

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEYONTTRA 356 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha acoramidis hydrochloride ekwivalenti għal 356 mg acoramidis.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita ovali, bojod, ta' madwar 15 mm × 7.5 mm, stampati b'"BEYONTTRA" b'linka sewda fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

BEYONTTRA huwa indikat għat-trattament ta' amilojdozi tat-transthyretin tat-tip selvaġġ jew varjant f'pazjenti adulti b'kardjomijopatija (ATTR-CM, transthyretin amyloidosis-cardiomyopathy).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'kardjomijopatija kkawżati minn transthyretin amyloid (ATTR-CM, amyloid cardiomyopathy).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' acoramidis hija ta' 712 mg (żewġ pilloli, 356 mg) b'mod orali, darbtejn kuljum, li tikkorrisponi għal doża totali ta' kuljum ta' 1 424 mg.

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effikaċja f'pazjenti bi Klassi IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA, New York Heart Association) (ara sezzjoni 5.1).

Doża maqbuża

M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal doża individwali li jkunu inqas. Id-doża għandu jitkompla fil-hin skedat li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena, ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' tneħħija mill-kliewi baxxa ta' acoramidis, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). *Data* f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) hija limitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2) u m'hemmx *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi. Għalhekk acoramidis għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Acoramidis ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' acoramidis fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' "trattament ta' amilojdożi ta' transthyretin tat-tip selvaġġ jew varjant flimkien ma' kardjomijopatija".

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ. BEYONTTRA jista' jittiehed mal-ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-fwied

Acoramidis ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u għalhekk mhux rakkomandat biex jintuża f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Data f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) hija limitata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2) u m'hemm l-ebda *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi. Għalhekk acoramidis għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Parametri emodinamiċi tal-kliewi

Pazjenti ttrattati b'acoramidis kellhom tnaqqis inizjali fir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR, estimated glomerular filtration rate) fl-ewwel xahar ta' trattament u zieda korrispondenti fil-kreatinina mkejla fis-serum (ara sezzjoni 5.1).

Din il-bidla fl-eGFR u l-kreatinina fis-serum ma kinitx progressiva, kienet riversibbli f'dawk il-pazjenti li t-trattament tagħhom kien interrott, u ma kinitx assoċjata ma' ħsara fil-kliewi, konsistenti ma' effett emodinamiku tal-kliewi.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' acoramidis fuq prodotti mediċinali oħra

Sistemi ta' trasportaturi

Abbażi ta' studju kliniku f'voluntiera adulti f'saħħithom, l-inibizzjoni tat-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT, organic anion transporter)-1 u -3 mhijiex mistennija li twassal għal interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra bis-substrati ta' OAT-1 u OAT-3 (eż., mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine).

Abbażi ta' studju *in vitro*, l-ebda interazzjoni bejn mediċina u oħra ma' sottostrati tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) mogħtija flimkien ma' hija mistennija f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Abbażi ta' studji *in vitro*, acoramidis mhux probabbli li jikkawża xi interazzjonijiet klinikament rilevanti li jiddependu fuq uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronosyl transferase jew fuq iċ-Ċitokromu P450. Madankollu, acoramidis intwera li huwa inibitur ta' CYP2C8 u CYP2C9 *in vitro*. Ma sar l-ebda studju *in vivo*. Għalhekk, sottostrati ta' CYP2C8 u CYP2C9 b'indiċi terapewtiku dejjaq fl-istess waqt għandhom jintużaw b'kawtela.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq acoramidis

Dijuretiċi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika (PK, pharmacokinetic) tal-popolazzjoni, l-użu ta' dijuretiku fl-istess waqt fil-pazjenti ma jaffettwax il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' acoramidis fil-plażma.

Inibituri tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider

Acoramidis huwa substrat għall-BCRP. Abbażi ta' studju *in vitro*, mhux mistennija interazzjoni klinikament rilevanti ma' inibituri ta' BCRP.

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Ma sar l-ebda studju ddedikat *in vivo* dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra b'sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku. Għalhekk, l-effett ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku fuq il-farmakokinetika ta' acoramidis mhuwiex magħruf. Minkejja s-solubilità dipendenti ħafna fuq il-pH ta' acoramidis fil-firxa tal-pH fiżjoloġika, ma ġew osservati l-ebda differenzi fl-esponiment sistemiku għal acoramidis jew fil-markatur farmakodinamiku (stabbilizzazzjoni TTR) bejn pazjenti li jiehdu sustanzi li jnaqqsu l-aċidu u pazjenti li ma jiehdux sustanzi li jnaqqsu l-aċidu, fl-istudju ta' fażi 3.

