólarhring, sem jafngildir heildarskammti á sólarhring sem nemur 1.424 mg.

Engin gögn liggja fyrir um verkun hjá sjúklingum í NYHA-flokki IV (New York Heart Association) (sjá kafla 5.1).

Ef skammtur fellur úr

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta. Taka skal skammt á næsta tíma samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum (≥ 65 ára, sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Sökum lítillar úthreinsunar acoramidis um nýru er ekki þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns < 30 ml/mín) eru takmörkuð (sjá kafla 4.4 og 5.2) og engin gögn liggja fyrir um sjúklinga í skilun. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun acoramidis handa þessum sjúklingahópi.

Skert lifrastarfsemi

Notkun acoramidis hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með notkun þess handa þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun acoramidis á ekki við hjá börnum við ábendingunni „meðferð við villigerð eða afbrigði transtýretín mýlildis með hjartavöðvakvilla“.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar heilar. BEYONTTRA má taka með vatni, með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert lifrastarfsemi

Notkun acoramidis hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með notkun þess handa þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns < 30 ml/mín) eru takmörkuð (sjá kafla 4.2 og 5.2) og engin gögn liggja fyrir um sjúklinga í skilun. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun acoramidis handa þessum sjúklingahópi.

Blóðaflfræðilegar breytur fyrir nýru

Hjá sjúklingum sem fengu acoramidis kom fram lækkun á áætluðum gauksíunarhraða (eGFR) á fyrsta mánuði meðferðar og samsvarandi aukning á mældu kreatíníni í sermi (sjá kafla 5.1). Þessi breyting á eGFR og kreatíníni í sermi var ekki stigvaxandi, afturkræf hjá sjúklingum sem gerðu hlé á meðferðinni og tengdist ekki nýrnaskaða, sem er í samræmi við blóðaflfræðileg áhrif á nýru.

Upplýsingar um hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif acoramidis á önnur lyf

Flutningskerfi

Samkvæmt klínískri rannsókn hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum er ekki búist við að hömlun á lífrænum anjónaflutningspróteinum (OAT)-1 og -3 leiði til klínískt mikilvægra milliverkana lyfsins við hvarfefni OAT -1 og OAT -3 (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), búmetaníð, fúrósemíð, lamívúdín, metótrexat, oseltamívír, tenófóvír, gancíklóvír, adefóvír, cídófóvír, zídóvúdín, zalcítabín).

Samkvæmt *in vitro* rannsókn er ekki gert ráð fyrir milliverkunum lyfsins við hvarfefni fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP) sem gefin eru samhliða, við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er ólíklegt að acoramidis valdi einhverjum milliverkunum sem skipta máli klínískt og eru háðar uridín 5'-dífosfó (UDP)-glúkúrónósýltransferasa eða cýtókróm P450. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að acoramidis hamli virkni CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*. Engin *in vivo* rannsókn hefur verið gerð. Þess vegna ber að gæta varúðar við samhliða notkun hvarfefna fyrir CYP2C8 og CYP2C9 með þröngt lækningalegt hlutfall (narrow therapeutic index).

Áhrif annarra lyfja á acoramidis

Þvagræsilyf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hefur samhliða notkun þvagræsilyfja hjá sjúklingum ekki áhrif á þéttni acoramidis í plasma við jafnvægi.

Hemlar á viðnámsprótein brjóstakrabbameins

Acoramidis er hvarfefni fyrir BCRP. Samkvæmt *in vitro* rannsókn er ekki búist við milliverkun við BCRP-hemla sem skiptir máli klínískt.

Magasýruminnkandi lyf

Engin sértæk *in vivo* rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum við magasýruminnkandi lyf. Áhrif magasýruminnkandi lyfja á lyfjahvörf acoramidis eru því ekki þekkt. Þrátt fyrir verulega sýrustigsháðan leysanleika acoramidis á lífeðlisfræðilegu sýrustigsbili sást hvorki munur á altækri útsetningu fyrir acoramidis né á merkiefni fyrir lyfhrif (aukinn stöðugleiki TTR) milli sjúklinga sem tóku magasýruminnkandi lyf og sjúklinga sem ekki tóku magasýruminnkandi lyf í 3. stigs rannsókninni.

