

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEYONTTRA 356 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra akoramidžio hidrochlorido, atitinkančio 356 mg akoramidžio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos, ovalios, maždaug 15 mm × 7,5 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodais dažais užrašyta „BEYONTTRA“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

BEYONTTRA skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems laukinio tipo arba pakitusio transtiretino amiloidoze su kardiomiopatija (angl. *transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy*, *ATTR-CM*).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis žinių apie pacientų, sergančių transtiretino amiloidine kardiomiopatija (*ATTR-CM*), gydymą.

Dozavimas

Rekomenduojama akoramidžio dozė yra 712 mg (dvi tabletės po 356 mg) gerti du kartus per parą, tai atitinka bendrą 1424 mg paros dozę.

Nėra veiksmingumo duomenų apie pacientus, kurie priskiriami IV klasei pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, *NYHA*) klasifikaciją (žr. 5.1 skyrių).

Praleista dozė

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę reikia išgerti nustatytu laiku, pagal grafiką.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (≥ 65 metų, žr. 5.2 skyrių) dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi akoramidžio klirensas per inkstus sudaro mažą dalį, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenys apie pacientus su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min) yra riboti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius) ir nėra duomenų apie dializuojamus pacientus. Taigi šioje populiacijoje akoramidis turi būti vartojamas atsargiai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Akoramidžio poveikis pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas, todėl šiai populiacijai jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Akoramidis nėra skirtas vaikų populiacijai laukinio tipo ar pakitusio transtiretino amiloidozės su kardiomiopatija gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti visas. BEYONTTRA galima vartoti užgeriant vandeniu, su maistu arba be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Akoramidžio tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta, todėl šiai populiacijai jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Duomenys apie pacientus su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min) yra riboti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius) ir nėra duomenų apie dializuojamus pacientus. Taigi šioje populiacijoje akoramidis turi būti vartojamas atsargiai.

Inkstų hemodinamikos kriterijai

Akoramidžiu gydomiems pacientams iš pradžių buvo būdingas apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (*aGFG*) sumažėjimas pirmąjį gydymo mėnesį ir atitinkamas išmatuotos kreatinino koncentracijos serume padidėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Šis *aGFG* ir kreatinino koncentracijos serume pokytis buvo neprogresuojantis, grįžtamas tiems pacientams, kurių gydymas buvo laikinai nutrauktas, nebuvo susijęs su inkstų pažeidimu ir atitiko poveikį inkstų hemodinamikai.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Akoramidžio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Nešiklių sistemos

Remiantis su sveikais suaugusiais savanoriais atliktu klinikiniu tyrimu, nesitikima, kad organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporter*, OAT) OAT-1 ir OAT-3 slopinimas sukeltų kliniškai reikšmingą vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką su OAT-1 ir OAT-3 substratais (pvz., su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, bumetanidu, furozemidu, lamivudinu, metotreksatu, oseltamiviru, tenofoviru, gancikloviru, adefoviru, cidofoviru, zidovudinu, zalcitabinu).

Remiantis tyrimu *in vitro*, nesitikima, kad, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, atsirastų vaistinių preparatų tarpusavio sąveika su kartu skiriamais krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratais.

Remiantis tyrimais *in vitro*, nesitikima, kad akoramidis sukeltų kokių nors kliniškai reikšmingų nuo uridino 5'-difosfoglikuronoziltransferazės (angl. *uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronosyl transferase*) arba nuo citochromo P450 priklausomų sąveikų. Vis dėlto, įrodyta, kad *in vitro* akoramidis veikia kaip CYP2C8 ir CYP2C9 inhibitorius. *In vivo* tyrimų atlikta nebuvo. Todėl CYP2C8 ir CYP2C9 substratų su siauru terapiniu indeksu kartu turėtų būti vartojama atsargiai.

Kitų vaistinių preparatų poveikis akoramidžiui

Diuretikai

Remiantis populiacijos farmakokinetine (FK) analize, pacientams kartu skiriami diuretikai neturi įtakos akoramidžio pusiausvyrinei koncentracijai plazmoje.

Krūties vėžio atsparumo baltymo inhibitoriai

Akoramidis yra BCRP substratas. Remiantis tyrimu *in vitro*, nesitikima kliniškai reikšmingos sąveikos su BCRP inhibitoriais.

Skrandžio rūgštingumą mažinančios medžiagos

Nebuvo atliktas specialus *in vivo* vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su skrandžio rūgštingumą mažinančiomis medžiagomis tyrimas. Taigi skrandžio rūgštingumą mažinančių medžiagų poveikis akoramidžio farmakokinetikai nežinomas. Nepaisant aiškaus nuo pH priklausomo akoramidžio tirpumo fiziologiniame pH intervale, sisteminės akoramidžio ekspozicijos ar farmakodinaminio žymens (TTR stabilizavimo) skirtumų tarp pacientų, vartojusių rūgštingumą mažinančias medžiagas, ir pacientų, nevartojusių rūgštingumą mažinančių medžiagų, III fazės tyrimuose nepastebėta.