Effett fuq test tal-laboratorju

Acoramidis jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tat-thyroxine ħieles fis-serum mingħajr ma sseħħ ukoll bidla fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, thyroid stimulating hormone). Ma ġewx osservati sejbiet kliniċi konsistenti ma' disfunzjoni fit-tirojde.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' acoramidis f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq l-iżvilupp b'doża li kkawżat ukoll effett tossiku fl-omm (ara sezzjoni 5.3). Acoramidis mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhumieq jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk acoramidis jew il-metaboliti tiegħu jgħux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż (ara sezzjoni 5.3). Acoramidis m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar il-fertilità tal-bniedem. Ma ġieq osservat effett ħazin fuq il-fertilità fi studji mhux kliniċi b'esponimenti supratherapeutiċi.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

BEYONTTRA m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ibbażat fuq l-istudju kliniku, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu dijarea (11.6%) u gotta (11.2%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-*data* dwar is-sigurtà tirrifletti l-esponiment ta' 421 parteċipant b'ATTR-CM għal acoramidis 712 mg (bħala żewġ pilloli ta' 356 mg) mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum fi studju piviali ta' Fażi 3, randomised, double-blind, u kkontrollat bil-placebo b'tul ta' trattament fiss ta' 30xahar f'pazjenti dijanjostikati b'ATTR-CM.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, System Organ Class) tal-MedDRA u l-kategoriji tal-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni standard: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), u Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$). Ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella hawn taħt huma minn *data* klinika kumulattiva f'parteċipanti b'ATTR-CM.

Tabella 1: Lista ta' reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni ħafna
Disturbi gastrointestinali	Dijarea
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Gotta

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' dijarea u gotta ma kienux serji u għaddew.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'doża eċċessiva.

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija kardijaka, Preparazzjonijiet kardijaċi oħra. Kodiċi ATC: C01EB25.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Kardjomijopatija kkawżata minn amilojdi ta' transthyretin tibda minn dissoċjazzjoni tat-tetramer transthyretin (TTR) fil-monomeri kostitwenti tiegħu. Dawn jintwew hażin u jingħaqdu bħala prekursori oligomeriċi tal-amilojde li jiddepożitaw fil-qalb fejn jingabru f'fibri tal-amilojde.

Acoramidis huwa stabbilizzatur speċifiku ta' TTR. Acoramidis kien iddisinjat biex jimita l-varjant ġenetiku protettiv (T119M) tal-marda, permezz tal-formazzjoni ta' rabtiet tal-hydrogen mar-residwi tas-serine biswit xulxin fiż-żewġ siti tal-irbit tat-thyroxine tat-tetramer. Din l-interazzjoni ssahħa l-istabbiltà tat-tetramer billi tinibixxi d-dissoċjazzjoni tiegħu f' monomeri, u b'hekk tnaqqas il-proċess amilojdoġeniku li jwassal għal ATTR-CM.

Effetti farmakodinamiċi

Ġiet osservata stabbilizzazzjoni ta' transthyretin kważi kompluta b'acoramidis fit-tip selvaġġ u fil-ġenotipi kollha tal-varjant amilojdoġeniku ttestjati, inklużi l-ġenotipi l-aktar prevalenti V30M (p.V50M), T60A (p.T80A), u V122I (p.V142I). Fl-istudju ATTRibute-CM, fil-pazjenti (bit-tip selvaġġ u bil-varjant ATTR) ittrattati b'acoramidis (712 mg darbtejn kuljum), ġiet osservata stabbilizzazzjoni ta' TTR kważi kompluta ($\geq 90\%$) fl-ewwel valutazzjoni inizjali ta' wara d-doża (Jum 28) u din inżammet sa Xahar 30. Għal kull kejl wara l-linja bażi (minn Jum 28 sa Xahar 30), il-livell ta' TTR kien oghla fil-grupp ta' acoramidis meta mqabbel mal-plaċebo (f'Xahar 30, bidla medja mil-linja bażi 9.1 mg/dL b'acoramidis kontra 1.3 mg/dL bil-plaċebo).

F'ATTRibute-CM, iż-żieda fil-proormon N-terminali tal-peptid natrijoretiku tal-mohħ (NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) f'Xahar 30 iffavorixxiet acoramidis u kienet madwar nofs iż-żieda osservata bil-plaċebo. Żieda aktar baxxa fi troponin I kienet osservata wkoll b'acoramidis kontra l-plaċebo.

F'ATTRibute-CM, il-kreatinina medja fis-serum (u l-GFR stmata) fil-linja bażi kienet ta' 110.0 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 60.9 mL/min/1.73 m²) fil-grupp ta' acoramidis u 109.0 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 61.0 mL/min/1.73 m²) fil-grupp tal-plaċebo. F'Jum 28, kien hemm bidla mil-linja bażi fil-kreatinina medja fis-serum (eGFR) li kienet akbar fil-grupp ta' acoramidis (valuri osservati ta' kreatinina fis-serum f'Jum 28: 129.3 $\mu\text{mol/L}$, eGFR: 52.4 mL/min/1.73 m²) meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (valuri osservati ta' kreatinina fis-serum f'Jum 28: 110.6 $\mu\text{mol/L}$, eGFR: 60.0 mL/min/1.73 m²). Wara Jum 28, il-kreatinina fis-serum (eGFR) baqgħet stabbli fil-grupp ta' acoramidis għall-bqija tal-istudju. Kien hemm żieda progressiva tal-kreatinina fis-serum, u tnaqqis progressiv korrispondenti fl-eGFR,

fil-grupp tal-plaċebo mil-linja bażi sa Xahar 30. F'Xahar 30, il-kreatinina fis-serum kienet ta' 123.4 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 55.1 mL/min/1.73 m²) u 117.2 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 57.2 mL/min/1.73 m²) għal acoramidis u l-plaċebo, rispettivament. Iż-żieda osservata tal-kreatinina fis-serum, u t-tnaqqis korrispondenti fl-eGFR osservati f'pazjenti ttrattati b'acoramidis kienu reversibbli f'każ ta' interruzzjoni tat-terapija.