Áhrif á rannsóknastofupróf

Acoramidis getur dregið úr þéttni óbundins týroxíns í sermi án meðfylgjandi breytinga á skjaldvakakveikju (TSH). Engin samsvarandi klínísk einkenni sem samræmast truflun á starfsemi skjaldkirtils hafa komið fram.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun acoramidis á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á þroska við skammt sem einnig olli eiturvekunum hjá móður (sjá kafla 5.3). Acoramidis er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort acoramidis eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn (sjá kafla 5.3). Konur með barn á brjósti mega ekki nota acoramidis.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi hjá mönnum. Minnkuð frjósemi hefur ekki komið fram í forklinískum rannsóknum við útsetningu umfram meðferðarskammta.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

BEYONTTRA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í klínísku rannsókninni voru niðurgangur (11,6%) og þvagsýrugigt (11,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisupplýsingarnar endurspeglu útsetningu 421 þátttakanda með ATTR-CM fyrir 712 mg af acoramidis (sem tvær 356 mg töflur) til inntöku tvisvar á sólarhring í slembiraðaðri, tvíblindri 3. stigs lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum sem voru greindir með ATTR-CM, þar sem meðferðarlengd var 30 mánuðir hjá öllum sjúklingum.

Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og tíðni samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Aukaverkanir sem taldar eru upp í töflunni hér að neðan eru úr uppsöfnuðum klínískum gögnum um þátttakendur í rannsókninni á ATTR-CM.

Tafla 1: Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur
Efnaskipti og næring	Þvagsýrugigt

Lýsing á völdum aukaverkunar

Flest tilvik niðurgangs og þvagsýrugigtar voru ekki alvarleg og gengu til baka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla er af ofskömmun.

Ef grunur er um ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hjartasjúkdómalyf, önnur hjartasjúkdómalyf, ATC-flokkur: C01EB25.

Verkunarháttur

Myndun transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilla hefst með því að transtýretín (TTR) fjórliðan klofnar í einingar sínar. Þær taka á sig ranga þríviddarmynd og safnast saman sem forefni mýlildiseininga sem hlaðast upp í hjartanu, þar sem þær safnast saman í mýlildisþræði.

Acoramidis eykur stöðugleika TTR sértækt. Acoramidis var hannað til að líkja eftir genaafbrigðinu (T119M) sem ver gegn myndun sjúkdómsins með því að mynda vetnistengi milli samliggjandi serín- amínósýra í báðum týroxínbindisetum fjórliðunnar. Þessi tenging eykur stöðugleika fjórliðunnar og hindrar klofnun hennar í einingar og hægir þannig á myndun mýlildis sem veldur ATTR-CM.

Lyfhrif

Acoramidis kom á nær algerum stöðugleika transtýretíns af villigerð og öllum arfgerðum mýlildis sem rannsakaðar voru, þar á meðal algengustu arfgerðunum V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) og V122I (p.V142I). Í ATTRibute-CM rannsókninni sást nánast alger stöðugleiki TTR ($\geq 90\%$) við fyrsta mat eftir gjöf lyfsins (á degi 28) hjá sjúklingum (með villigerð og afbrigði af ATTR) sem fengu meðferð með acoramidis (712 mg tvisvar á sólarhring) og var sá stöðugleiki viðvarandi út 30. mánuð meðferðarinnar. Í öllum mælingum eftir upphafsgildi (frá 28. degi til og með 30. mánuði) var TTR-gildi hærra hjá hópnum sem fékk acoramidis en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (í 30. mánuði var meðalbreyting frá upphafsgildi 9,1 mg/dl með acoramidis samanborið við 1,3 mg/dl með lyfleysu).

Í ATTRibute-CM rannsókninni var hækkunin á NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) í 30. mánuði acoramidis í hag og var um það bil helmingi meiri en hækkunin sem kom fram með lyfleysu. Minni hækkun á trópónín I kom einnig fram með acoramidis samanborið við lyfleysu.

Í ATTRibute-CM rannsókninni var meðalgildi kreatíníns í sermi (og áætlaður gaukslíunarahraði) í upphafi 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/mín./1,73 m²) í hópnum sem fékk acoramidis og 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/mín./1,73 m²) í hópnum sem fékk lyfleysu. Á 28. degi varð breyting frá upphafsgildi á meðalgildi kreatíníns í sermi (áætlaður gaukslíunarahraði) sem var meiri hjá hópnum sem fékk acoramidis (mæld gildi kreatíníns í sermi á 28. degi: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, áætlaður gaukslíunarahraði: 52,4 ml/mín./1,73 m²) samanborið við lyfleysuhópinn (mæld gildi kreatíníns í sermi á 28. degi: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, áætlaður gaukslíunarahraði: 60,0 ml/mín./1,73 m²). Eftir 28. dag hélst kreatínín í sermi (áætlaður gaukslíunarahraði) stöðugt í acoramidis hópnum það sem eftir var af rannsókninni. Fram kom stigvaxandi hækkun á kreatíníni í sermi og samsvarandi stigvaxandi lækkun á áætluðum gaukslíunarahraða (eGFR) frá upphafsgildum hjá lyfleysuhópnum út 30. mánuðinn. Í 30. mánuði var kreatínín í sermi 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/mín./1,73 m²) hjá hópnum sem fékk acoramidis og 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/mín./1,73 m²) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Sú hækkun á gildum kreatíníns í sermi og samsvarandi lækkun á áætluðum gaukslíunarahraða, sem kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með acoramidis, gekk til baka ef gert var hlé á meðferð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Hámarksskammtur acoramidis sem rannsakaður var sem stakur skammtur hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbóðaliðum, 1.780 mg, hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á hjartaleiðni eða endurskautun (engin tengsl þéttni og QTc-bils komu fram). Þessar athuganir benda til lítillar hættu á forstigi hjartsláttartruflana (pro-arrhythmia).

