

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEYONTTRA 356 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur akoramidis hidrohlorīdu, kas atbilst 356 mg akoramidis (*acoramidisum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas, ovālas, aptuveni 15 mm × 7,5 mm apvalkotās tabletes ar melnu tintes uzrakstu “BEYONTTRA” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

BEYONTTRA ir indicēta savvaļas tipa vai variantā transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kardiomiopātiju (*Transthyretin amyloid cardiomyopathy* - ATTR-CM).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk ārstam, kuram ir zināšanas par pacientu ar transtiretīna amiloidozes kardiomiopātijas (ATTR-CM) ārstēšanu.

Devas

Ieteicamā akoramidis deva ir 712 mg (divas 356 mg tabletes) iekšķīgi divas reizes dienā, kas atbilst kopējai dienas devai 1 424 mg.

Ārstēšanu ieteicams uzsākt pēc iespējas ātrāk pēc ATTR-CM diagnozes noteikšanas. Klīniskie dati par pacientiem ar IV klases sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association*, NYHA) klasifikācijas ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

Nelietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas. Nākamā deva jālieto nākamajā plānotajā laikā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi, skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Nemot vērā akoramidis zemo nieru klīrensu, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir ierobežoti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un dati par pacientiem ar dialīzi nav pieejami. Tāpēc šajā populācijā akoramidis jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem akoramidis nav pētīts, tāpēc to nav ieteicams lietot šai populācijai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Akoramidis nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā “savvaļas tipa vai variantā tipa transtiretīna amiloidozes ar kardiomiopātiju” indikācijai.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes ir jānorij veselas. BEYONTTRA var lietot, uzdzerot ūdeni, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem akoramidis nav pētīts, tāpēc to nav ieteicams lietot šai populācijai (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir ierobežoti (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un dati par pacientiem ar dialīzi nav pieejami. Tādēļ šajā populācijā akoramidis jālieto piesardzīgi.

Nieru hemodinamiskie rādītāji

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar akoramidis, pirmajā ārstēšanas mēnesī tika novērota aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) samazināšanās un atbilstoša kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Šīs eGFR un kreatinīna izmaiņas serumā neprogresēja un bija atgriezeniskas pacientiem, kuru ārstēšana tika pārtraukta, un nebija saistītas ar nieru bojājumu atbilstoši nieru hemodinamiskajiem rādītājiem.

Informācija par palīgvielām

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Akoramidis ietekme uz citām zālēm

Transportsistēmas

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu ar veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, nav sagaidāms, ka organisko anjonu transportētāja (OAT)-1 un -3 inhibīcija izraisīs klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību ar OAT-1 un OAT-3 substrātiem (piemēram, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, bumetanīdu, furosemīdu, lamivudīnu, metotreksātu, oseltamivīru, tenofovīru, ganciklovīru, adefovīru, cidofovīru, zidovudīnu, zalcitabīnu).

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu, nav sagaidāma savstarpēja zāļu mijiedarbība ar vienlaicīgi lietotiem krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrātiem klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, maz ticams, ka akoramidis varētu izraisīt klīniski nozīmīgu no citohroma P450 atkarīgu un no uridīna 5'-difosfo (UDP)-glikuronoziltransferāzes atkarīgu mijiedarbību.

Citu zāļu ietekme uz akoramidī

Diurētiskie līdzekļi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, vienlaicīga diurētisko līdzekļu lietošana pacientiem neietekmē akoramidis līdzsvara koncentrāciju plazmā.

Krūts vēža rezistences proteīna inhibitori

Akoramidis ir BCRP substrāts. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu, nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar BCRP inhibitoriem.

Kuņģa skābi mazinoši līdzekļi

Īpaši pētījumi par zāļu-zāļu mijiedarbību *in vivo* ar kuņģa skābi samazinošiem līdzekļiem netika veikti. Tādējādi kuņģa skābi mazinošo līdzekļu ietekme uz akoramidis farmakokinētiku nav zināma. Neskatoties uz akoramidis izteikto no pH atkarīgo šķīdību fizioloģiskajā pH diapazonā, 3. fāzes pētījumā netika novērotas atšķirības akoramidis sistēmiskajā iedarbībā vai farmakodinamikas marķierī (TTR stabilizācija) pacientiem, kuri lietoja skābi mazinošus līdzekļus, un pacientiem, kuri nelietoja skābi mazinošus līdzekļus.