Elettrofizjologija kardijaka

Id-doża massima ta' acoramidis, 1 780 mg, studjata bħala doża singola f'voluntiera adulti f'saħħithom ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq il-konduttività kardijaka jew il-polarizzazzjoni mill-ġdid (ma ġie osservat l-ebda effett tal-koncentrazzjoni fuq QTc). Dawn l-osservazzjonijiet jindikaw riskju baxx ta' proaritmija.

Effikaċja klinika

ATTRIBUTE-CM kien studju kliniku b'aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'632 parteċipant b'ATTR-CM tat-tip selvaġġ jew varjant (ereditarja jew de novo) u insuffiċjenza tal-qalb NYHA Klassi I-III, b'sintomi attwali jew preċedenti ta' insuffiċjenza tal-qalb. Il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu acoramidis 712 mg (n = 421) jew plaċebo li jaqbel miegħu (n = 211) darbtejn kuljum għal 30 xahar. L-assenjazzjoni tat-trattament kienet stratifikata skont jekk il-parteċipanti kellhomx ATTR-CM varjant (ATTRv-CM) jew ATTR-CM tat-tip selvaġġ (ATTRwt-CM) u skont is-severità tal-marda fil-linja bażi, jiġifieri skont il-livell ta' NT-proBNP u l-funzjoni tal-kliewi kif definita mill-eGFR. Pazjenti b'eGFR ta' < 15 mL/min/1.73 m² ġew esklużi mill-parteċipazzjoni fl-istudju.

Tabella 2: Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi (popolazzjoni mITT¹)

Karatteristika	Acoramidis N = 409	Plaċebo N = 202
Età — snin		
Medja (devjazzjoni standard)	77.3 (6.5)	77.0 (6.7)
Sess — numru (%)		
Raġel	374 (91.4)	181 (89.6)
Mara	35 (8.6)	21 (10.4)
Ġenotip tat-TTR ² — numru (%)		
ATTRv	39 (9.5)	20 (9.9)
ATTRwt	370 (90.5)	182 (90.1)
Klassi skont l-NYHA — numru (%)		
Klassi I skont l-NYHA	51 (12.5)	17 (8.4)
Klassi II skont l-NYHA	288 (70.4)	156 (77.2)
Klassi III skont l-NYHA	70 (17.1)	29 (14.4)
eGFR ² (mL/min/1.73 m ²) — numru (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84.1)	173 (85.6)
eGFR < 45	65 (15.9)	29 (14.4)
NT-proBNP ² (pg/mL) — numru (%)		
≤ 3 000	268 (65.5)	133 (65.8)
> 3 000	141 (34.5)	69 (34.2)
Stadju tal-ATTR NAC ³ — numru (%)		
I	241 (58.9)	120 (59.4)
II	130 (31.8)	66 (32.7)
III	38 (9.3)	16 (7.9)
Storja medika ta' pacemaker permanenti — numru (%)	77 (18.8)	38 (18.8)
Storja medika ta' fibrillazzjoni atrijsjali — numru (%)	236 (57.7)	117 (57.9)

Taqsiriet: ATTRv = variant transthyretin amyloid (amilojd ta' transthyretin varjant), ATTRwt = wild-type transthyretin amyloid (amilojd ta' transthyretin tat-tip selvaġġ), NAC = National Amyloidosis Centre (Ċentru Nazzjonali tal-Amilojdożi) (Londra, ir-Renju Unit), NYHA = New York Heart Association, eGFR = estimated glomerular filtration rate (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata), NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (proormon N-terminali tal-peptid natrijoretiku tal-moħħ), TTR = transthyretin

¹ mITT = modified intent to treat (intenzjoni modifikata li jingħata t-trattament) (eGFR fil-linja bażi ≥ 30 mL/min/1.73 m²).

² Fatturi ta' stratifikazzjoni.

³ Stadju I skont l-NAC (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL u eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²), Stadju II (NT-proBNP $\leq 3\,000$ pg/mL u eGFR < 45 mL/min/1.73 m² jew NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL u eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²), Stadju III (NT-proBNP $> 3\,000$ pg/mL u eGFR < 45 mL/min/1.73 m²).

Il-partecipanti thallew jibdew tafamidis open-label jekk preskritt bħala prodott mediċinali li jingħata fl-istess waqt wara 12-il xahar fl-istudju. Total ta' 107 partecipanti rċewew tafamidis, 61 (14.9%) kienu fil-grupp ta' acoramidis u 46 (22.8%) kienu fil-grupp tal-plaċebo.