Poveikis laboratoriniams tyrimams

Akoramidis gali mažinti laisvojo tiroksino koncentraciją serume nekeisdamas skydliaukę stimuliuojančio hormono (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) kiekio kraujyje. Nebuvo pastebėta atitinkamų klinikinių duomenų, kurie būtų būdingi skydliaukės funkcijos sutrikimui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie akoramidžio vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį vaisiaus vystymuisi, kai buvo skiriama dozė, kuri taip pat sukėlė toksinį poveikį patelėms (žr. 5.3 skyrių). Akoramidžio nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar akoramidžio ar jo metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti (žr. 5.3 skyrių). Akoramidis neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu skiriant didesnę už terapinę dozę vaisingumo sutrikimo nepastebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

BEYONTTRA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis klinikiniais tyrimais, šalutinės reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo viduriavimas (11,6 %) ir podagra (11,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Saugumo duomenys gauti atlikus pagrindinį III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą fiksuotos 30 mėnesių gydymo trukmės tyrimą, kurio metu 421 pacientui, kuriam buvo diagnozuota *ATTR-CM*, buvo skiriama po 712 mg akoramidžio (po dvi 356 mg tabletės) gerti du kartus per parą.

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas, naudojant standartinius apibrėžimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Toliau lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos gautos iš *ATTR-CM* sergančių tiriamųjų kaupiamųjų klinikinių duomenų.

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Podagra

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Dauguma viduriavimo ar podagros reiškinių buvo įvertinti kaip lengvi ir praėjo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinės perdozavimo atvejų patirties nėra.

Gydymas įtariamo perdozavimo atveju turėtų būti simptominis ir palaikomasis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – širdies terapija, kiti širdies vaistiniai preparatai, ATC kodas – C01EB25.

Veikimo mechanizmas

Amiloidinę transtiretino kardiomiopatiją sukelia transtiretino (*TTR*) tetramero disociacija į jo sudedamuosius monomerus. Jie netinkamai susilanksto ir agreguojasi oligomerinio amiloido pirmtakų, kurie kaupiasi širdyje, pavidalu, kur iš jų susidaro amiloido fibrilės.

Akoramidis yra specifinis *TTR* stabilizatorius. Akoramidis buvo sukurtas taip, kad imituotų nuo ligos apsaugantį genetinį pakitimą (T119M), suformuodamas vandenilines jungtis su gretimomis serino liekanomis abiejose tetramero tiroksino prisijungimo vietose. Dėl šios sąveikos padidėja tetramero stabilumas ir slopinama jo disociacija į monomerus, todėl sulėtėja amiloidogeninis procesas, kuris lemia *ATTR-CM*.

Farmakodinaminis poveikis

Vartojant akoramidžio, buvo nustatytas beveik visiškasis transtiretino stabilizavimas laukinio tipo ir visų tirtų amiloidogeniniuose pakitusiuose genotipuose, įskaitant labiausiai paplitusius V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) ir V122I (p.V142I) genotipus. Tyrimo *ATTRibute-CM* metu akoramidžiu (po 712 mg du kartus per parą) gydytiems pacientams (kuriems nustatyta laukinio tipo ir pakitęs *ATTR*) beveik visiškasis ($\geq 90\%$) *TTR* stabilizavimas buvo pastebėtas atliekant pirmąjį vertinimą po dozės vartojimo pradžios (28-ąją dieną) ir išliko iki 30-ojo mėnesio. Visi po tyrimo pradžios (nuo 28-osios dienos iki 30-ojo mėnesio) atlikti matavimai parodė, kad *TTR* lygis akoramidžio grupėje buvo didesnis, palyginti su placebo grupe (30-ąjį mėnesį vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo 9,1 mg/dl vartojant akoramidžio, palyginti su 1,3 mg/dl vartojant placebo).

Tyrimo *ATTRibute-CM* metu smegenų natriuretinio peptido N-terminalinio prohormono (angl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP*) padidėjimas 30-ąjį mėnesį parodė akoramidžio pranašumą ir buvo maždaug perpus mažesnis už padidėjimą, vartojant placebo. Taip pat nustatytas mažesnis troponino I padidėjimas, vartojant akoramidžio, nei vartojant placebo.

Tyrimo *ATTRibute-CM* metu akoramidžio grupės vidutinė kreatinino koncentracija serume (ir apskaičiuotasis GFG) tyrimo pradžioje buvo 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (aGFG: 60,9 ml/min/1,73 m²), o placebo grupės – 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (aGFG: 61,0 ml/min/1,73 m²). Vidutinis 28-ąją dieną akoramidžio grupėje nustatytas kreatinino koncentracijos serume (aGFG) pokytis nuo tyrimo pradžios (28-ąją dieną nustatytos kreatinino koncentracijos serume vertės: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, aGFG: 52,4 ml/min/1,73 m²) buvo didesnis nei placebo grupėje (28-ąją dieną nustatytos kreatinino koncentracijos serume vertės: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, aGFG: 60,0 ml/min/1,73 m²). Akoramidžio grupėje kreatinino koncentracija serume (aGFG) po 28-osios dienos išliko stabili likusią tyrimo dalį. Placebo grupėje nuo tyrimo pradžios iki 30-ojo mėnesio kreatinino koncentracija serume tolygiai didėjo ir atitinkamai tolygiai mažėjo aGFG. 30-ąjį mėnesį kreatinino koncentracija serume akoramidžio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (aGFG: 55,1 ml/min/1,73 m²) ir 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (aGFG: 57,2 ml/min/1,73 m²). Akoramidžiu gydytiems pacientams pasireiškęs kreatinino koncentracijos serume padidėjimas ir atitinkamas aGFG sumažėjimas, jeigu reikėjo laikinai nutraukti gydymą, pranyko.

