

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BEYONTTRA 356 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodrek akoramidisu w dawce odpowiadającej 356 mg akoramidisu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Białe, owalne tabletki powlekane, o wymiarach około 15 mm x 7,5 mm, z nadrukiem "BEYONTTRA" wykonanym czarnym tuszem po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BEYONTTRA jest wskazany w leczeniu kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM) typu dzikiego lub dziedzicznej u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien wdrażać lekarz doświadczony w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

Dawkowanie

Zalecana dawka akoramidisu to 712 mg (dwie tabletki po 356 mg) stosowana doustnie, dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 1 424 mg.

Brak jest danych na temat skuteczności u pacjentów z niewydolnością serca zakwalifikowaną do klasy IV według skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association, NYHA*), (patrz punkt 5.1).

Pominięcie dawki

Nie należy przyjmować podwójnej dawki, aby zrekompensować pojedyncze pominięte dawki. Należy powrócić do dawkowania zgodnie z harmonogramem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat, patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na niski klirens nerkowy akoramidisu (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) są ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.2) i nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych. Dlatego akoramidis należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Akoramidisu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Akoramidis nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu „leczenie kardiomiopatii w przebiegu amyloidozy transtyretynowej dziedzicznej lub typu dzikiego”.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać w całości. Produkt leczniczy BEYONTTRA można przyjmować z wodą, z posiłkiem lub bez posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Akoramidisu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.2) i nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych. Dlatego akoramidis należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Parametry hemodynamiczne nerek

U pacjentów leczonych akoramidisem w pierwszym miesiącu leczenia wystąpiło początkowo zmniejszenie szacowanego współczynnika filtracji kłębuskowej (eGFR) i odpowiadający mu wzrost mierzonego stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 5.1).

Ta zmiana eGFR i stężenia kreatyniny w surowicy nie miała charakteru postępującego, była odwracalna u tych pacjentów, u których przerwano leczenie, i nie wiązała się z uszkodzeniem nerek, co jest zgodne z efektem hemodynamicznym nerek.

Informacje o substancjach pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ akoramidisu na inne produkty lecznicze

Systemy transporterów

Na podstawie badania klinicznego z udziałem zdrowych dorosłych ochotników nie przypuszcza się, by inhibicja transportera anionów organicznych (OAT)-1 i -3 powodowała klinicznie znaczące interakcje międzylekowe z substratami OAT-1 i OAT-3 (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, bumetanid, furosemid, lamiwudyna, metotreksat, oseltamiwir, tenofowir, gancyklowir, adefowir, cydofowir, zydowudyna, zalcytabina).

Na podstawie badania *in vitro* nie przewiduje się interakcji pomiędzy lekami przy jednoczesnym podawaniu z lekami będącymi substratami białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) w klinicznie istotnych stężeniach.

Na podstawie badań *in vitro* uznaje się za mało prawdopodobne, aby akoramidis powodował jakiegokolwiek klinicznie znaczące interakcje zależne od urydyno-5'-difosfo (UDP)-glukuronozylotransferazy lub zależne od cytochromu P450. Wykazano jednak, że akoramidis jest inhibitorem CYP2C8 i CYP2C9 *in vitro*. Nie przeprowadzono żadnych badań *in vivo*. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania substratów CYP2C8 i CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Wpływ innych produktów leczniczych na akoramidis

Diuretyki

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej jednoczesne stosowanie diuretyków u pacjentów nie wpływa na stężenia akoramidisu w osoczu w stanie stacjonarnym.

Inhibitory białka oporności raka piersi

Akoramidis jest substratem BCRP. Na podstawie badania *in vitro* nie oczekuje się klinicznie istotnej interakcji z inhibitorami BCRP.