Ietekme uz laboratorijas izmeklējumu

Akoramidis var samazināt brīvā tiroksīna koncentrāciju serumā, neizraisot vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) izmaiņas. Nav novērotas vairogdziedzera disfunkcijai raksturīgas atbilstošas klīniskas atrades,

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par akoramidis lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ontogēnēzes toksicitāti, lietojot devu, kas izraisīja toksicitāti arī mātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Akoramidis nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai akoramidis vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Akoramidis nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Neklīniskajos pētījumos lietojot devas, kas pārsniedz terapeitiskās, fertilitātes traucējumi nav novēroti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

BEYONTTRA neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu, visbiežāk ziņotās blakusparādības bija caureja (11,6%) un podagra (11,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma dati atspoguļo 421 dalībnieka ar ATTR-CM pakļaušanu 712 mg akoramidis (divas 356 mg tabletes) iedarbībai, to iekšķīgi lietojot divas reizes dienā pivotālā 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 30 mēnešu fiksētu ārstēšanas ilgumu pacientiem, kuriem diagnosticēta ATTR-CM.

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK) un sastopamības biežumu, izmantojot standarta klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības iegūtas no kumulatīviem klīniskajiem datiem dalībniekiem, kuriem diagnosticēta ATTR-CM.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Podagra

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Lielākā daļa caurejas un podagras gadījumu tika klasificēti kā viegli, un tie izzuda.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav klīniskas pieredzes par pārdozēšanu.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi. Anatomiski terapeitiski ķīmiskās (ATĶ) klasifikācijas kods: C01EB25.

Darbības mehānisms

Transtiretīna amiloīdo kardiomiopātiju ierosina transtiretīna (TTR) tetramēra disociācija to veidošajos monomēros. Tie nepareizi salokās un uzkrājas kā amiloīda prekursoru oligomēri, kas nogulsņējas sirdī, kur tie veido amiloīda fibrillas.

Akoramidis ir specifisks TTR stabilizators. Akoramidis tika izstrādāts, lai atdarinātu slimību uzturošo ģenētisko variantu (T119M), veidojot ūdeņraža saites ar blakus esošajām serīna atliekām abās tetramēra tiroksīna saistīšanās vietās. Šī mijiedarbība uzlabo tetramēra stabilitāti, inhibējot tā disociāciju monomēros, tādējādi palēninot amiloidogēno procesu, kura rezultātā rodas ATTR-CM.

Farmakodinamiskā iedarbība

Gandrīz pilnīga transtiretīna stabilizācija ar akoramidis tika novērota savvaļas tipa un visos pārbaudītajos amiloidogēnajos mutācijas saturošajos genotipos, ieskaitot visizplatītākos V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) un V122I (p.V142I). ATTRibute-CM pētījumā pacientiem (savvaļas tipa un varianta ATTR), kuri tika ārstēti ar akoramidis (712 mg divas reizes dienā), gandrīz pilnīga ($\geq 90\%$) TTR stabilizācija tika novērota pirmajā novērtējumā pēc pirmās devas ievadīšanas (28. dienā) un turpinājās līdz 30. mēnesim. Visos pēc sākumstāvokļa veiktajos mērījumos (no 28. dienas līdz 30. mēnesim) TTR līmenis bija augstāks akoramidis grupā, salīdzinot ar placebo (30. mēnesī vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 9,1 mg/dl, lietojot akoramidis, un 1,3 mg/dl, lietojot placebo).

ATTRibute-CM pētījumā N-terminālā B tipa smadzeņu nātrijurētiskā propeptīda (NT-proBNP) pieaugums 30. mēnesī liecināja par akoramidis priekšrocībām un bija aptuveni uz pusi mazāks, salīdzinot ar placebo. Lietojot akoramidis, tika novērots arī mazāks troponīna I pieaugums, salīdzinot ar placebo.

ATTRibute-CM pētījumā vidējais kreatinīna līmenis serumā (un aprēķinātais GFĀ) sākumstāvoklī bija 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFĀ: 60,9 ml/min/1,73 m²) akoramidis grupā un 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFĀ: 61,0 ml/min/1,73 m²) placebo grupā. 28. dienā kreatinīna vidējā līmeņa serumā (eGFĀ) izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli (novērotās vērtības 28. dienā - kreatinīna līmenis serumā: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFĀ: 52,4 ml/min/1,73 m²), bija lielākas akoramidis grupā, salīdzinot ar placebo grupu (novērotās vērtības 28. dienā - kreatinīns serumā: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFĀ: 60,0 ml/min/1,73 m²). Pēc 28. dienas kreatinīna līmenis serumā (eGFĀ) akoramidis grupā saglabājās stabils atlikušajā pētījuma daļā. Placebo grupā, sākot no sākumstāvokļa līdz 30. mēnesim, novēroja progresējošu kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā un atbilstošu progresējošu eGFĀ samazināšanos. 30. mēnesī kreatinīns serumā akoramidis un placebo grupā bija attiecīgi 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFĀ: 55,1 ml/min/1,73 m²) un 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFĀ: 57,2 ml/min/1,73 m²). Novērotais kreatinīna līmeņa pieaugums serumā un atbilstošais eGFĀ samazinājums, kas novērots ar akoramidis ārstētiem pacientiem, bija atgriezenisks terapijas pārtraukšanas gadījumā.