Sveikiems suaugusiems savanoriams suvartojus didžiausią 1780 mg akoramidžio dozę, kuri buvo tirama kaip vienkartinė dozė, kliniškai reikšmingo poveikio širdies laidumui ar repoliarizacijai nebuvo (nebuvo pastebėtas nuo koncentracijos priklausantis poveikis QTc). Šie stebėjimai rodo, kad aritmijos rizika yra maža.

Klinikinis veiksmingumas

ATTRibute-CM buvo daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klininis tyrimas, kuriame dalyvavo 632 laukinio tipo ar pakitusia (paveldima arba „de novo“) *ATTR-CM* ir I–III klasės širdies nepakankamumu pagal NYHA klasifikaciją sergantys dalyviai, su esamais arba anksčiau pasireiškusiais širdies nepakankamumo simptomais. Dalyviai buvo atsitiktine tvarka, santykiu 2:1 suskirstyti į grupes ir 30 mėnesių du kartus per parą vartojo 712 mg akoramidžio (N = 421) arba atitinkamai placebo (N = 211). Gydomo grupių pacientai stratifikuoti pagal tai, ar jiems buvo nustatyta pakitusi *ATTR-CM* (*ATTRv-CM*) ar laukinio tipo *ATTR-CM* (*ATTRwt-CM*), ir pagal ligos sunkumą tyrimo pradžioje, t. y. *NT-proBNP* lygį ir aGFG apibrėžtą inkstų funkciją. Pacientai, kurių aGFG buvo < 15 ml/min/1,73 m², į tyrimą nebuvo įtraukti.

2 lentelė. Demografiniai pacientų duomenys ir charakteristikos tyrimo pradžioje (mNGP populiacija¹)

Charakteristika	Akoramidis N = 409	Placebas N = 202
Amžius metais		
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Lytis – skaičius (%)		
Vyrai	374 (91,4)	181 (89,6)
Moterys	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR genotipas ² – skaičius (%)		
<i>ATTRv</i>	39 (9,5)	20 (9,9)
<i>ATTRwt</i>	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA klasė – skaičius (%)		
I NYHA klasė	51 (12,5)	17 (8,4)
II NYHA klasė	288 (70,4)	156 (77,2)
III NYHA klasė	70 (17,1)	29 (14,4)
aGFG ² (ml/min/1,73 m ²) – skaičius (%)		
aGFG ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
aGFG < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
<i>NT-proBNP</i> ² (pg/ml) – skaičius (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3000	141 (34,5)	69 (34,2)
<i>ATTR</i> NAC stadija ³ – skaičius (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Anksčiau implantuotas nuolatinis širdies stimulatorius – skaičius (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Anksčiau pasireiškęs prieširdžių virpėjimas – skaičius (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Santrumpos: *ATTRv* = pakitusio transtiretino amiloidas; *ATTRwt* = laukinio tipo transtiretino amiloidas; NAC = Nacionalinis amiloidozės centras (angl. *National Amyloidosis Centre*, Londonas, JK); *NYHA* = Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*); aGFG = apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis; *NT-proBNP* = smegenų natriuretinio peptido N-terminalinis prohormonas (angl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*); TTR = transtiretinas.

¹ mNGP = modifikuota numatytų gydyti pacientų grupė (pradinio įvertinimo aGFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Stratifikacijos veiksniai.

³ I stadijos pagal NAC ($NT\text{-}proBNP \leq 3000$ pg/ml ir $aGFG \geq 45$ ml/min/1,73 m²), II stadijos pagal NAC ($NT\text{-}proBNP \leq 3000$ pg/ml ir $aGFG < 45$ ml/min/1,73 m² arba $NT\text{-}proBNP > 3000$ pg/ml ir $aGFG \geq 45$ ml/min/1,73 m²), III stadijos pagal NAC ($NT\text{-}proBNP > 3000$ pg/ml ir $aGFG < 45$ ml/min/1,73 m²).

Dalyviams buvo leista pradėti atviruoju būdu vartoti tafamidžio, jei po 12 mėnesių dalyvavimo tyrime jis buvo skiriamas kaip kartu vartojamas vaistinis preparatas. Tafamidžiu iš viso buvo gydyti 107 dalyviai, 61 (14,9 %) iš jų priklausė akoramidžio grupei, o 46 (22,8 %) – placebo grupei.