Leki zmniejszające ilość kwasu solnego w żołądku

Nie przeprowadzono dedykowanego badania interakcji lek-lek z lekami zmniejszającymi ilość kwasu solnego w żołądku *in vivo*. Zatem wpływ leków zmniejszających ilość kwasu solnego w żołądku na farmakokinetykę akoramidisu jest nieznany. Pomimo wyraźnej zależności rozpuszczalności akoramidisu od pH, w zakresie pH fizjologicznego, nie zaobserwowano różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na akoramidis, ani w ocenie markera farmakodynamicznego (stabilizacja TTR) między pacjentami przyjmującymi leki zmniejszające ilość kwasu i pacjentami nieprzyjmującymi leków zmniejszających ilość kwasu w badaniu fazy 3.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Akoramidis może zmniejszać stężenia wolnej tyroksyny we krwi bez jednoczesnej zmiany stężenia hormonu tyreotropowego (TSH). Nie zaobserwowano towarzyszących objawów klinicznych nieprawidłowej czynności tarczycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania akoramidisu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój płodu w dawce toksycznej również dla matki (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania akoramidisu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy akoramidis lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt (patrz punkt 5.3). Akoramidisu nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. W badaniach nieklinicznych przy ekspozycjach wyższych niż terapeutyczne nie zaobserwowano zaburzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

BEYONTTRA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie badania klinicznego najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka (11,6%) i dna moczanowa (11,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzono podczas ekspozycji 421 uczestników z ATTR-CM na akoramidis w dawce 712 mg (dwie tabletki po 356 mg) podawanej doustnie, dwa razy na dobę, w wiodącym, randomizowanym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym trwające 30 miesięcy leczenie stałą dawką pacjentów z rozpoznaniem ATTR-CM.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) oraz kategorii częstości występowania, stosując standardową konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli pochodzą ze zbiorczych danych klinicznych uzyskanych od uczestników badania ATTR-CM.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dna moczanowa

Opis wybranych działań niepożądanych

Większość przypadków biegunki i dny moczanowej była łagodna i ustąpiła.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego przedawkowania.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leczenie chorób serca, inne leki naskórowe, kod ATC: C01EB25.

Mechanizm działania

Kardiomiopatia w przebiegu amyloidozy transtyretynowej jest zapoczątkowana dysocjacją tetrameru transtyretyny (TTR) do tworzących go monomerów. Monomery ulegają nieprawidłowemu fałdowaniu i kumulują się jako oligomeryczne prekursor amyloidowe odkładające się w sercu, gdzie tworzą włókna amyloidowe.

Akoramidis jest specyficznym stabilizatorem TTR. Akoramidis zaprojektowano tak, aby naśladował chroniący przed chorobą wariant genetyczny (T119M) poprzez tworzenie wiązań wodorowych z sąsiadującymi resztami seryny w obu miejscach wiązania tyroksyny w tetramerze. Taka interakcja zwiększa stabilizację tetrameru, hamując jego dysocjację do monomerów, a tym samym spowalniając proces amyloidogenny prowadzący do ATTR-CM.

Działanie farmakodynamiczne

Niemal pełną stabilizację transtyretyny zaobserwowano podczas stosowania akoramidisu w badanych genotypach typu dzikiego i wszystkich wariantach amyloidogennych, w tym w najczęściej występujących genotypach V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) oraz V122I (p.V142I). W badaniu ATTRibute-CM u pacjentów (typ dziki i dziedziczny ATTR) leczonych akoramidisem (w dawce 712 mg dwa razy na dobę) obserwowano niemal pełną stabilizację TTR ($\geq 90\%$) podczas pierwszej oceny po rozpoczęciu leczenia (dzień 28.), która utrzymała się do 30. miesiąca włącznie. Podczas wszystkich pomiarów po punkcie początkowym (od dnia 28. do 30. miesiąca włącznie) stężenie TTR było wyższe w grupie otrzymującej akoramidis w porównaniu z grupą placebo (miesiąc 30., średnia zmiana względem wartości wyjściowej 9,1 mg/dl w grupie otrzymującej akoramidis w porównaniu z 1,3 mg/dl w grupie otrzymującej placebo).

W badaniu ATTRibute-CM wzrost stężenia N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) w miesiącu 30. wskazywał na przewagę akoramidisu i stanowił około połowę wzrostu obserwowanego w przypadku placebo. W przypadku akoramidisu zaobserwowano także mniejszy wzrost stężenia troponiny I w porównaniu z placebo.