Maksimālajai akoramidis devai 1 780 mg, kas tika pētīta kā vienreizēja deva veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sirds vadīšanu vai repolarizāciju (koncentrācijas-QTc efekts netika novērots). Šie novērojumi norāda uz zemu aritmijas rašanās risku.

Klīniskā efektivitāte

ATTRibute-CM bija daudzcentru, starptautisks, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā piedalījās 632 dalībnieki ar savvaļas tipa vai varianta tipa (iedzimtu vai pirmo reizi konstatētu (*de novo*)) ATTR-CM un I-III klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas ar esošiem vai iepriekš bijušiem sirds mazspējas simptomiem. Dalībnieki tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu 712 mg akoramidis (n = 421) vai atbilstošu placebo (n = 211) divas reizes dienā 30 mēnešus. Terapijas piešķiršana tika stratificēta pēc tā, vai dalībniekiem bija varianta tipa ATTR-CM (ATTRv-CM) vai savvaļas tipa ATTR-CM (ATTRwtCM), un sākotnējās slimības smaguma pakāpes, t. i., NT-proBNP līmeņa un nieru darbības, to nosakot pēc eGFĀ. Pacienti ar eGFĀ < 15 ml/min/1,73 m² tika izslēgti no dalības pētījumā.

2. tabula. Demogrāfiskie dati un sākotnējie raksturlielumi (mITT populācija¹)

Raksturlielums	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Vecums – gadi		
Vidējais (standartnovirze)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Dzimums – skaits (%)		
Vīrietis	374 (91,4)	181 (89,6)
Sieviete	35 (8,6)	21 (10,4)
TTR genotips ² – skaits (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA klase – skaits (%)		
NYHA I klase	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA II klase	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA III klase	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFĀ ² (ml/min/1,73 m ²) – skaits (%)		
eGFĀ ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFĀ < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) – skaits (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3000	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC stadija ³ – skaits (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Pastāvīgais elektrokardiostimulators anamnēzē – skaits (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Priekškambaru mirdzēšana anamnēzē – skaits (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Saīsinājumi. ATTRv = varianta tipa transtiretīna amiloīds, ATTRwt = savvaļas tipa transtiretīna amiloīds, NAC = Nacionālais amiloidozes centrs (Londona, Apvienotā Karaliste), NYHA = Ņujorkas Sirds asociācija, eGFR = aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums, NT-proBNP = N-terminālais B tipa smadzeņu nātrijurētiskais propeptīds, TTR = transtiretīns

¹ mITT = modificēts nodoms ārstēt (sākmstāvokļa eGFĀ ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Stratifikācijas faktori.

³ NAC I stadija (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml un eGFĀ ≥ 45 ml/min/1,73 m²), II stadija (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml un eGFĀ < 45 ml/min/1,73 m² vai NT-proBNP > 3000 pg/ml un eGFĀ ≥ 45 ml/min/1,73 m²), III stadija (NT-proBNP > 3000 pg/ml un eGFĀ < 45 ml/min/1,73 m²).

Dalībniekiem bija atļauts uzsākt tafamidis atvērta tipa lietošanu, ja tas tika nozīmēts kā vienlaikus lietotas zāles pēc 12 pētījuma mēnešiem. Kopumā 107 dalībnieki saņēma tafamidis, no tiem 61 (14,9%) akoramidis grupā un 46 (22,8%) placebo grupā.

Pētījuma primārais mērķis bija noteikt akoramidis priekšrocības, salīdzinot ar placebo, hierarhiskam mērķa kritērijam, kas ietvēra visu cēloņu mirstību (*all-cause mortality*, ACM) un ar kardiovaskulāro sistēmu saistītās hospitalizācijas (*cardiovascular-related hospitalisation*, CVH) kumulatīvo biežumu. Sekundārie mērķi ietvēra ACM, CVH, 6 minūšu pastaigas attāluma novērtēšanu, Kanzassitijas kardiomiopātijas anketas (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ) kopējo punktu skaitu (dzīves kvalitātes novērtēšanai), kā arī TTR un NT-proBNP līmeni serumā. Galvenās efektivitātes analīzes tika veiktas 611 dalībniekam modificētajā ārstēšanai paredzēto pacientu (mITT) populācijā, neveicot korekciju attiecībā pret atklāto tafamidis lietošanas uzsākšanu.