L-għan primarju tal-istudju kien li tiġi stabbilita s-superjorità ta' acoramidis kontra plaċebo fuq punt finali ġerarkiku li kien jinkludi mortalità ta' kull kawża (ACM, all-cause mortality) u frekwenza kumulattiva ta' dħul l-isptar relatat ma' avvenimenti kardjovaskulari (CVH, cardiovascular-related hospitalisation). Għanijiet sekondarji inkludew valutazzjoni ta' ACM, CVH, distanza ta' mixja ta' 6 minuti, punteġġ tas-sommarju globali tal-Kwestjonarju dwar il-Kardjomijopatija ta' Kansas City (KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) (kejl tal-kwalità tal-ħajja), livell ta' TTR fis-serum u NT-proBNP. L-analiżijiet ewlenin tal-effikaċja saru fis-611-il partecipant fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata modifikata (mITT, modified intent to treat) mingħajr l-ebda aġġustament għall-introduzzjoni ta' tafamidis open label.

Analizi tal-effikaċja

L-analiżi tal-effikaċja applikat it-test stratifikat ta' Finkelstein-Schoenfeld (F-S) b'mod ġerarkiku għal ACM CVH tul l-istudju ta' 30 xahar. Il-metodu qabbel lil kull partecipanti ma' kull partecipant ieħor fi ħdan kull strat f'pari. F'dan l-approċċ ġerarkiku, partecipanti f'kull par l-ewwel huma mqabbla fuq ACM, u mbagħad fuq CVH biss jekk it-tqabbil ta' qabel fuq ACM kellu l-istess riżultati. Ir-riżultat ta' din l-analiżi kien statistikament sinifikanti (Tabella 3).

Mortalità ta' kull kawża kienet irrappurtata f'19.3% u 25.7% tal-partecipanti fil-gruppi ta' acoramidis u plaċebo, rispettivament. Il-maġġoranza (79%) tal-imwiet kienu relatati ma' avvenimenti kardjovaskulari (CV, cardiovascular), b'acoramidis li wera tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 30% fil-mortalità relatata ma' CV meta mqabbel mal-plaċebo. Mortalità relatata ma' CV giet irrappurtata f'14.9% u 21.3% tal-partecipanti fil-gruppi ta' acoramidis u tal-plaċebo, rispettivament; proporzjoni ta' periklu: 0.709 (CI ta' 95%: 0.476, 1.054, $p = 0.0889$, mudell tal-proporzjon ta' periklu ta' Cox).

Analiżi ta' rigressjoni ta' Cox indikat tnaqqis ta' 35.5% fir-riskju tal-kompost ta' ACM jew tal-ewwel dħul fl-isptar minħabba CV (proporzjon ta' periklu: 0.645 [CI ta' 95%: 0.500, 0.832; $p = 0.0008$]). Is-separazzjoni fil-kurvi Kaplan-Meier giet osservata f'Xahar 3 u mxiet b'mod stabbli sa Xahar 30 (Figura 1).

Ir-riżultati tal-effikaċja għal ACM u CVH murija fil-popolazzjoni mITT ġew osservati wkoll fil-popolazzjoni ITT (individwi li kollha ntgħażlu b'mod każwali, irrissettivament mill-eGFR fil-linja bażi).

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja mill-analiżi ta' Finkelstein-Schoenfeld, mortalità ta' kull kawża u dħul l-isptar relatat ma' avvenimenti kardjovaskulari f'Xahar 30 f'ATTRibute-CM (popolazzjoni mITT)

Parametru	Acoramidis N = 409	Plaċebo N = 202
Kombinazzjoni ta' ACM u frekwenza kumulattiva ta' CVH Proporzjon ta' rebħ (CI ta' 95%) Valur p ta' F-S ¹	1.464 (1.067, 2.009) p = 0.0182	
Numru (%) ta' parteċipanti ħajjin f'Xahar 30 ²	330 (80.7%)	150 (74.3%)
Numru (%) ta' parteċipanti b'CVH Numru ta' avvenimenti totali ta' CVH Frekwenza ta' CVH kull sena għal kull parteċipant (medja) ³	109 (26.7%) 182 0.29	86 (42.6%) 170 0.55
Proporzjon ta' riskju relattiv ⁴ Valur p	0.496 p < 0.0001	

Taqsiriet: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = all-cause mortality (mortalità ta' kwalunkwe kawża); CVH = cardiovascular hospitalization (dħul fl-isptar relatat ma' avvenimenti kardjovaskulari); mITT = modified intent-to-treat (intenzjoni modifikata li jingħata t-trattament); CI = intervall ta' kunfidenza