W badaniu ATTRibute-CM średnie stężenie kreatyniny w surowicy (i szacowanego GFR) w punkcie początkowym wynosiło 110,0 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 60,9 mL/min/1,73 m²) w grupie otrzymującej akoramidis oraz 109,0 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 61,0 mL/min/1,73 m²) w grupie otrzymującej placebo. W dniu 28. stwierdzono zmianę względem wartości wyjściowej w średnim stężeniu kreatyniny

w surowicy (eGFR) większą w grupie otrzymującej akoramidis (obserwowane wartości w dniu 28.: kreatynina w surowicy: 129,3 $\mu\text{mol/L}$, eGFR: 52,4 mL/min/1,73 m^2) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (obserwowane wartości w dniu 28: kreatynina w surowicy: 110,6 $\mu\text{mol/L}$, eGFR: 60,0 mL/min/1,73 m^2). Po dniu 28. stężenie kreatyniny w surowicy (eGFR) pozostało stabilne w grupie otrzymującej akoramidis przez pozostały czas badania. Stwierdzono postępujący wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i odpowiadający postępujący spadek eGFR w grupie placebo w miesiącu 30. względem wartości wyjściowej. W miesiącu 30. stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 123,4 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 55,1 mL/min/1,73 m^2) oraz 117,2 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR: 57,2 mL/min/1,73 m^2) odpowiednio w grupie otrzymującej akoramidis i w grupie otrzymującej placebo. Obserwowany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i odpowiadający mu postępujący spadek eGFR obserwowane w grupie pacjentów leczonych akoramidisem były odwracalne w przypadku przerwania leczenia.

Wpływ na elektrofizjologię serca

Maksymalna dawka akoramidisu, 1 780 mg, badana jako pojedyncza dawka u zdrowych dorosłych ochotników nie miała klinicznie znaczącego wpływu na przewodnictwo czy repolaryzację w sercu (nie zaobserwowano efektu stężenie-QTc). Obserwacje te wskazują na niskie ryzyko działania proarytmicznego.

Skuteczność kliniczna

Badanie ATTRIBUTE-CM było wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z udziałem 632 uczestników z ATTR-CM dziedziczną lub typu dzikiego (mutacja odziedziczona/rodzinna lub stwierdzona *de novo*) oraz niewydolnością serca klasy I-III według NYHA, z obecnymi lub wcześniejszymi objawami niewydolności serca. Uczestnicy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej akoramidis w dawce 712 mg ($n=421$) albo do grupy otrzymującej placebo ($n=211$) dwa razy na dobę przez 30 miesięcy. Przypisanie pacjentów do leczenia było stratyfikowane w zależności od tego, czy uczestnicy mieli dziedziczną ATTR-CM (ATTRv-CM) czy ATTR-CM typu dzikiego (ATTRwt-CM) oraz stopnia nasilenia choroby w punkcie początkowym, tj. stężenie NT-proBNP i czynność nerek definiowana eGFR. Pacjenci z $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ zostali wykluczeni z badania.

Tabela 2: Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa (populacja mITT¹)

Charakterystyka	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Wiek – w latach		
Średnia (odchylenie standardowe)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Płeć – liczba (%)		
Mężczyźni	374 (91,4)	181 (89,6)
Kobiety	35 (8,6)	21 (10,4)
Genotyp TTR ² – liczba (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Klasa wg NYHA – liczba (%)		
Klasa I wg NYHA	51 (12,5)	17 (8,4)
Klasa II wg NYHA	288 (70,4)	156 (77,2)
Klasa III wg NYHA	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (mL/min/1,73 m^2) – liczba (%)		
$\text{eGFR} \geq 45$	344 (84,1)	173 (85,6)
$\text{eGFR} < 45$	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/mL) – liczba (%)		
$\leq 3\,000$	268 (65,5)	133 (65,8)
$> 3\,000$	141 (34,5)	69 (34,2)
ATTR NAC stopień ³ – liczba (%)		

Charakterystyka	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Wszczepiony na stałe stymulator serca w wywiadzie – liczba (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Migotanie przedsionków w wywiadzie – liczba (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Skróty: ATTRv = dziedziczny wariant amyloidozy transtyretynowej, ATTRwt = typ dziki amyloidozy transtyretynowej, NAC = Krajowe Centrum Amyloidozy (ang. *National Amyloidosis Centre*), Londyn, Wielka Brytania, NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, eGFR = szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej, NT-proBNP = N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B, TTR = transtyretyna

¹ mITT = zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia (wartości wyjściowe eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m²).