Pirminis tyrimo tikslas buvo nustatyti akoramidžio pranašumą, palyginti su placebo pagal hierarchinę vertinamąją baigtį, kuri apėmė mirtingumą dėl bet kokios priežasties (angl. *all cause mortality, ACM*) ir hospitalizaciją dėl kardiovaskulinių priežasčių (angl. *cardiovascular hospitalization, CVH*). Tarp antrinių tikslų buvo *ACM, CVH*, per 6 minutes nucinamo atstumo, Kanzaso miesto kardiomiopatijos klausimyno bendrosios suvestinės (angl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary, KCCQ OS*) bendrasis suminis balas (gyvenimo kokybės rodiklis), TTR kiekis serume ir *NT-proBNP*. Pagrindinė veiksmingumo analizė buvo atlikta su 611 modifikuotos numatytų gydyti pacientų (mNGP) populiacijos dalyvių, nekoreguojant pagal tai, ar jie atviruoju būdu buvo pradėti gydyti tafamidžiu.

Veiksmingumo analizė

Stratifikuotas Finkelšteino-Šionfeldo (*Finkelstein-Schoenfeld* [F-S]) testas buvo hierarchiškai taikomas *ACM* ir *CVH* per 30 mėnesių trukmės tyrimą. Taikant šį metodą, kiekvienas dalyvis buvo lyginamas poromis su kiekvienu kitu dalyviu, kiekviename etape. Taikant šį hierarchinį būdą kiekvienos poros dalyviai buvo pirmiausia lyginami pagal *ACM* ir tada pagal *CHV* tik tais atvejais, kai, atlikus palyginimą pagal *ACM*, buvo gautas lygus rezultatas. Atlikus šią analizę gautas rezultatas buvo statistiškai reikšmingas (3 lentelė).

Mirtingumas dėl bet kokios priežasties nustatytas 19,3 % akoramidžio ir 25,7 % placebo grupių dalyvių. Dauguma (79 %) mirčių įvyko dėl kardiovaskulinių (KV) priežasčių, o, vartojant akoramidžio, santykinė mirtingumo dėl kardiovaskulinių priežasčių rizika sumažėjo 30 %, palyginti su placebo. Buvo pranešta, kad 14,9 % ir 21,3 % atitinkamai akoramidžio ir placebo grupių dalyvių ištiko mirtis dėl KV priežasčių; rizikos santykis: 0,709 (95 % PI: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, Kokso proporcingų rizikų modelis).

Atlikus Kokso regresinę analizę buvo nustatyta, kad sudėtinė mirtingumo dėl bet kokios priežasties arba pirmosios hospitalizacijos dėl KV priežasčių rizika sumažėjo 35,5 % (rizikos santykis: 0,645 [95 % PI: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). Atsiskyrimas Kaplano-Mejerio kreivėse buvo pastebėtas 3-įjį mėnesį ir nuosekliai didėjo iki 30-ojo mėnesio (1 paveikslas).

Veiksmingumo rezultatai, nustatyti įvertinus mNGP populiacijos *ACM* ir *CVH* rodiklius, taip pat buvo pastebėti NGP populiacijoje (visi atsitiktine tvarka atrinkti tiriamieji, neatsižvelgiant į jų *aGFG* tyrimo pradžioje).

3 lentelė. ATTRibute-CM tyrimo veiksmingumo rezultatai, nustatyti 30-ąjį mėnesį atlikus mNGP populiacijos Finkelšteino-Šionfeldo analizę ir įvertinus mirtingumą dėl bet kokios priežasties ir hospitalizacijas dėl kardiovaskulinių priežasčių

Kriterijus	Akoramidis N = 409	Placebas N = 202
<i>ACM</i> ir kaupiamąjo <i>CVH</i> dažnio derinys Naudos tikimybių santykis (95 % PI) F-S ¹ p vertė	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Dalyvių, kurie 30-ąjį mėnesį ² buvo gyvi, skaičius (%)	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Dalyvių, kuriems prireikė <i>CVH</i> , skaičius (%)	109 (26,7 %)	86 (42,6 %)
Bendras <i>CVH</i> atvejų skaičius	182	170
<i>CVH</i> dažnis vienam dalyviui per metus (vidurkis) ³	0,29	0,55

Santykinis rizikos santykis ⁴	0,496
p vertė	p < 0,0001

Santrumpos: F-S = Finkelšteinas-Šionfeldas (*Finkelstein-Schoenfeld*); ACM = mirtingumas dėl bet kokios priežasties (angl. *all-cause mortality*); CVH = hospitalizacija dėl kardiovaskulinių priežasčių (angl. *cardiovascular hospitalization*); mNGP = modifikuota numatytų gydyti pacientų grupė; PI = pasikliautinis intervalas.