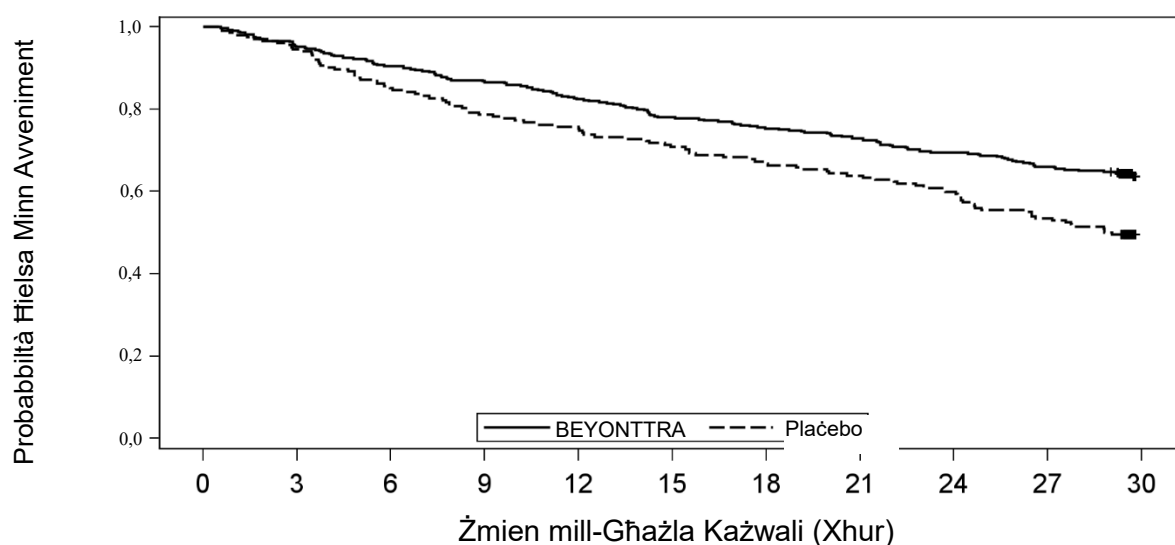
¹ Il-metodu F-S iqabbel kull par ta' parteċipanti fi hdan kull strat b'mod ġerarkiku, li jibda bl-ACM. Jekk il-pari jkollhom l-istess riżultati f'ACM, imbagħad jiġu evalwati għal CVH.

² Trapjant tal-qalb u l-impjantazzjoni ta' apparat ta' għajjnuna mekkanika tal-qalb huma meqjusa bħala indikaturi li qed joqrob l-istadju tal-aħħar. Minhabba dan, dawn l-avvenimenti huma ttrattati fl-analiżi bħala ekwivalenti għall-mewt. Għalhekk, dawn il-partiċipanti mhumex inklużi fl-għadd ta' "Numru ta' parteċipanti ħajjin f'Xahar 30", anki jekk dawn il-partiċipanti ikunu ħajjin abbażi tal-valutazzjoni ta' segwitu tal-istatus vitali ta' 30 xahar. L-istatus vitali f'Xahar 30 kien magħruf għall-partiċipanti kollha.

³ CVH kull sena għal kull partiċipanti huwa kkalkulat bħala (n-numru totali ta' CVH osservat tal-partiċipanti) / (tul ta' segwitu fi snin) u jinkludi avvenimenti ta' interess kliniku (EOCI, events of clinical interest). EOCI huwa definit bħala żjarat mediċi (eż., dipartiment/sala tal-emergenza, klinika tal-kura urġenti, klinika ta' kura li tingħata fl-istess jum) ta' < 24 siegħa għal terapija dijuretika fil-vini għall-immaniġġjar ta' insuffiċjenza tal-qalb mhux kompensata.

⁴ Mill-mudell ta' rigressjoni binomjali negattiva.

Figura 1: Żmien sa mortalità ta' kwalunkwe kawża jew l-ewwel dhul fl-isptar relatat ma' avvenimenti kardjovaskulari



Individwi Li Jibqgħu f'Riskju (Avvenimenti Kumulattivi)											
BEYONTTRA	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)

Distanza ta' Mixja ta' 6 Minuti (6MWD) u KCCQ

L-effett tat-trattament ta' acoramidis fuq il-kapaċità funzjonali u l-istatus tas-saħħa ġie evalwat permezz tat-test ta' 6MWD u l-punteġġ tas-Sommarju Globali tal-KCCQ (KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary); magħmul mill-oqsma tal-limitazzjoni fiżika, sintomi, limitazzjoni soċjali u kwalità tal-ħajja), rispettivament (Tabella 4). Effett tat-trattament favur acoramidis ġie osservat l-ewwel għal 6MWD u KCCQ-OS f'Xahar 18 u Xahar 3, rispettivament, u nżamm sa Xahar 30.

Tabella 4: 6MWD u punteġġi ta' KCCQ-OS

Punti finali*	Medja (SD) tal-Linja Bazi		Bidla mil-Linja Bazi sa Xahar 30, Medja LS (SE)		Differenza fit-Trattament mill-Medja LS tal-Placebo (CI ta' 96%)	Valur p
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis 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