Verkun

ATTRibute-CM var fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind, klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá 632 þátttakendum með villigerð eða afbrigði (arfgengt eða de novo) af ATTR-CM og hjartabilun af NYHA-flokki I-III, sem voru með eða höfðu áður verið með einkenni hjartabilunar. Þátttakendum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort acoramidis 712 mg (n = 421) eða lyfleysu við hæfi (n = 211) tvisvar á sólarhring í 30 mánuði. Úthlutun meðferðar var lagskipt eftir því hvort þátttakendur voru með ATTR-CM og afbrigði af ATTR (ATTRv-CM) eða ATTR-CM og villigerð af ATTR (ATTRwt-CM) og alvarleika sjúkdóms í upphafi, þ.e. magni NT-proBNP og nýrnastarfsemi samkvæmt áætluðum gaukulsíunarhraða. Sjúklingar með áætlaðan gaukulsíunarhraða < 15 ml/mín./1,73 m² voru útilokaðir frá rannsókninni.

Tafla 2: Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni við upphaf rannsóknarinnar (mITT þýði¹)

Eiginleiki	Acoramidis N = 409	Lyfleysa N = 202
Aldur — ár		
Meðaltal (staðalfrávik)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Kyn — fjöldi (%)		
Karlkyns	374 (91,4)	181 (89,6)
Kvenkyns	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR arfgerð ² — fjöldi (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA flokkur — fjöldi (%)		
NYHA flokkur I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA flokkur II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA flokkur III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/mín./1,73 m ²) – fjöldi (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – fjöldi (%)		
≤ 3.000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3.000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC stig ³ — fjöldi (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Saga um varanlegan gangráð – fjöldi (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Saga um gáttatif – fjöldi (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Skammstafanir: ATTRv = afbrigði transtýretín mýlildis, ATTRwt = villigerð transtýretín mýlildis, NAC = National Amyloidosis Centre (London, Bretlandi), NYHA = New York Heart Association, eGFR = áætlaður gaukulsíunarhraði, NT-proBNP = „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“, TTR = transtýretín

¹ mITT = aðlagð þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (áætlaður gaukulsíunarhraði í upphafi ≥ 30 ml/mín./1,73 m²).

² Lagskiptingarþættir.

³ NAC stig I (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og áætlaður gaukulsíunarhraði ≥ 45 ml/mín./1,73 m²), stig II (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og áætlaður gaukulsíunarhraði < 45 ml/mín./1,73 m² eða NT-proBNP > 3.000 pg/ml og áætlaður gaukulsíunarhraði ≥ 45 ml/mín./1,73 m²), stig III (NT-proBNP > 3.000 pg/ml og áætlaður gaukulsíunarhraði < 45 ml/mín./1,73 m²).

Þátttakendum var heimilt að hefja opna meðferð með tafamidis ef þeim var ávísað því til samhliða notkunar eftir 12 mánuði í rannsókninni. Alls fengu 107 þátttakendur tafamidis, 61 (14,9%) í hópnum sem fékk acoramidis og 46 (22,8%) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á yfirburði acoramidis samanborið við lyfleysu á stigveldisendapunkti sem fól í sér dauðsfall af hvaða ástæðu sem er (ACM) og uppsafnaða tíðni sjúkráhúsinnlagna sem tengdust hjarta- og æðasjúkdómum (CVH). Aukamarkmið voru meðal annars mat á ACM, CVH, 6 mínútna gönguvegalengd, heildarstig úr KCCQ-spurningakönnuninni (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) (mæling á lífsgæðum), magn TTR í sermi og NT-proBNP. Helstu greiningar á verkun voru gerðar hjá 611 þátttakendum í aðlagða þýðinu samkvæmt rannsóknaráætluninni (mITT) án nokkurrar aðlögunar áður en opin notkun tafamidis var hafin.

Greining á verkun

Í greiningu á verkun var lagskiptu Finkelstein-Schoenfeld (F-S) prófi beitt með stigveldisaðferð eftir ACM og CVH meðan á 30 mánaða rannsókninni stóð. Með aðferðinni var hver þátttakandi borinn saman við sérhvern annan þátttakanda innan hvers lags með þöruðum samanburði. Með stigveldisaðferðinni voru þátttakendur í hverju pari fyrst bornir saman fyrir ACM og síðan fyrir CVH, en aðeins ef samanburðurinn á ACM reyndist jafn. Niðurstaða þessarar greiningar var tölfræðilega marktæk (tafla 3).