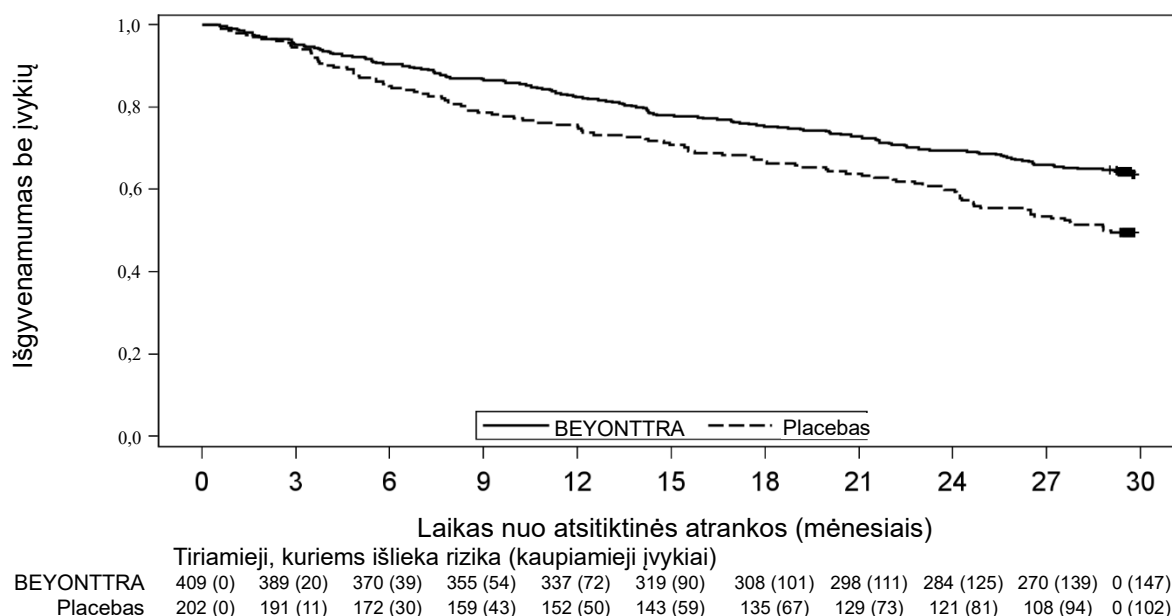
¹ Taikant F-S metodą buvo hierarchiškai lyginama kiekviena dalyvių pora kiekviename etape, pradedant nuo ACM. Jei porų rezultatas yra lygus pagal ACM, jie vertinami pagal CVH.

² Širdies persodinimas ir mechaninio prietaiso širdies veiklai palaikyti implantavimas laikomi artėjančios galutinės stadijos rodikliais, todėl tokie reiškiniai atliekant analizę buvo prilyginti mirčiai. Dėl to tokie dalyviai nebuvo įtraukti į dalyvių, kurie 30-ąjį mėnesį buvo gyvi, skaičių, net jeigu 30-ąjį mėnesį įvertinus gyvybės būklę tolesnio stebėjimo metu jie buvo gyvi. 30-ąjį mėnesį buvo žinoma visų dalyvių gyvybinė būklė.

³ CVH atvejų skaičius vienam dalyviui per metus apskaičiuojamas kaip (bendras užfiksuotų dalyvio CVH atvejų skaičius) / (tolesnio stebėjimo trukmė metais) ir apima klinikinės svarbos įvykius (KSI). KSI apibrėžiamas kaip < 24 valandų trunkantis lankymasis gydymo įstaigoje (pvz., skubiosios pagalbos skyriuje arba palatoje, skubiosios pagalbos klinikoje, dienos klinikoje) intraveninių diuretikų terapijai dekompensuotam širdies nepakankamumui suvaldyti.

⁴ Pagrįstas neigiamos binominės regresijos modeliu.

1 paveikslas. Laikas iki mirties dėl bet kokios priežasties arba iki pirmosios hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių



Per 6 minutes nueinamas atstumas (angl. 6-Minute Walk Distance, 6MWD) ir KCCQ

Gydymo akoramidžiu poveikis funkciniam pajėgumui ir sveikatos būklei buvo vertinamas atitinkamai naudojant 6MWD testą ir atitinkamai KCCQ bendrosios suvestinės (angl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary, KCCQ-OS*); sudarytos iš fizinių apribojimų, simptomų, socialinio apribojimo ir gyvenimo kokybės reikšmių), balą (4 lentelė). Gydymo poveikis, rodantis gydymo akoramidžiu pranašumą prieš placebo, pirmą kartą buvo pastebėtas įvertinus 6MWD ir KCCQ-OS atitinkamai 18-ąjį bei 3-ąjį mėnesiais ir išliko iki 30-ojo mėnesio.

4 lentelė. 6MWD ir KCCQ-OS balai

Vertinamosios baigtys*	Vidurkis tyrimo pradžioje (SN)	Pokyčio nuo tyrimo pradžios iki 30-ojo mėnesio MK vidurkis (SP)	Gydymo skirtumo, palyginti su placebo, MK	p vertė
------------------------	--------------------------------	---	---	---------

	Akoramidis N = 409	Placebas N = 202	Akoramidis N = 409	Placebas N = 202	vidurkis (96 % PI)	
6MWD (metrais)	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