Efektivitātes analīze

Efektivitātes analīzē stratificētajā Finkelšteina-Šēnfelda (F-S) testā hierarhiski tika izmantota ACM un CVH 30 mēnešu pētījuma laikā. Metode salīdzināja katru dalībnieku ar katru citu dalībnieku katrā slānī pa pāriem. Šajā hierarhiskajā pieejā dalībnieki katrā pāri vispirms tiek salīdzināti attiecībā uz ACM, tad CVH un tikai tādā gadījumā, ja ACM salīdzinājuma rezultāts bija neizšķirts. Šīs analīzes rezultāts bija statistiski nozīmīgs (3. tabula).

Par visu cēloņu mirstību tika ziņots 19,3% un 25,7% dalībnieku attiecīgi akoramidis un placebo grupā. Lielākā daļa (79%) nāves gadījumu bija saistīti ar sirds un asinsvadu sistēmu (KV); akoramidis grupā tika pierādīta ar KV sistēmu saistītas mirstības relatīvā riska samazināšanās par 30%, salīdzinot ar placebo grupu. Ar KV sistēmu saistīta mirstība tika ziņota attiecīgi 14,9% un 21,3% dalībnieku akoramidis un placebo grupās; riska attiecība: 0,709 (95% TI: 0,476, 1,054, $p = 0,0889$, Cox proporcionālās bīstamības modelis).

Cox regresijas analīze norādīja uz ACM vai pirmās KV hospitalizācijas salikta riska samazināšanos par 35,5% (risku attiecība: 0,645 [95% TI: 0,500, 0,832; $p = 0,0008$]). Kaplāna-Meijera līkņu nošķiršanās tika novērota 3. mēnesī, un tās vienmērīgi novirzījās līdz 30. mēnesim (1. attēls).

ACM un CVH efektivitātes rezultāti, kas tika pierādīti mITT populācijā, tika novēroti arī ITT populācijā (visas randomizētās pētāmās personas neatkarīgi no sākotnējā eGĀ).

3. tabula. Efektivitātes rezultāti Finkelšteina-Šēnfelda analīzē — visu cēloņu mirstība un ar kardiovaskulāro sistēmu saistītā hospitalizācija 30. mēnesī ATTRIBUTE-CM pētījumā (mITT populācijā)

Parametrs	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
ACM un CVH kumulatīvā biežuma kombinācija Uzvaru-zaudējumu attiecība (95% TI) F-S ¹ p vērtība	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Dzīvo dalībnieku skaits (%) 30. mēnesī ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Dalībnieku skaits (%) ar CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Kopējais CVH notikumu skaits	182	170
CVH biežums gadā vienam dalībniekam (vidēji) ³	0,29	0,55
Relatīvā riska attiecība ⁴ p vērtība	0,496 $p < 0,0001$	

Saīsinājumi. F-S = Finkelšteins-Šēnfelds; ACM = visu cēloņu mirstība; CVH = ar sirds un asinsvadu sistēmu saistītā hospitalizācija; mITT = modificēts nolūks ārstēt; TI = ticamības intervāls

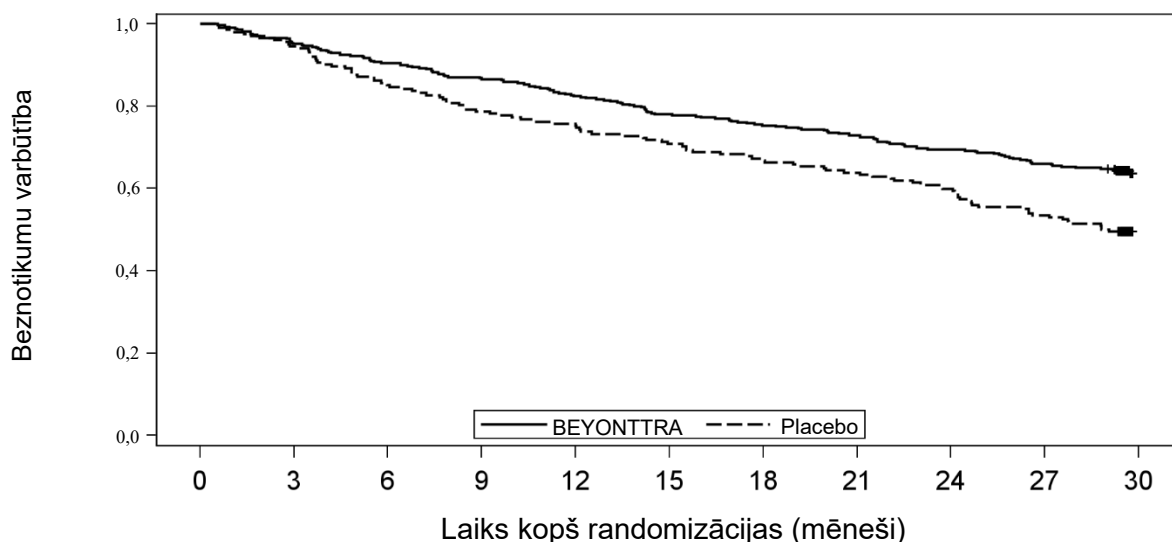
¹ F-S metode hierarhiskā veidā salīdzina katru dalībnieku pāri katrā slānī, sākot ar ACM. Ja pāra ACM rezultāts ir neizšķirts, pēc tam pārim tiek novērtēts CVH.