Greint var frá dauðsföllum af hvaða ástæðu sem var hjá 19,3% þátttakenda í hópnum sem fékk acoramidis og hjá 25,7% þátttakenda í hópnum sem fékk lyfleysu. Meirihluti (79%) dauðsfalla tengdist hjarta- og æðasjúkdómum þar sem acoramidis sýndi 30% hlutfallslega minnkun hættu á dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, samanborið við lyfleysu. Greint var frá dauðsföllum sem tengdust hjarta- og æðasjúkdómum hjá 14,9% þátttakenda í hópnum sem fékk acoramidis og hjá 21,3% þátttakenda í hópnum sem fékk lyfleysu; áhættuhlutfall: 0,709 (95% öryggisbil: 0,476; 1,054; $p = 0,0889$; hlutfallslegt áhættulíkan Cox).

Cox-aðhvarfsgreining benti til 35,5% minnkunar hættu á samsetningunni dauðsfalli af hvaða ástæðu sem er (ACM) eða fyrstu sjúkráhúsinnlögn vegna hjarta- og æðasjúkdóma (CV) (áhættuhlutfall: 0,645 [95% öryggisbil: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). Aðskilnaður milli Kaplan-Meier ferlanna kom fram í 3. mánuði og dró jafnt og þétt í sundur með þeim út 30. mánuðinn (mynd 1).

Niðurstöður varðandi verkun á ACM og CVH, sem sýnt var fram á hjá mITT-þýðinu, komu einnig fram hjá ITT-þýðinu (öllum slembiröðuðum þátttakendum án tillits til áætlaðs gæðisunarhraða (eGFR) í upphafi).

Tafla 3: Niðurstöður verkunar á Finkelstein-Schoenfeld-greiningar, dauðsföll af hvaða ástæðu sem er og sjúkráhúsinnlagnir tengdar hjarta- og æðasjúkdómum í 30. mánuði í ATTRIBUTE-CM (mITT-þýði)

Breyta	Acoramidis N = 409	Lyfleysa N = 202
Samsetningin ACM og uppsöfnuð tíðni CVH Árangurshlutfall (95% CI) F-S ¹ p-gildi	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Fjöldi (%) þátttakenda á lífi í 30. mánuði ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Fjöldi (%) þátttakenda með CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Heildarfjöldi tilvika CVH	182	170
Tíðni CVH á ári á þátttakanda (meðaltal) ³	0,29	0,55
Hlutfallsleg áhætta ⁴ p-gildi	0,496 $p < 0,0001$	

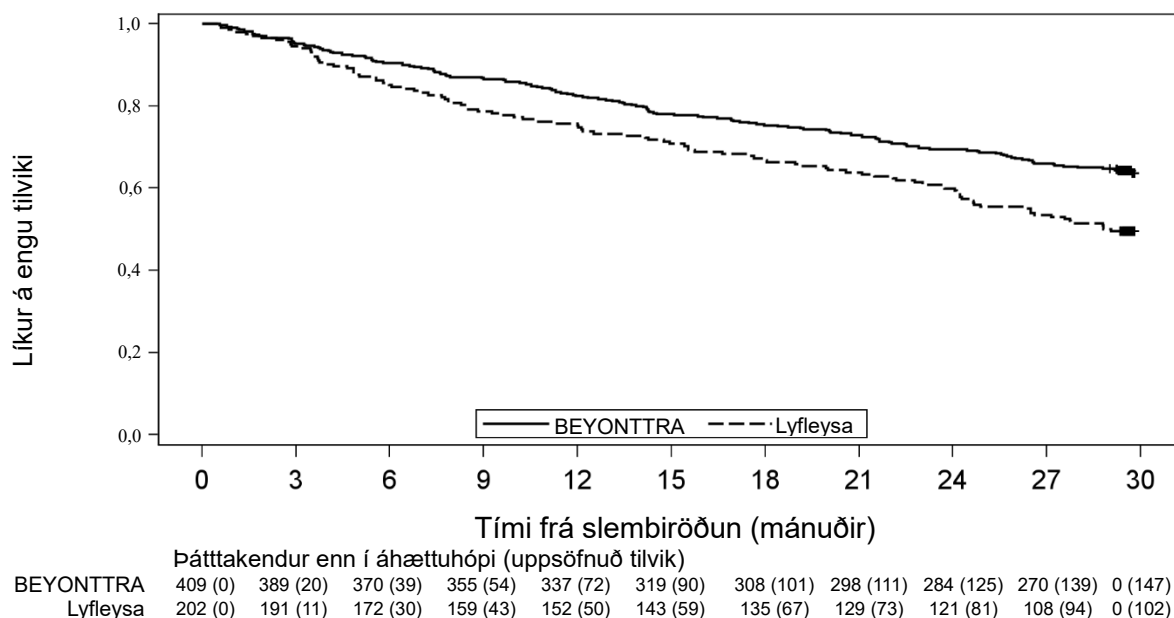
Skammstafanir: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = dánartíðni af öllum orsökum; CVH = sjúkráhúsinnlögn vegna hjarta- og æðasjúkdóma; mITT = aðlagð þýði samkvæmt rannsóknaráætlun; CI = öryggisbil