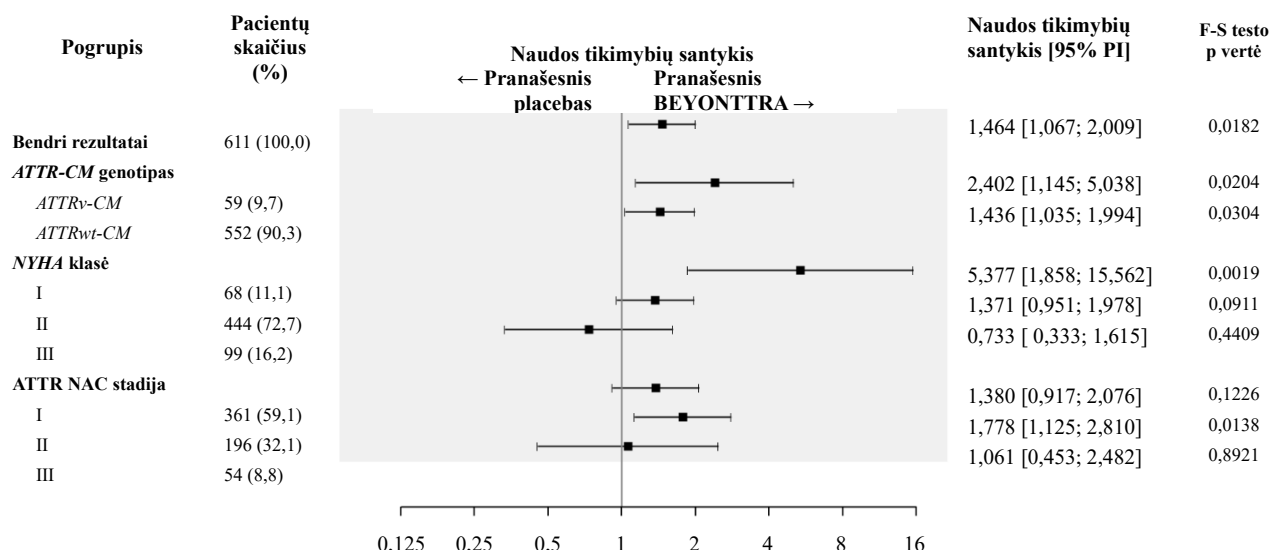
Santrumpos: 6MWD = per 6 minutes nueinamas atstumas (angl. 6-Minute Walk Distance); PI = pasikliautinas intervalas; KCCQ-OS = Kanzaso miesto kardiomiopatijos klausimyno bendroji suvestinė (angl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary) balas; MK = mažiausieji kvadratai; SD = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida.

* Didesnės vertės reiškia geresnę sveikatos būklę.

Pogrūpių analizė

ACM ir CVH rezultatai (papildyti naudos tikimybių santykiu), gauti atlikus F-S testą, nuolat rodė akoramidžio pranašumą prieš placebo visuose stratifikacijos kriterijų (laukinio tipo ar pakitimo), NYHA klasę ir ATTR Nacionalinio amiloidozės centro (angl. National Amyloidosis Centre, NAC) stadijos pogrūpiuose (2 paveikslas).

2 paveikslas. Hierarchinis mirtingumo dėl bet kokios priežasties ir hospitalizacijos dėl kardiovaskulinių priežasčių, Finkelšteino Šionfeldo testo ir naudos tikimybių santykio bendrų rezultatų derinys pagal pogrūpį (mNGP populiacija)¹



Santrumpos: ACM = mirtingumas dėl bet kokios priežasties (angl. all-cause mortality); ATTRwt-CM = laukinio tipo ATTR-CM; ATTRv-CM = pakitusi ATTR-CM; CVH = hospitalizacija dėl kardiovaskulinių priežasčių (angl. cardiovascular-related hospitalisation); F-S = Finkelšteinas-Šionfeldas (Finkelstein-Schoenfeld); NAC = Nacionalinis amiloidozės centras (angl. National Amyloidosis Centre, Londonas, JK); NYHA = Niujorko širdies asociacija (angl. New York Heart Association); I stadija pagal NAC ($NT\text{-}proBNP \leq 3000$ pg/ml ir $aGFG \geq 45$ ml/min/1,73 m²); II stadija ($NT\text{-}proBNP \leq 3000$ pg/ml ir $aGFG < 45$ ml/min/1,73 m² arba $NT\text{-}proBNP > 3000$ pg/ml ir $aGFG \geq 45$ ml/min/1,73 m²); III stadija ($NT\text{-}proBNP > 3000$ pg/ml ir $aGFG < 45$ ml/min/1,73 m²).

¹ Naudos tikimybių santykis – tai akoramidžiu gydytų dalyvių porų, patyrusių naudą, skaičius, padalytas iš placebo vartojusių dalyvių, patyrusių naudą, skaičiaus

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti BEYONTTRA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrūpiams duomenis ATTR-CM indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Skiriant vienkartinės (iki 1780 mg) arba kartotinės (iki 712 mg) dozes du kartus per parą, ekspozicijos parametrų (ploto po koncentracijos ir laiko kreivę, angl. *area under the concentration-time curve*, [AUC] ir didžiausios koncentracijos [C_{max}]) verčių didėjimas buvo mažesnis nei proporcingas dozei.

Išgertas akoramidis greitai absorbuojamas ir didžiausia nepakitusio akoramidžio koncentracija plazmoje paprastai susidaro per 1 valandą. Buvo pastebėta, kad akoramidžio koncentracija plazmoje padidėjo, kai dozė buvo padidinta nuo 44,5 mg vieną kartą per parą iki 712 mg vieną kartą per parą. Panašu, kad ekspozicija plazmoje pasiekė prisotinimo lygį, kai buvo skiriamos nuo 712 iki 1068 mg akoramidžio dozės. Skiriant po 712 mg du kartus per parą pusiausvyrinė apykaita pasiekama po 10 dienų. Skiriant kartotinės dozes akoramidžio kaupiasi nedaug (maždaug nuo 1,3 iki 1,6 karto).