² Sirds transplantācija un sirds mehāniskās palīgierīces implantācija tiek uzskatīta par beigu stadijas tuvošanās indikatoriem. Tādējādi šie notikumi analīzē tiek uzskatīti par līdzvērtīgiem dalībnieka nāvei. Tāpēc šādi dalībnieki netiek iekļauti "starp dzīvajiem dalībniekiem 30. mēnesī" pat tad, ja šādi dalībnieki ir dzīvi,

pamatojoties uz 30 mēnešu dzīvības stāvokļa apsekošanas novērtējumu. Dzīvības stāvoklis 30. mēnesī bija zināms visiem dalībniekiem.

- ³ CVH gadā katram dalībniekam tiek aprēķināts kā (dalībnieka kopējais novēroto CVH skaits) / apsekošanas ilgums gados) un ietver klīniski nozīmīgus notikumus (EOCI). EOCI definē kā medicīniska rakstura vizītes (piemēram, neatliekamās palīdzības nodaļā/palātā, neatliekamās palīdzības klīnikā, dienas stacionārā), kas ilgst < 24 stundas intravenozai diurētiskai terapijai, lai ārstētu dekompensētu sirds mazspēju.
- ⁴ No negatīvas binominālās regresijas modeļa.

1. attēls. Laiks līdz visu cēloņu mirstībai vai pirmajai ar sirds un asinsvadu sistēmu saistītajai hospitalizācijai



	Riskam pakļauto personu skaits (kumulatīvie notikumi)										
BEYONTTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

6 minūšu pastaigas attālums (6MWD) un KCCQ

Akoramidis terapijas ietekme uz funkcionālajām spējām un veselības stāvokli tika novērtēta attiecīgi ar 6MWD un KCCQ kopējo punktu skaitu (KCCQOS); tas sastāv no fiziskajiem ierobežojumiem, simptomiem, sociālajiem ierobežojumiem un dzīves kvalitātes jomām (4. tabula). Labvēlīgs akoramidis terapijas efekts uz 6MWD un KCCQ-OS pirmo reizi tika novērots attiecīgi 18. mēnesī un 3. mēnesī, un tas saglabājās līdz 30. mēnesim.

4. tabula. 6MWD un KCCQ-OS rādītāji

Mērķa kritērijs*	Sākmstāvokļa vidējais (SN)		Izmaiņas no sākmstāvokļa līdz 30. mēnesim, LS vidējais rādītājs (SE)		Ārstēšanas atšķirība no placebo LS vidējā (96% TI)	p vērtība
	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (metri)	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

Saīsinājumi: 6MWD = 6 minūšu pastaigas attālums; TI = ticamības intervāls; KCCQ-OS = Kansasitijas kardiomiopātijas anketas vispārējā kopsavilkuma punktu skaits, LS = mazākie kvadrāti,