¹ Með F-S-aðferðinni eru öll þátttakendapör innan hvers lags borin saman á stigveldisskiptan hátt og byrjað á ACM. Séu pör jöfn fyrir ACM eru þau metin fyrir CVH.

² Hjartaígræðsla og ígræðsla hjartaaðstoðartækja teljast merki um yfirvofandi lokastig. Í greiningunni teljast slík tilvik því jafngilda dauðsfalli. Þess vegna eru slíkir þátttakendur ekki taldir með í „fjölda þátttakenda á lífi í 30. mánuði“ jafnvel þótt þeir séu á lífi við mat á lífsstöðu (vital status) í 30. mánuði. Lífsstaða í 30. mánuði var þekkt hjá öllum þátttakendum.

- ³ CVH (sjúkrahúsinnlagnir vegna hjarta- og æðasjúkdóma) á ári fyrir hvern þátttakanda er reiknað sem (heildarfjöldi CVH hjá þátttakanda) / (lengd eftirfylgni í árum) og felur í sér tilvik sem skipta máli klínískt (events of clinical interest, EOCI). EOCI er skilgreint sem læknisheimsóknir (t.d. á bráðadeild, bráðamóttöku, göngudeild) í < 24 klst. fyrir meðferð með þvagræsilyfjum í bláæð til að meðhöndla hjartabilun með einkennum.
- ⁴ Úr neikvæðu tveggja kosta (binomial) aðhvarfsgreiningarlíkani.

Mynd 1: Tími fram að dauðsfalli af hvaða ástæðu sem er eða fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna hjarta- og æðasjúkdóma



6 mínútna gönguvegaleingd (6MWD) og KCCQ

Áhrif meðferðar með acoramidis á starfsgetu og heilsufar voru metin út frá 6MWD og heildarstigum samkvæmt KCCQ-spurningalistanum (KCCQ-OS); sem samanstendur af þáttunum líkamlegar takmarkanir, einkenni, félagslegar takmarkanir og lífsgæði (tafla 4). Meðferðaráhrif acoramidis í hag komu fyrst fram fyrir 6MWD í 18. mánuði og fyrir KCCQ-OS í 3. mánuði og héldust út 30. mánuðinn.

Tafla 4: 6MWD- og KCCQ-OS-stig

Mælibreytur*	Meðaltal við upphaf rannsóknarinnar (staðalfrávik)		Breyting frá upphafi rannsóknarinnar að 30. mánuði, meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)		Meðferðarmunur miðað við lyfleysu, meðaltal minnstu fervika (96% öryggisbil)	p-gildi
	Acoramidis N = 409	Lyfleysa N = 202	Acoramidis N = 409	Lyfleysa N = 202		
6MWD (metrar)	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

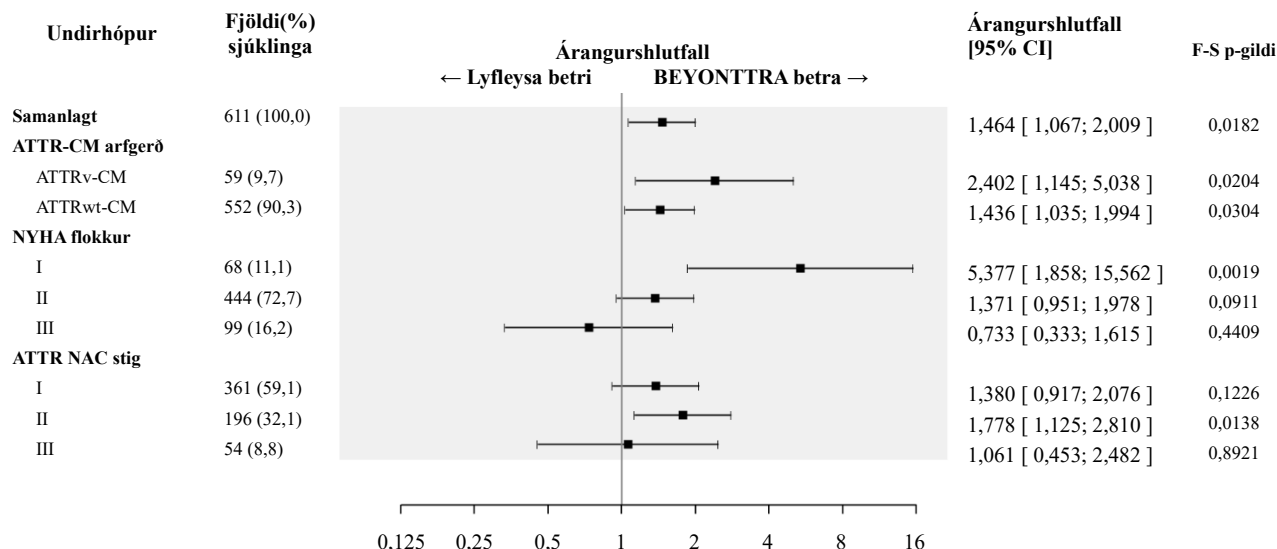
Skammstafanir: 6MWD = 6 mínútna göngufjarlægð; KCCQ -OS = Heildarstig úr KCCQ-spurningakönnuninni (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