Absoliutusias biologinis prieinamumas nėra žinomas; tačiau remiantis žmogaus APMI (absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo, išsiskyrimo) tyrimu, absorbuojama ne mažiau kaip 75-80 % per burną suvartotos vienkartinės 712 mg dozės.

Vartojamas maistas neturi įtakos bendram absorbuojamam akoramidžio kiekiui.

Pasiskirstymas

Vartojant 712 mg akoramidžio dozę du kartus per parą tariamasis pasiskirstymo tūris pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis yra 654 litrai. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia 96,4 % akoramidžio. Daugiausia akoramidžio prisijungia prie TTR.

Biotransformacija

Akoramidžio metabolizmas buvo nustatytas sveikiems suaugusiems savanoriams išgėrus vienkartinę [14 C]-akoramidžio dozę. Didžioji akoramidžio dalis metabolizuojama gliukuronizacijos būdu, o vyraujantis metabolitas yra akoramidis- β -D-gliukuronidas (akoramidis-AG) (7,6 % visos cirkuliuojančios radioaktyviosios medžiagos). Palyginti su akoramidžiu, akoramidžio-AG farmakologinis aktyvumas yra maždaug 3 kartus mažesnis, jis pasižymi maža kovalentinio prisijungimo geba ir reikšmingai neprisideda prie farmakologinio aktyvumo.

Eliminacija ir išsiskyrimas

Galutinis akoramidžio pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 27 valandos po vienkartinės dozės pavartojimo. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai tariamasis išgerto akoramidžio klirensas yra 15,6 l/val.

Sveikiems suaugusiems savanoriams per burną pavartojus vienkartinę [14 C]-akoramidžio dozę, maždaug 34 % dozės radioaktyviosios medžiagos buvo rasta išmatose (kur akoramidis buvo pagrindinis komponentas) ir maždaug 68 % – šlapime. Šlapime nepakitusios medžiagos pavidalu rasto akoramidžio dalis buvo < 10 %.

Ypatingos populiacijos

Nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų akoramidžio farmakokinetikos skirtumų, susijusių su amžiumi (18,0-89,3 metų), rase / etnine kilme (įskaitant japonus ir ne japonus), lytimi ar inkstų funkcijos sutrikimu (aGFG 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, sveikų tiriamųjų akoramidžio AUC nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 37 % didesnis nei pacientų populiacijos. Be to, palyginti su baltaodžiais tiriamaisiais, juodaodžių tiriamųjų AUC nusistovėjus pusiausvyrai buvo 23 % didesnis, o ne baltaodžių ir ne juodaodžių tiriamųjų – 38 % didesnis. Šis poveikis neviršija tarpindividinio

kintamumo intervalo ribų (VK = 38 %). Remiantis šiuo modeliu taip pat prognozuojama, kad kliniškai reikšmingų akoramidžio farmakokinetikos skirtumų dėl kūno svorio nebus su sąlyga, kad kūno svoris atitinka 50,9-133 kg intervalą.

Specifinio akoramidžio tyrimo su pacientais, kurių inkstų veikla sutrikusi, neatlikta, nes didžioji akoramidžio dalis pašalinama ne per inkstus. Vis dėlto, nors pagrindinis metabolitas (akoramidis-AG) kliniškai reikšmingo poveikio farmakologiniam aktyvumui nedaro tiriamoje populiacijoje, pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min) duomenys yra riboti ir nėra duomenų apie dializuojamus pacientus. Akoramidžio metabolito akoramidis-AG klirensą gali paveikti sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dėl kurio gali padidėti sisteminė akoramidis-AG ekspozicija. Nors manoma, kad šis galimas akoramidžio-AG ekspozicijos padidėjimas neturėtų kliniškai reikšmingo poveikio farmakologiniam aktyvumui, bet pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, akoramidžio reikia vartoti atsargiai.

Akoramidžio tyrimų su pacientais, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai (vaisingumui ir embriono bei vaisiaus vystymuisi) iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Akoramidžio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų duomenimis, žiurkių patelėms vaikingumo ir žindymo laikotarpiu skyrus 1000 mg/kg kūno svorio per parą dozes pastebėtas sumažėjęs jauniklių išgyvenamumas, sumažėjęs jauniklių kūno svoris ir mokymosi funkcijos sutrikimas. Skiriant šią dozę taip pat buvo pastebėtas sunkus toksinis poveikis patelei, įskaitant gaištamumą ir svorio kritimą organogenezės laikotarpiu. Toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no-observed-adverse-effect-level*, *NOAEL*) buvo nustatyta žiurkėms skiriant tiriamąją 350 mg/kg kūno svorio akoramidžio dozę per parą (AUC vertės buvo maždaug 21 kartą didesnės už ekspoziciją žmogui, vartojančiam klinikinę akoramidžio dozę).