² Czynniki stratyfikacyjne.

³ Stopień I wg NAC (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL i eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stopień II (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/mL i eGFR < 45 mL/min/1,73 m² lub NT-proBNP > 3 000 pg/mL i eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Stopień III (NT-proBNP > 3 000 pg/mL i eGFR < 45 mL/min/1,73 m²).

Uczestnicy mogli rozpocząć leczenie tafamidisem metodą otwartej próby, jeśli został on przepisany jako lek stosowany równolegle po 12 miesiącach udziału w badaniu. Łącznie 107 uczestników otrzymywało tafamidis, 61 (14,9%) w grupie otrzymującej akoramidis i 46 (22,8%) w grupie otrzymującej placebo.

Pierwszorzędowym celem badania było ustalenie wyższości akoramidisu nad placebo w hierarchicznym punkcie końcowym obejmującym zgon z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause mortality*, ACM) i łączną częstość występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular-related hospitalizations*, CVH). Drugorzędowe cele obejmowały ocenę ACM, CVH, odległości pokonywanej podczas testu 6-minutowego marszu (6MWD), podsumowania ogólnego kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary*, KCCQ) (miernik jakości życia) oraz stężenie TTR i NT-proBNP w surowicy. Główne analizy skuteczności przeprowadzono dla 611 uczestników w grupie poddanej zmodyfikowanej analizie zgodnej z zamiarem leczenia (mITT), bez dostosowania w przypadku wprowadzenia tafamidisu metodą otwartej próby.

Analiza skuteczności

W analizie skuteczności zastosowano stratyfikowany test Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) w sposób hierarchiczny wobec ACM i CVH w okresie 30 miesięcy badania. Metoda polegała na porównaniu każdego uczestnika z każdym z pozostałych uczestników w ramach każdej warstwy na zasadzie porównań w parze. W ramach tej metody hierarchicznej uczestnicy w każdej parze są najpierw porównywani w ACM, a następnie w CVH tylko, jeśli porównanie w ACM nie przyniosło rozstrzygnięcia. Wynik tej analizy był statystycznie istotny (tabela 3).

W grupie otrzymującej akoramidis i w grupie otrzymującej placebo zgon z dowolnej przyczyny odnotowano odpowiednio u 19,3% i 25,7% uczestników. Większość (79%) zgonów miało przyczynę związaną z układem sercowo - naczyniowym, przy czym akoramidis wykazał 30% zmniejszenie ryzyka względnego zgonu związanego z układem sercowo - naczyniowym w porównaniu z placebo. Zgon z przyczyn sercowo - naczyniowych zgłoszono dla 14,9% i 21,3% uczestników, odpowiednio, w grupie otrzymującej akoramidis i placebo; współczynnik hazardu: 0,709 (95% CI: 0,476 1,054, p=0,0889, model proporcjonalnego hazardu Coxa).

Analiza regresji Coxa wykazała 35,5% spadek łącznego ryzyka wystąpienia ACM lub pierwszej hospitalizacji związanej z przyczyn sercowo - naczyniowych (współczynnik hazardu: 0,645 [95% CI:

0,500, 0,832, $p=0,0008$]). Rozdzielenie krzywych Kaplana-Meiera zaobserwowane w miesiącu 3, które pogłębiało się w stałym tempie do 30 miesiąca włącznie (rysunek 1).

Wyniki w zakresie skuteczności dotyczące ACM i CVH wykazane w populacji mITT obserwowano również w populacji ITT (wszyscy zrandomizowani uczestnicy niezależnie od wartości wyjściowych eGFR).