* Hærri gildi eru merki um betra heilsufar.

Greining á undirhópi

Niðurstöður úr F-S-prófinu sem beitt var á ACM og CVH (auk árangurshlutfalls) voru alltaf betri fyrir acoramidis en lyfleysu í öllum undirhópum samkvæmt lagskiptingarbreytum (villigerð eða afbrigði), NYHA flokkum og ATTR National Amyloidosis Centre (NAC) stigum (mynd 2).

Mynd 2: Stigveldissamsetning úr dánartíðni af öllum orsökum og sjúkráhúsinnlögn sem tengist CV, niðurstöður úr Finkelstein-Schoenfeld prófi og árangurshlutfall í heild og eftir undirhópi (mITT-pýði)¹



Skammstafanir: ACM = dauðsfall af hvaða ástæðu sem er; ATTRwt-CM = villigerð ATTR-CM; ATTRv-CM = afbrigði ATTR-CM; CVH = sjúkráhúsinnlagnir tengdar hjarta- og æðasjúkdómum; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (London, Bretlandi); NYHA = New York Heart Association; NAC stig I (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og áætlaður gauksúðunarflokkur ≥ 45 ml/mín./1,73 m²), stig II (NT-proBNP ≤ 3.000 pg/ml og áætlaður gauksúðunarflokkur < 45 ml/mín./1,73 m² eða NT-proBNP > 3.000 pg/ml og áætlaður gauksúðunarflokkur ≥ 45 ml/mín./1,73 m²), stig III (NT-proBNP > 3.000 pg/ml og áætlaður gauksúðunarflokkur < 45 ml/mín./1,73 m²)

¹ Árangurshlutfallið er fjöldi para þar sem þátttakandi sem fékk meðferð með acoramidis kom betur út, deilt með fjölda para þar sem þátttakandi sem fékk lyfleysu kom betur út.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á BEYONTTRA hjá öllum undirhópum barna með hjartavöðvakvilla (ATTR-CM) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Hækkun útsetningargilda (flatarmál undir þéttu-tímaferli [AUC] og hámarksþéttu [C_{max}]) var minni en í réttu hlutfalli við skammtastærð við töku stakra skammta (allt að 1.780 mg) eða endurtekinna skammta (allt að 712 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.

Acoramidis frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttu óbreytt acoramidis í plasma venjulega á innan við 1 klukkutíma. Aukning á plasmáþéttu kom fram við skammta af acoramidis frá 44,5 mg einu sinni á sólarhring til 712 mg einu sinni á sólarhring. Útsetning í plasma virtist mettað við skammta af acoramidis á bilinu 712 mg til 1.068 mg. Jafnvægi næst eftir 10 daga skömmtun með 712 mg tvisvar sinnum á sólarhring og endurtekin skömmtun leiðir til minniháttar uppsöfnunar á acoramidis (um það bil 1,3- til 1,6-faldrar).

Heildaraðgengi er ekki þekkt, en að minnsta kosti 75-80% af stökum 712 mg skammti sem tekinn er inn frásogast samkvæmt ADME-rannsókn hjá mönnum (frásog, dreifing, umbrot, brotthvarf).

Neysla fæðu hefur ekki áhrif á heildarfrásog acoramidis.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi við töku 712 mg af acoramidis í tveimur daglegum skömmtum er 654 lítrar. *In vitro* er acoramidis 96,4% bundið plasmapróteinum í mönnum. Acoramidis binst fyrst og fremst við TTR.

Umbrot

Umbrotum acoramidis var lýst eftir að heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum var gefinn stakur skammtur af [¹⁴C]-acoramidis til inntöku. Acoramidis er aðallega umbrotið með glúkúróníðtengingu, þar sem acoramidis-β-D-glúkúróníð (acoramidis-AG) er aðalumbrotsefnið (7,6% af heildargeislavirkni í blóðrás). Acoramidis-AG er um það bil þrefalt minna lyfjafræðilega virkt en acoramidis, hefur litla getu til að mynda samgild tengi og á lítinn þátt í lyfjafræðilegri heildarvirkni.