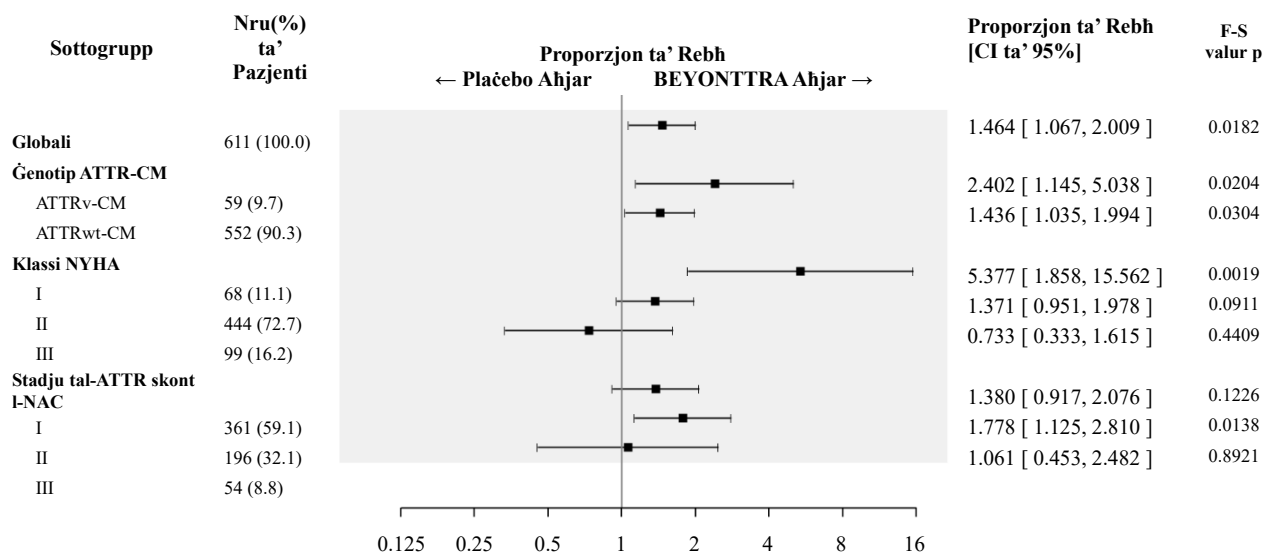
Taqsiriet: 6MWD = 6-minute walk distance (distanza ta' mixja ta' 6 minuti); CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza); KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary score (punteġġ tas-Sommarju Globali tal-Kwestjonarju dwar il-Kardjomijopatija ta' Kansas City), LS = least squares (l-inqas kwadri), SD = standard deviation (devjazzjoni standard), SE = standard error (żball standard)

* Valuri oġġettivi jindikaw stat ta' saħħa aħjar.

Analizi ta' sottogrupp

Ir-riżultati mit-test F-S applikat għal ACM u CVH (komplimentati mill-proporzjon ta' rebħ) kienu favur acoramidis b'mod konsistenti meta mqabbel mal-placebo tul il-parametru ta' stratifikazzjoni (tip selvaġġ jew varjant), fis-sottogrupperi skont il-Klassi ta' NYHA u l-istadju ta' ATTR taċ-Ċentru Nazzjonali tal-Amilojdozi (NAC, National Amyloidosis Centre) (Figura 2).

Figure 2: Kombinazzjoni ġerarkika ta' mortalità ta' kull kawża u dhul l-isptar relatat ma' CV, riżultati globali ta' Finkelstein-Schoenfeld u tal-proporzjon tar-rebh u skont is-sottogrupp (popolazzjoni mITT)¹



Taqsiriet: ACM = all-cause mortality (mortalità ta' kwalunkwe kawża); ATTRwt-CM = wild-type ATTR-CM (ATTR-CM tat-tip selvaġġ); ATTRv-CM = variant ATTR-CM (ATTR-CM varjant); CVH = cardiovascular-related hospitalisation (dhul fl-isptar relatat ma' avvenimenti kardjovaskulari); F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (Ċentru Nazzjonali tal-Amilojdożi) (Londra, ir-Renju Unit); NYHA = New York Heart Association; Stadju I skont l-NAC (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/mL u eGFR $\geq$ 45 mL/min/1.73 m²), Stadju II (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/mL u eGFR < 45 mL/min/1.73 m² jew NT-proBNP > 3 000 pg/mL u eGFR $\geq$ 45 mL/min/1.73 m²), Stadju III (NT-proBNP > 3 000 pg/mL u eGFR < 45 mL/min/1.73 m²)

¹ Il-proporzjon ta' rebh huwa n-numru ta' "rebhiet" tal-pari ta' parteċipanti ttrattati b'acoramidis diviż bin-numru ta' "rebhiet" tal-pari ta' parteċipanti ttrattati bil-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'BEYONTTRA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'ATTR-CM (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Iż-zieda fil-parametri tal-esponiment (erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin [AUC, area under the concentration-time curve] u konċentrazzjoni massima [C_{max} , maximum concentration]) kienet inqas minn proporzjonali mad-doża b'dożaġġ singolu (sa 1 780 mg) jew multiplu (sa 712 mg) darbtejn kuljum.

Wara għoti b'mod orali, acoramidis jiġi assorbit malajr u l-oġhla konċentrazzjoni ta' acoramidis mhux mibdul fil-plażma ġeneralment tinkiseb fi żmien siegħa. Iż-żidiet tal-konċentrazzjoni fil-plażma ġew osservati għad-dożi ta' acoramidis minn 44.5 mg darba kuljum sa 712 mg darba kuljum. L-esponimenti fil-plażma deheru li jissaturawb'dożi ta' acoramidis ta' aktar minn 712 mg sa 1 068 mg. Stat fiss jinkiseb wara 10 ijiem ta' dożaġġ b'712 mg darbtejn kuljum, u dożaġġ ripetut jwassal għal akkumulazzjoni żgħira (madwar 1.3 sa 1.6 darbiet) ta' acoramidis.

Il-bijodisponibilità assoluta mhijiex magħrufa; madankollu, mill-inqas 75-80% ta' doża singola ta' 712 mg mogħtija b'mod orali tiġi assorbita, abbażi ta' studju tal-ADME (assorbiment, distribuzzjoni, metabolizmu, eskrezzjoni) fil-bnedmin.