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności w analizie Finkelsteina-Schoenfelda, zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych w miesiącu 30 w badaniu ATTRIBUTE-CM (populacja mITT)

Parametr	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Połączenie ACM i łącznej częstości występowania CVH Wskaźnik wygranych (95% CI) Wartość p dla testu F-S ¹	1,464 (1,067; 2,009) p = 0,0182	
Liczba (%) uczestników żyjących w miesiącu 30 ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Liczba (%) uczestników z CVH	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Liczba łącznych zdarzeń CVH	182	170
Częstość występowania CVH na rok na uczestnika (średnia) ³	0,29	0,55
Wskaźnik ryzyka względnego ⁴		
Wartość p	0,496 p<0,0001	

Skróty: F-S = Finkelsteina-Schoenfelda; ACM = zgon z dowolnej przyczyny; CVH = hospitalizacja z przyczyn sercowo - naczyniowych; mITT = zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia; CI = przedział ufności

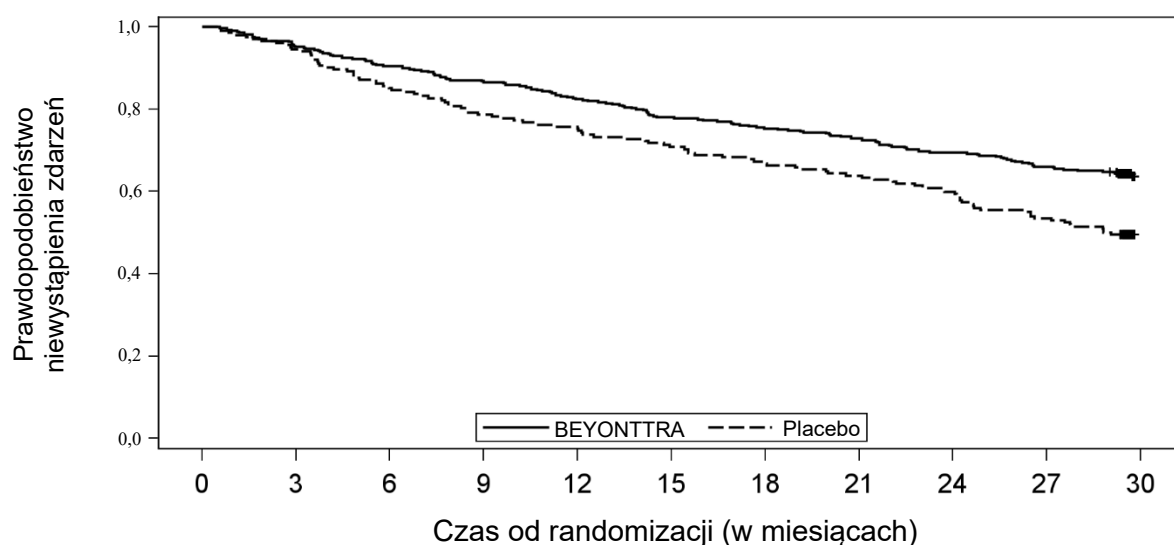
¹ W metodzie F-S porównuje się każdą parę uczestników w odniesieniu do każdej warstwy w sposób hierarchiczny, rozpoczynając od ACM. Jeśli wynik dla pary jest nierozstrzygujący w ACM, oceniane są parametry w CVH.

² Przeszczep serca i wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego czynność serca są uznawane za czynniki wskazujące na końcowe stadium choroby. W związku z tym te zdarzenia były traktowane w analizie jako równoważne ze zgonem. Dlatego ci pacjenci nie zostali uwzględnieni w „Liczbie uczestników żyjących w miesiącu 30”, nawet jeśli pacjenci ci faktycznie żyli zgodnie z oceną statusu pod względem przeżycia przeprowadzoną po 30 miesiącach. Status przeżycia w miesiącu 30 był znany dla wszystkich pacjentów.

³ CVH na rok na każdego uczestnika obliczano zgodnie ze wzorem (łączna liczba stwierdzonych CVH dla uczestnika) / (czas trwania obserwacji kontrolnej w latach) i uwzględniano zdarzenia nagłej interwencji klinicznej w trybie ambulatoryjnym (EOCI). EOCI definiuje się jako wizyty medyczne (np. w oddziale ratunkowym, przychodni oferującej pilną pomoc medyczną, przychodni dziennej) trwające <24 godzin w celu zastosowania dożylniej terapii moczopędnej z powodu zdekompensowanej niewydolności serca.

⁴ Na podstawie modelu ujemnej regresji dwumianowej.