Brotthvarf og útskilnaður

Endanlegur helmingunartími acoramidis eftir stakan skammt er um það bil 27 klukkustundir. Við jafnvægi er úthreinsun acoramidis eftir inntöku 15,6 l/klst.

Eftir inntöku eins skammts af [¹⁴C]-acoramidis hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum endurheimtist u.þ.b. 34% af geislavirkninni úr skammtinum í hægðum (þar sem óbreytt acoramidis var aðalefnið) og u.þ.b. 68% í þvagi. Hlutfall óbreytts acoramidis í þvagi var < 10%.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn munur sem skipti máli klínískt kom fram á lyfjahvörfum acoramidis m.t.t. aldurs (18,0-89,3 ár), kynþáttar/þjóðernis (þ.m.t. Japana og annarra), kyns eða skertrar nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúunarhraði 25,4-157 ml/mín./1,73 m²).

Samkvæmt þýðislikani fyrir lyfjahvörf var flatarmál undir þéttni-tímaferli (AUC) fyrir acoramidis við jafnvægi 37% hærra hjá heilbrigðum einstaklingum en hjá sjúklingahópnum. Einnig, samanborið við þátttakendur af hvítum kynstofni var AUC við jafnvægi 23% hærra hjá þátttakendum af svörtum kynstofni og 38% hærra hjá þeim sem voru hvorki af hvítum né svörtum kynstofni. Þessi áhrif eru innan marka breytileika milli einstaklinga (CV = 38%). Líkanið spáði einnig fyrir um að enginn munur sem skipti máli klínískt væri á lyfjahvörfum acoramidis eftir líkamsþyngd á líkamsþyngdarbilinu 50,9 til 133 kg.

Sérstök rannsókn á skertri nýrnastarfsemi var ekki gerð þar sem nýrun eru ekki helsta brotthvarfsleið acoramidis. Hins vegar, þrátt fyrir að aðalumbrotsefnið (acoramidis-AG) eigi engan þátt sem skiptir máli klínískt í lyfjafræðilegri virkni hjá þýðinu sem var til rannsókna, eru gögn um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 30 ml/mín) takmörkuð og engin gögn liggja fyrir um sjúklinga í skilun. Úthreinsun acoramidis-AG, sem er umbrotsefni acoramidis, gæti orðið fyrir áhrifum af alvarlegri skerðingu á nýrnastarfsemi, sem hugsanlega gæti leitt til aukinnar altækrar útsetningar fyrir acoramidis-AG. Þó ekki sé búist við að þessi hugsanlega aukning á útsetningu fyrir acoramidis-AG eigi neinn þátt sem skiptir máli klínískt í lyfjafræðilegri virkni, á að gæta varúðar við notkun acoramidis hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Notkun acoramidis hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska (frjósemi og þroskun fósturvísa og fóstura).

Í rannsókn á áhrifum acoramidis á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum kom fram minnkuð lifun unga, minnkuð þyngd unga og skerðing á námshæfni í kjölfar gjafar skammta sem námu 1.000 mg/kg/sólarhring hjá móður á meðgöngu og mjólkurgjafartímabili. Alvarlegar eiturverkanir á móður, þar á meðal dauðsföll og þyngdartap á tímabili líffæramyndunar, komu einnig fram við þennan skammt. Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir got hjá rottum var sýnt fram á að við NOAEL-mörk (no-observed-adverse-effect-level) við þann skammt sem var rannsakaður, sem var 350 mg/kg/sólarhring af acoramidis (AUC var u.þ.b. 21-föld útsetning hjá mönnum við klínískan skammt af acoramidis).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á flutningi yfir fylgju og útskilnaði í mjólk hjá dýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460)
Natríumkroskarmellósi (E 468)
Vötnuð kísilkvoða (E 551)
Magnesíumsterat (E 470b)

Filmuhúð

Makrógól pólý(vínýlalkóhól), ágrædd samfjölliða (E 1209)
Talkúm (E 553b)
Títandíoxíð (E 171)
Glýserýlmónókaprýlókaprát af gerð I (E 471)
Pólý(vínýl alkóhól) (E 1203)

Prentblek

Svart járnnoxíð (E 172)
Própýlenglýkól (E 1520)
Hýprómellósi 2910 (E 464)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Þynnupakkningar – Hitamótaðar tvíhólfa (dual-cavity) þynnur úr PVC/PCTFE, lokaðar með álþynnu

Pakkningastærðir: 120 töflur í 6 þynnustrimlunum, hver með 10 hólfum (2 töflur í hverju hólfi)

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1906/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Þynnupakkning - filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

BEYONTTRA 356 mg filmuhúðaðar töflur
acoramidis

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur acoramidishýdróklóríð sem jafngildir 356 mg af acoramidis.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Gleypa skal filmuhúðuðu töfluna heila.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1906/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

BEYONTTRA 356 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

BEYONTTRA 356 mg filmuhúðaðar töflur
acoramidis

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

BridgeBio (sem merki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

BEYONTTRA 356 mg filmuhúðaðar töflur acoramidis

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um BEYONTTRA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BEYONTTRA
3. Hvernig nota á BEYONTTRA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BEYONTTRA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BEYONTTRA og við hverju það er notað

BEYONTTRA inniheldur virka efnið acoramidis (sem hýdróklóríð).