Prasiskverbimo per placentą ir išskyrimo į pieną tyrimų su gyvūnais neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Skiepytasis makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimeras (E1209)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Glicerolio monokaprilokapratas (I tipo) (E471)
Polivinilo alkoholis (E1203)

Spaustuviniai dažai

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)
Hipromeliozė 2910 (E464)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės – termoformuotos dviejų ertmių PVC / PCTFE lizdinės plokštelės su aliuminio folijos danga.

Pakuočių dydžiai: 120 tablečių 6 lizdinėse plokštelėse, kurių kiekvienoje yra po 10 ertmių (po 2 tabletes vienoje ertmėje).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/24/1906/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. vasario 10 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Lizdinė plokštelė – plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEYONTTRA 356 mg plėvele dengtos tabletės
akoramidis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra akoramidžio hidrochlorido, atitinkančio 356 mg akoramidžio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Plėvele dengtą tabletę reikia nuryti visą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/24/1906/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

BEYONTTRA 356 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BEYONTTRA 356 mg plėvele dengtos tabletės
akoramidis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bayer AG (*Bayer logotipas*)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

BEYONTTRA 356 mg plėvele dengtos tabletės akoramidis

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra BEYONTTRA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant BEYONTTRA
3. Kaip vartoti BEYONTTRA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti BEYONTTRA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BEYONTTRA ir kam jis vartojamas

BEYONTTRA sudėtyje yra veikliosios medžiagos akoramidžio (hidrochlorido pavidalu).

Jis vartojamas suaugusiems, sergantiems kardiomiopatija (liga, veikiančia širdies raumenį), atsirandančia dėl transtiretino amiloidozės (*angl. transthyretin amyloidosis cardiomyopathy, ATTR-CM*), gydyti.

Asmenų, sergančių transtiretino amiloidoze, sutrikęs baltymo, vadinamo transtiretinu (TTR), veikimas, dėl to skaidomas TTR ir formuojasi skaidulų sankaupos, vadinamos amiloidais. Amiloidams susiformavus širdyje, sustandėja širdies raumuo ir sutrinka normali širdies veikla. BEYONTTRA stabilizuoja TTR ir taip gali apsaugoti nuo jo skaidymo ir amiloidų susiformavimo. Tai padeda asmenims, kurių širdis paveikta transtiretino amiloidozės kardiomiopatijos.

2. Kas žinotina prieš vartojant BEYONTTRA

BEYONTTRA vartoti draudžiama

Jeigu yra alergija akoramidžiui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti BEYONTTRA, ypač jeigu turite kepenų arba sunkių inkstų funkcijos problemų.

Pradedant gydymą, gali pakisti Jūsų inkstų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai, tačiau šie pokyčiai neturėtų būti kenksmingi Jūsų inkstams.

Vaikams ir paaugliams

BEYONTTRA vaikams ir paaugliams nėra skiriamas. Jo vartojimas šiai populiacijai neištirtas.

Kiti vaistai ir BEYONTTRA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vartojant BEYONTTRA, gali pakisti skydliaukės kraujo tyrimų rezultatai, tačiau šie pokyčiai neturėtų būti kenksmingi Jūsų skydliaukės funkcijai.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, nes nežinoma, ar BEYONTTRA gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną. Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Duomenų apie BEYONTTRA vartojimą nėštumo metu nėra.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

BEYONTTRA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

BEYONTTRA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti BEYONTTRA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra dvi plėvele dengtos tabletės (712 mg), vartojamos per burną du kartus per parą. Bendra paros dozė yra 1424 mg akoramidžio.

BEYONTTRA tabletes reikia nuryti visas. Galite vartoti jas užgerdami vandeniu, su maistu arba be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę BEYONTTRA dozę?

Negalima vartoti daugiau tablečių, nei nurodė gydytojas. Jei manote, kad pavartojote per didelę šio vaisto dozę, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti BEYONTTRA

Pamiršę išgerti tabletes, suvartokite jas tolesniu įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti BEYONTTRA

Nenustokite vartoti BEYONTTRA, nepasitarę su gydytoju. Nutraukus BEYONTTRA vartojimą Jūsų liga gali progresuoti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- skausmingas sąnarių uždegimas (podagra).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BEYONTTRA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

BEYONTTRA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra akoramidis (hidrochlorido pavidalu). Kiekvienoje tabletėje yra akoramidžio hidrochlorido, atitinkančio 356 mg akoramidžio.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska (E468), hidratuotas koloidinis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b), skiepytasis makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimeras (E1209), talkas (E553b), titano dioksidas (E171), glicerolio monokaprilokapratas (I tipo) (E471), polivinilo alkoholis (E1203), juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), hipromeliozė 2910 (E464).

Informaciją apie natrių žr. 2 skyriuje.

BEYONTTRA išvaizda ir kiekis pakuotėje

BEYONTTRA 356 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos ir ovalios, maždaug 15 mm ilgio × 7,5 mm pločio, kurių vienoje pusėje juodais dažais užrašyta „BEYONTTRA“.

BEYONTTRA tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 120 tablečių dviejų ertmių PVC / PCTFE lizdinėse plokštelėse su aliuminio folijos danga.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 2336868

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.