Rysunek 1: Czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny lub pierwszej hospitalizacji z przyczyn sercowo - naczyniowych



Pacjenci objęci ryzykiem (zdarzenia skumulowane)										
BEYONTTRA	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)
Placebo	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)
										0 (102)

Odległość pokonywana podczas testu 6-minutowego marszu (6MWD) i KCCQ

Wpływ leczenia akoramidisem na zdolności do funkcjonowania i stan zdrowia oceniano z wykorzystaniem, odpowiednio, 6MWD oraz KCCQ, ocena ogólna (KCCQ-OS), na który składają się odpowiednio następujące domeny: ograniczenia fizyczne, objawy, ograniczenia społeczne i jakość życia (Tabela 4). Wynik leczenia na korzyść akoramidisu zaobserwowano po raz pierwszy w ocenach 6MWD i KCCQ-OS, odpowiednio, w miesiącu 18 i miesiącu 3, i utrzymał się on do miesiąca 30 łącznie.

Tabela 4: Wyniki testu 6MWD i ogólnej oceny na podstawie kwestionariusza KCCQ-OS

Punkty końcowe*	Średnia wartość wyjściowa (SD)		Zmiana względem wartości wyjściowej do miesiąca 30, średnia obliczona metodą LS (SE)		Różnica w wynikach leczenia w porównaniu z placebo, średnia liczona metodą LS (96% CI)	wartość p
	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (metry)	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

Skróty: 6MWD = odległość pokonywana podczas testu 6-minutowego marszu; CI = przedział ufności; KCCQ-OS = wyniki oceny wg Kwestionariusza Kansas City dotyczącego kardiomiopatii, ocena ogólna; LS = metoda najmniejszych kwadratów; SD = odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy

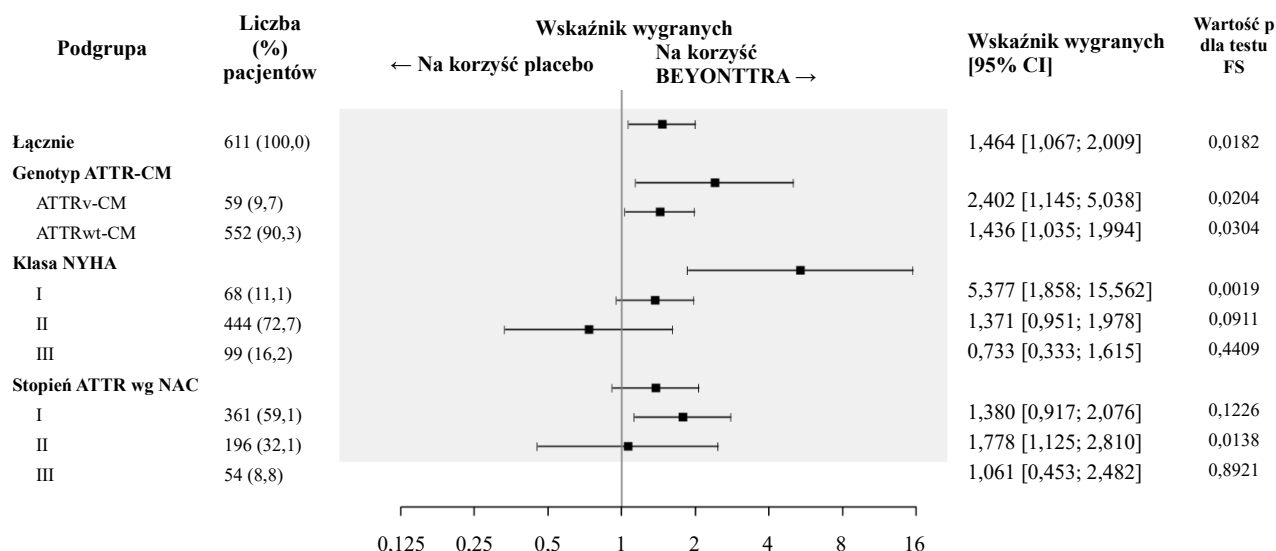
* Wyższe wartości wskazują na lepszy stan zdrowia.

Analiza podgrup

Wyniki testu F-S zastosowane wobec ACM i CVH (uzupełnione o wskaźnik wygranych (ang. *win ratio*)) konsekwentnie wskazują na nadrzędność akoramidisu w porównaniu z placebo w podgrupach

według parametru stratyfikacyjnego (typ dziki lub wariant mutacyjny), klasa wg NYHA i stopień ATTR wg NAC (ang. *National Amyloidosis Centre*) (Rysunek 2).