Það er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með hjartavöðvakvilla (sjúkdómur sem hefur áhrif á hjartavöðvann) sem stafar af transtýretín mýlildi (ATTR-CM).

Hjá fólki með transtýretín mýlildi starfar prótein sem nefnist transtýretín (TTR) ekki eðlilega, sem veldur því að það brotnar upp og myndar trefjaklasa sem nefnast mýlildi. Þegar mýlildi myndast í hjartanu stífnar hjartavöðvinn og hjartað getur ekki lengur starfað eðlilega. BEYONTTRA eykur stöðugleika TTR sem getur komið í veg fyrir að það brotni upp og myndi mýlildi. Þetta hjálpar fólki þar sem transtýretín mýlildis hjartavöðvakvilli hefur haft áhrif á hjartað.

2. Áður en byrjað er að nota BEYONTTRA

Ekki má nota BEYONTTRA

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir acoramidis eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en BEYONTTRA er notað, einkum ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Hugsanlegt er að breytingar á blóðprufum fyrir nýrnastarfsemi komi fram eftir að meðferðin er hafin, en þessar breytingar ættu ekki að vera skaðlegar fyrir nýrun.

Börn og unglingar

BEYONTTRA er ekki notað fyrir börn og unglinga. Notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða BEYONTTRA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

BEYONTTRA gæti valdið breytingum á blóðprufum fyrir skjaldkirtil, en þessar breytingar ættu ekki að vera skaðlegar fyrir starfsemi skjaldkirtilsins.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað vegna þess að ekki er þekkt hvort BEYONTTRA geti skaðað ófædda barnið.

Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Við brjóstagjöf eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun BEYONTTRA hjá þunguðum konum.

Akstur og notkun véla

BEYONTTRA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á BEYONTTRA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er tvær filmuhúðaðar töflur (712 mg) til inntöku tvisvar á sólarhring. Heildarskammtur á sólarhring er 1.424 mg af acoramidis.

BEYONTTRA töflur á að gleypa heilar. Lyfið má taka með vatni, með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur af BEYONTTRA en mælt er fyrir um

Ekki á að taka fleiri töflur en lækinn hefur ráðlagt. Leitið til læknis ef talið er að of stór skammtur af lyfinu hafi verið tekinn.

Ef gleymist að taka BEYONTTRA

Ef gleymst hefur að taka töflurnar skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota BEYONTTRA

Ekki hætta að nota BEYONTTRA án þess að ræða fyrst við lækinn. Sjúkdómurinn gæti versnað ef hætt er að taka BEYONTTRA.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- sársaukafull bólga í liðum (þvagsýrugigt)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BEYONTTRA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BEYONTTRA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er acoramidis (sem hýdróklóríð). Hver tafla inniheldur acoramidishýdróklóríð sem jafngildir 356 mg af acoramidis.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi (E 460), natríumkroskarmellósi (E 468), vötnuð kísilkvoða (E 551), magnesíumsterat (E 470b), makrógól pólý(vínýlalkóhól), ágrædd samfjölíða (E 1209), talkúm (E 553b), titantvíoxíð (E 171), glýserýlmónókaprýlókapat af gerð I (E 471), pólý(vínýlalkóhól) (E 1203), svart járnóxið (E 172), própýlenglýkól (E 1520), hýprómellósi 2910 (E 464).
Sjá upplýsingar um natríum í kafla 2.

Lýsing á útliti BEYONTTRA og pakkningastærðir

BEYONTTRA 356 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru hvítar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 15 mm × 7,5 mm, með kennimerki fyrirtækisins BridgeBio ásamt „ACOR“ prentað með svörtu bleki á annarri hlið.

BEYONTTRA fæst í tvíhólfa þynnum úr PVC/PCTFE með álþynnuloki í pakkningum með 120 töflum.

Markaðsleyfishafi
BridgeBio Europe B.V.
Weerdestein 97
Amsterdam, 1083 GG
Holland

Framleiðandi
Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
Ennigerloh, 59320
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Magyarország
Bayer-Hungária Kft.
Tel.: +36 1 487 4100

Danmark
Bayer A/S
Tlf.: +45 45 23 50 00

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.