Il-medda globali tal-assorbiment ta' acoramidis mhijiex influwenzata mit-tehid tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat fiss ta' 712 mg acoramidis mogħti darbtejn kuljum huwa ta' 654 litru. L-irbit *in vitro* ta' acoramidis mal-proteini tal-plazma tal-bniedem huwa ta' 96.4%. Acoramidis primarjament jehel ma' TTR.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' acoramidis kien ikkaratterizzat wara l-ghoti ta' doża orali singola ta' [¹⁴C]-acoramidis lil voluntiera adulti f'saħħithom. Acoramidis jiġi metabolizzat primarjament permezz tal-glukuronidazzjoni, b'acoramidis-β-D-glucuronide (acoramidis-AG) li huwa l-metabolit ewlieni (7.6% tar-radjuattività totali li tiċċirkola). Acoramidis-AG huwa madwar 3 darbiet inqas attiv farmakoloġikament minn acoramidis, għandu potenzjal baxx għal irbit kovalenti, u ma jikkontribwixx b'mod sinifikanti għall-attività farmakoloġika.

Eliminazzjoni u eskrezzjoni

Il-half-life terminali ta' acoramidis hija madwar 27 siegħa wara doża singola. Fi stat fiss, it-tneħħija apparenti b'mod orali ta' acoramidis hija ta' 15.6 L/siegħa.

Wara l-ghoti ta' doża orali singola ta' [¹⁴C]-acoramidis lil voluntiera adulti f'saħħithom, madwar 34% tar-radjuattività tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar (b'acoramidis li kien il-komponent maġġuri) u madwar 68% giet irkuprata fl-awrina. Il-perċentwal ta' acoramidis mhux mibdul fl-awrina kien ta' < 10%.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' acoramidis abbażi tal-età (18.0-89.3 snin), ir-razza/l-etnicità (inklużi Ġappuniżi u mhux Ġappuniżi), is-sess, jew indeboliment tal-kliwi (eGFR 25.4-157 mL/min/1.73 m²).

Abbażi ta' immudellar PK tal-popolazzjoni, l-AUC ta' acoramidis fi stat fiss kienet 37% oghla għal individwi f'saħħithom milli għall-popolazzjoni tal-pazjenti. Barra minn hekk, imqabbel ma' individwi Bojod, l-AUC fi stat fiss kien 23% oghla għal individwi Suwed u 38% oghla għal individwi mhux Bojod u mhux Suwed. Dawn l-effetti jinsabu fi hdan il-firxa ta' varjabbiltà inter-individwali (CV = 38%). Il-mudell bassar ukoll nuqqas ta' differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' acoramidis minhabba l-piż tal-ġisem, fi hdan il-firxa ta' piżijiet tal-ġisem ta' 50.9 sa 133 kg.

Ma sarx studju dedikat dwar l-indeboliment tal-kliwi minhabba li acoramidis ma jiġix eliminat b'mod sostanzjali mill-kliwi. Madankollu, minkejja li l-metabolit ewlieni (acoramidis-AG) m'għandu l-ebda kontribuzzjoni klinikament rilevanti għall-attività farmakokinetika fil-popolazzjoni studjata, *data* f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) hija limitata u m'hemm l-ebda *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi. It-tneħħija tal-metabolit ta' acoramidis, acoramidis-AG tista' tiġi affettwata minn indeboliment sever tal-kliwi li jista' jwassal għal esponiment sistemiku oghla ta' acoramidis-AG. Filwaqt li din iż-żieda potenzjali fl-esponiment għal acoramidis-AG mhix mistennija li jkollha kontribut klinikament sinifikanti għall-attività farmakoloġika, acoramidis għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi.

Acoramidis ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp (fertilità u żvilupp tal-embriju u l-fetu), ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fl-istudju b'acoramidis dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieġ, tnaqqis fil-piż tal-frieġ, u indeboliment fit-tagħlim wara l-ġoti ta' doża lill-omm waqt it-tqala u t-treddiġ ta' acoramidis 1 000 mg/kg/jum. B'din id-doża ġie osservat ukoll effett tossiku sever fuq l-omm, inklużi mortalità u tnaqqis fil-piż matul il-perjodu tal-organogenezi. Il-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, no-observed-adverse-effect-level) fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien ġie stabbilit fid-doża ttestjata ta' 350 mg/kg/jum acoramidis, (il-valuri tal-AUC kienu madwar 21 darba l-esponiment fil-bnedmin bid-doża klinika ta' acoramidis).