SD = standartnovirze,

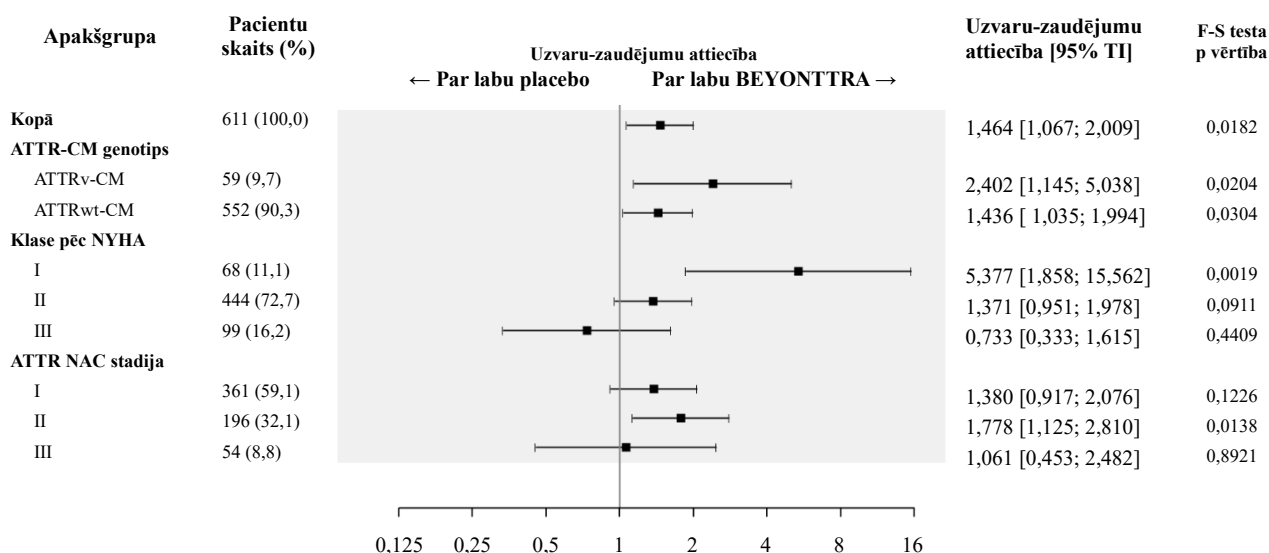
SE = standarta kļūda

* Augstākas vērtības norāda uz labāku veselības stāvokli.

Apakšgrupu analīze

ACM un CVH (ko papildina uzvaru-zaudējumu attiecība) piemērotā F-S testa rezultāti stratifikācijas parametru (savvaļas tips vai mutācijas saturošs), NYHA klases un ATTR Nacionālā amiloidozes centra (*National Amyloidosis Centre, NAC*) stadijas apakšgrupās konsekventi deva priekšroku akoramidis salīdzinājumā ar placebo (2. attēls).

2. attēls. Visu cēloņu mirstības un ar CV saistītās hospitalizācijas hierarhiskā kombinācija, Finkelšteina-Šēnfelda un uzvaru-zaudējumu attiecības rezultāti kopumā un pa apakšgrupām (mITT populācija)¹



Saīsinājumi. ACM = visu cēloņu mirstība; ATTRwt-CM = savvaļas tipa ATTR-CM; ATTRv-CM = varianta tipa ATTR-CM; CVH = ar sirds un asinsvadu sistēmu saistīta hospitalizācija;

F-S = Finkelšteins-Šēnfelds; NAC = Nacionālais amiloidozes centrs (Londona, Apvienotā Karaliste);

NYHA = Ņujorkas Sirds asociācija; NAC I stadija (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml un eGFĀ ≥ 45 ml/min/1,73 m²), II stadija (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml un eGFĀ < 45 ml/min/1,73 m² vai NT proBNP > 3 000 pg/ml un eGFĀ ≥ 45 ml/min/1,73 m²), III stadija (NT-proBNP > 3000 pg/ml un eGFĀ < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ Uzvaru un zaudējumu attiecība ir ar akoramidis ārstēto dalībnieku pāru “uzvaru” skaits, kas dalīts ar placebo ārstēto dalībnieku pāru “uzvaru” skaitu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus BEYONTTRA visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ATTR-CM gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Iedarbības parametru (laukuma zem koncentrācijas-laika līknes [AUC] un maksimālās koncentrācijas [C_{max}]) pieaugums bija mazāks nekā proporcionāls devai, lietojot vienu (līdz 1 780 mg) vai vairākkārtēju (līdz 712 mg) devu divas reizes dienā.

Pēc iekšķīgas lietošanas akoramidis ātri uzsūcas, un neizmainīta akoramidis maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 1 stundas laikā. Pie akoramidis devām no 44,5 mg vienu reizi dienā līdz 712 mg vienu reizi dienā novēroja koncentrācijas paaugstināšanos plazmā. Šķita, ka līmenis plazmā piesātinājās, lietojot akoramidis devas no 712 mg līdz 1 068 mg. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts, 10 dienas lietojot 712 mg divas reizes dienā, un atkārtotas devas izraisa nelielu (aptuveni 1,3 līdz 1,6 reizes) akoramidis uzkrāšanos.

Absolūtā biopieejamība nav zināma; tomēr vismaz 75–80% iekšķīgi lietotas vienreizējas 712 mg devas tiek absorbētas, pamatojoties uz ADME (absorbcijas, izplatīšanās, metabolisma, ekskrēcijas) pētījumu cilvēkam.

Kopējo akoramidis absorbcijas apjomu neietekmē uztura uzņemšana.

Izkliede

Šķietamais līdzsvara izklijes tilpums, lietojot 712 mg akoramidis divas reizes dienā, ir 654 litri. *In vitro* akoramidis saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir 96,4%. Akoramidis galvenokārt saistās ar TTR.