Ma sarux studji dwar it-trasferiment mill-plaċenta u t-tneħħija fil-halib fl-annimali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460)
Croscarmellose sodium (E 468)
Colloidal hydrated silica (E 551)
Magnesium stearate (E 470b)

Kisja b'rita

Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E 1209)
Talc (E 553b)
Titanium dioxide (E 171)
Glyceryl monocaprylocaprate Tip I (E 471)
Poly(vinyl alcohol) (E 1203)

Linka tal-istampar

Iron oxide iswed (E 172)
Propylene glycol (E 1520)
Hypromellose 2910 (E 464)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti tal-folji – folji ta' PVC/PCTFE b'kavità doppja, iffurmati bis-shana, b'għotjien tal-fojl tal-aluminju

Daqsijiet tal-pakketti: 120 pillola f'6 strixxi tal-folja, kull waħda b'10 kavitajiet (2 pilloli f'kull kavità)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1906/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Frar 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
Ennigerloh, 59320
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

Pakkett tal-folji - pilloli miksija b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEYONTTRA 356 mg pilloli miksija b'rita
acoramidis

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha acoramidis hydrochloride ekwivalenti għal 356 mg ta' acoramidis.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Il-pillola miksija b'rita għandha tinbela' shiġa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1906/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOJL TAL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

BEYONTTRA 356 mg pilloli miksija b'rita
acoramidis

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG (Logo ta' Bayer)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

BEYONTTRA 356 mg pilloli miksija b'rita acoramidis

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum BEYONTTRA u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BEYONTTRA
3. Kif għandek tiehu BEYONTTRA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen BEYONTTRA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum BEYONTTRA u għalxiex jintuza

BEYONTTRA fih is-sustanza attiva acoramidis (bħala hydrochloride).

Jintuza biex jittratta adulti b'kardjomijopatija (marda li taffettwa l-muskolu tal-qalb) li tirriżulta minn amilojdozi ta' transthyretin (ATTR-CM, transthyretin amyloidosis cardiomyopathy).

F'persuni b'amilojdozi ta' transthyretin, proteina msejha transthyretin (TTR) ma taħdimx kif suppost, u dan iwassal biex din tinqasam u tiffurma gruppi fibruzi msejha amilojdi. Meta l-amilojdi jiffurmaw fil-qalb, il-muskolu tal-qalb jibbies, u l-qalb ma tkunx tista' taħdem aktar b'mod normali.

BEYONTTRA jistabbilizza TTR, u dan jista' jipprevenih milli jinqasam u jiffurma amilojdi. Dan jgħin persuni li qalbhom għet affettwata minn kardjomijopatija kkawżata minn amilojdozi tat-transthyretin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BEYONTTRA

Tihux BEYONTTRA

Jekk inti allergiku għal acoramidis jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu BEYONTTRA, speċjalment jekk għandek problemi fil-fwied jew problemi severi fil-kliewi.

Meta tibda t-trattament tiegħek jista' jkollok bidliet fit-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-kliwi tiegħek, iżda dawn il-bidliet m'għandhomx ikunu ta' ħsara għall-kliwi tiegħek.

Tfal u adolexxenti

BEYONTTRA ma jintużax fit-tfal u fl-adolesxenti. L-użu tiegħu ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u BEYONTTRA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

BEYONTTRA jista' jbidliet it-testijiet tad-demem tat-tirojde tiegħek, iżda dawn il-bidliet m'għandhomx ikunu ta' ħsara għall-funzjoni tat-tirojde tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina peress li mhux magħruf jekk BEYONTTRA jistax jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tiehu din il-mediċina. M'hemmx *data* dwar l-użu ta' BEYONTTRA f'nisa tqal.

Sewqan u thaddim ta' magni

BEYONTTRA m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu BEYONTTRA

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' żewġ pilloli miksija b'rita (712 mg) li jittieħdu mill-ħalq darbtejn kuljum. Id-doża totali ta' kuljum hija ta' 1 424 mg acoramidis.

Il-pilloli BEYONTTRA għandhom jinbelghu shaħ. Tista' teħodhom mal-ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu BEYONTTRA aktar milli suppost

Tihux aktar pilloli mill-ammont li qallek tiehu t-tabib tiegħek. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk taħseb li haadt wisq minn din il-mediċina.

Jekk tinsa tiehu BEYONTTRA

Jekk insejt tiehu l-pilloli tiegħek, huđhom fil-ħin tas-soltu li jmiss. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu BEYONTTRA

Tiqafx tiehu BEYONTTRA minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk tiegħaf tiehu BEYONTTRA, il-marda tiegħek tista' tiprogressa.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji possibbli huma:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- dijarea
- infjammazzjoni bl-uġiħ fil-ġogi (gotta)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen BEYONTTRA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih BEYONTTRA

- Is-sustanza attiva hi acoramidis (bħala hydrochloride). Kull pillola fiha acoramidis hydrochloride ekwivalenti għal 356 mg ta' acoramidis.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: microcrystalline cellulose (E 460), croscarmellose sodium (E 468), colloidal hydrated silica (E 551), magnesium stearate (E 470b), macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E 1209), talc (E 553b), titanium dioxide (E 171), glyceryl monocaprylocaprate Tip I (E 471), poly(vinyl alcohol) (E 1203), iron oxide iswed (E 172), propylene glycol (E 1520), hypromellose 2910 (E 464).
- Ara sezzjoni 2 għal informazzjoni dwar is-sodium.

Kif jidher BEYONTTRA u l-kontenut tal-pakkett

BEYONTTRA 356 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma bojod u ovali, b'tul ta' madwar 15 mm × 7.5 mm wisa' stampati b'“BEYONTTRA” b'linka sewda fuq naħa waħda.

BEYONTTRA huwa disponibbli f'folji ta' PVC/PCTFE b'kavità doppja b'għatu tal-fojl tal-aluminju f'pakkett li fih 120 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
Ennigerloh, 59320
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>