Biotransformācija

Akoramidis metabolismu raksturoja pēc vienreizējas iekšķīgas [^{14}C] akoramidis devas ievadīšanas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem. Akoramidis metabolizējas galvenokārt glikuronidācijas ceļā, un dominējošais metabolīts ir akoramidis- β -D-glikuronīds (akoramidis-AG) (7,6% no kopējās cirkulējošās radioaktivitātes). Akoramidis-AG ir aptuveni 3 reizes farmakoloģiski mazāk aktīvs nekā akoramidis, tam ir zems kovalentās saistīšanās potenciāls un tas būtiski neveicina farmakoloģisko aktivitāti.

Eliminācija un izdalīšanās

Akoramidis terminālais eliminācijas pusperiods pēc vienas devas lietošanas ir aptuveni 27 stundas. Līdzsvara stāvoklī šķietamais perorālais akoramidis klīrenss ir 15,6 l/h.

Pēc vienreizējas perorālas [^{14}C]-akoramidis devas ievadīšanas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem aptuveni 34% no devas radioaktivitātes tika konstatēti fēcēs (galvenā sastāvdaļa ir akoramidis) un aptuveni 68% tika izvadīti ar urīnu. Neizmainīta akoramidis procentuālais daudzums urīnā bija < 10%.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas akoramidis farmakokinētikas atšķirības, pamatojoties uz vecumu (18,0–89,3 gadi), rasi/etnisko piederību (ieskaitot japāņus un tos, kuri nav japāņi), dzimumu vai nieru darbības traucējumiem (eGFĀ 25,4–157 ml/min/1,73 m²).

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu, akoramidis līdzsvara stāvokļa AUC veselām pētāmām personām bija par 37% augstāks nekā pacientu populācijā. Turklāt, salīdzinot ar baltās rases pētāmām personām, līdzsvara stāvokļa AUC bija par 23% augstāks melnādainajām pētāmām personām un par 38% augstāks pētāmām personām, kas nav baltās rases un melnādainie. Šī ietekme ir starpindivīdu mainīguma diapazonā (CV = 38%). Modelis arī paredzēja, ka ķermeņa masas dēļ nav klīniski nozīmīgu akoramidis farmakokinētikas atšķirību ķermeņa masas robežās no 50,9 līdz 133 kg.

Īpašs nieru darbības traucējumu pētījums netika veikts, jo akoramidis netiek būtiski izvadīts caur nierēm un galvenajam metabolītam (akoramidis AG) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz farmakoloģisko aktivitāti. Populācijas farmakokinētikas modelis paredzēja, ka nieru darbība neietekmē akoramidis koncentrāciju plazmā līdzsvara stāvoklī.

Akoramidis nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, attīstību un reproduktīvo toksicitāti (fertilitāti un embrija/augļa attīstību) neatklāja īpašu risku cilvēkiem.

Žurku prenatalās un postnatalās attīstības pētījumā ar akoramīdis tika novērota samazināta mazuļu izdzīvošana, samazināta mazuļu masa un mācīšanās traucējumi pēc akoramīdis devas 1 000 mg/kg/dienā ievadīšanas mātei grūsnības un laktācijas laikā. Lietojot šo devu, novēroja arī smagu toksicitāti mātei, ieskaitot mirstību un ķermeņa masas zudumu organoģenēzes periodā. Prenatalās un postnatalās attīstības toksicitātes pētījumā žurkām tika noteikts nenovērotās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (NOAEL), lietojot pārbaudīto akoramīdis devu 350 mg/kg/dienā (AUC vērtības bija aptuveni 21 reizi lielākas par iedarbību cilvēkam, lietojot akoramīdis klīnisko devu).

Placentas pārneses un piena ekskrēcijas pētījumi ar dzīvniekiem netika veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E 468)
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds (E 551)
Magnija stearāts (E 470b)

Plēves apvalks

Makrogola poli(vinilspirta) piepotēts kopolimērs (E 1209)
Talks (E 553b)
Titāna dioksīds (E 171)
I tipa glicerīna monokaprīlkaprāts (E 471)
Polivinilspirts (E 1203)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E 172)
Propilēnglikols (E 1520)
Hipromeloze 2910 (E 464)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakojumi — termoformēti PVH / PHTFE dubultie dobumu blisteri ar alumīnija folijas pārklājumu

Iepakojuma lielumi: 120 tabletes 6 blistera plāksnītēs, katra ar 10 iedobumiem (2 tabletes katrā iedobumā)

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/24/1906/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 10. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

Blisteriepakojums — apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEYONTTRA 356 mg apvalkotās tabletes
acoramidisum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur akoramidis hidrohlorīdu, kas atbilst 356 mg akoramidis.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Apvalkotā tablete jānorij vesela.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1906/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

BEYONTTRA 356 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM

BLISTERA FOLIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEYONTTRA 356 mg apvalkotās tabletes
acoramidisum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bayer AG (*Bayer logotips*)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

BEYONTTRA 356 mg apvalkotās tabletes *acoramidisum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir BEYONTTRA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BEYONTTRA lietošanas
3. Kā lietot BEYONTTRA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BEYONTTRA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BEYONTTRA un kādam nolūkam to lieto

BEYONTTRA satur aktīvo vielu akoramidis (hidrohlorīda veidā).

To lieto, lai ārstētu pieaugušos ar kardiomiopātiju (slimību, kas skar sirds muskuli), ko izraisa transtiretīna amiloidoze (ATTR-CM).

Cilvēkiem ar transtiretīna amiloidozi proteīns, ko sauc par transtiretīnu (TTR), nedarbojas pareizi – tas izraisa sadalīšanos un šķiedru klasteru veidošanos, ko sauc par amiloīdiem. Ja amiloīdi izveidojas sirdī, sirds muskulis paliek neelastīgs un sirds vairs nevar normāli darboties. BEYONTTRA stabilizē TTR, kas var novērst tā sadalīšanos un amiloīdu veidošanos. Tas palīdz cilvēkiem, kuru sirdi ir skārusi transtiretīna amiloidoze ar kardiomiopātiju.

2. Kas Jums jāzina pirms BEYONTTRA lietošanas

Nelietojiet BEYONTTRA šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret akoramidis vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms BEYONTTRA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, īpaši, ja Jums ir aknu vai smagi nieru darbības traucējumi.

Uzsākot ārstēšanu, Jums var būt izmaiņas asins analīzēs, kas atspoguļo nieru darbību, taču šīm izmaiņām nevajadzētu nevēlami ietekmēt Jūsu nieres.

Bērni un pusaudži

BEYONTTRA nelieto bērniem un pusaudžiem. Tā lietošana šajā populācijā nav pētīta.

Citas zāles un BEYONTTRA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

BEYONTTRA var izraisīt izmaiņas asins analīzēs, kas atspoguļo vairogdziedzera darbību, taču šīm izmaiņām nevajadzētu nevēlami ietekmēt Jūsu vairogdziedzera funkciju.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo nav zināms, vai BEYONTTRA var kaitēt nedzimušam bērnam.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav datu par BEYONTTRA lietošanu grūtniecēm.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

BEYONTTRA neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot BEYONTTRA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ieteicamā deva ir divas apvalkotās tabletes (712 mg) iekšķīgi divas reizes dienā. Kopējā dienas deva ir 1 424 mg akoramidis.

BEYONTTRA tabletes jānorij veselas. Jūs varat tās lietot, uzdzerot ūdeni, vai kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ja esat lietojis BEYONTTRA vairāk nekā noteikts

Nelietojiet vairāk tablešu, nekā ārsts Jums teicis. Sazinieties ar ārstu, ja domājat, ka esat lietojis pārāk daudz šo zāļu.

Ja esat aizmirsis lietot BEYONTTRA

Ja esat aizmirsis lietot tabletes, lietojiet tās nākamajā ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot BEYONTTRA

Nepārtrauciet BEYONTTRA lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Jūsu slimība var progresēt, ja pārtrauksiet lietot BEYONTTRA.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības ir:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja;
- sāpīgs locītavu iekaisums (podagra).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BEYONTTRA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko BEYONTTRA satur

- Aktīvā viela ir akoramidis (hidrohlorīda veidā). Katra tablete satur akoramidis hidrohlorīdu, kas atbilst 356 mg akoramidis.
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze (E 460), kroskarmelozes nātrija sāls (E 468), koloidāls hidratēts silīcija dioksīds (E 551), magnija stearāts (E 470b), makrogola poli(vinilspirta) piepotēts kopolimērs (E 1209), talka (E 553b), titāna dioksīds (E 171), I tipa glicerīna monokaprīlkaprāts (E 471), polivinilspirts (E 1203), melnais dzelzs oksīds (E 172), propilēnglikols (E 1520), hipromeloze 2910 (E 464).
- Informāciju par nātriju skatīt 2. punktā.

BEYONTTRA ārējais izskats un iepakojums

BEYONTTRA 356 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas un ovālas, aptuveni 15 mm garas × 7,5 mm platas, ar melnu tintes uzrakstu “BEYONTTRA” vienā pusē.

BEYONTTRA ir pieejamas PVH/PHTFE dubultiedobumu blisteros iepakojumā ar alumīnija folijas vākojumu, kas satur 120 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 – 799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Ελλάδα

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

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Italia

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

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Sverige

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

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>