Rysunek 2: Hierarchiczna analiza zgonów z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, wynik testu Finkelsteina-Schoenfelda i wskaźnik wygranych w populacji łącznej i według podgrup (populacja mITT)¹



Skróty: ACM = zgon z dowolnej przyczyny; ATTRwt-CM = ATTR-CM typu dzikiego; ATTRv-CM = dziedziczna ATTR-CM; CVH = hospitalizacja z przyczyn sercowo - naczyniowych; F-S = Finkelsteina-Schoenfelda; NAC = Krajowe Centrum Amyloidoz (Londyn, Wielka Brytania); NYHA = Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne; Stopień I wg NAC (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/mL i eGFR $\geq$ 45 mL/min/1,73 m²), Stopień II (NT-proBNP $\leq$ 3 000 pg/mL i eGFR < 45 mL/min/1,73 m² lub NT proBNP > 3 000 pg/mL i eGFR $\geq$ 45 mL/min/1,73 m²), Stopień III (NT-proBNP > 3 000 pg/mL i eGFR < 45 mL/min/1,73 m²)

¹ Wskaźnik wygranych to liczba par, w których „wygrali” uczestnicy leczenia akoramidisem podzielona przez liczbę par, w których „wygrali” uczestnicy otrzymujący placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z zastosowaniem produktu leczniczego BEYONTTRA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w celu leczenia ATTR-CM (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wzrost parametrów ekspozycji (pole pod krzywą stężenia w czasie [AUC] i maksymalne stężenie [C_{max}]) był poniżej proporcjonalnego do dawki po podaniu dawki pojedynczej (do 1 780 mg) i wielokrotnej (do 712 mg) dwa razy na dobę.

Po podaniu doustnym akoramidis jest szybko wchłaniany, a stężenie maksymalne w osoczu niezmienionej postaci akoramidisu jest zwykle osiągnięte w ciągu 1 godziny. Zwiększenie stężeń w osoczu obserwowano dla dawek akoramidisu od 44,5 mg raz na dobę do 712 mg raz na dobę. Ekspozycja w osoczu wydawała się maksymalna w dawkach od powyżej 712 mg do 1 068 mg. Stan stacjonarny jest osiągnięty po 10 dniach podawania dawki 712 mg dwa razy na dobę, a wielokrotne podawanie dawki skutkuje nieznacznym (około 1,3-krotność do 1,6-krotność) kumulowaniem akoramidisu.

Całkowita biodostępność nie jest znana, jednak co najmniej 75-80% pojedynczej dawki 712 mg podanej doustnie jest wchłaniane, jak wynika z badania ADME (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) u ludzi.

Pokarm nie ma wpływu na ogólny stopień wchłaniania akoramidisu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 712 mg akoramidisu podawanego dwa razy na dobę wynosi 654 litrów. *In vitro* akoramidis wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 96,4%. Akoramidis wiąże się głównie z TTR.

Metabolizm

Metabolizm akoramidisu oceniano po podaniu pojedynczej dawki doustnej [¹⁴C]-akoramidisu zdrowym dorosłym ochotnikom. Akoramidis jest metabolizowany głównie przez glukuronidację, przy czym β-D-glukuronid akoramidisu (akoramidis-AG) jest głównym metabolitem (7,6% wszystkich krążących związków wykazujących radioaktywność). Akoramidis-AG jest około trzykrotnie mniej aktywny farmakologicznie niż akoramidis, ma mniejszy potencjał wiązania kowalentnego i nie przyczynia się w znaczącym stopniu do aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania akoramidisu wynosi około 27 godzin po podaniu pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym pozorny klirens po podaniu doustnym akoramidisu wynosi 15,6 L/h.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej [¹⁴C]-akoramidisu zdrowym dorosłym ochotnikom około 34% radioaktywności dawki odzyskano z kału (akoramidis był głównym składnikiem) a około 68% z moczu. Ilość akoramidisu w postaci niezmienionej w moczu wynosiła <10%.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce akoramidisu w zależności od wieku (18,0–89,3 roku), rasy/pochodzenia etnicznego (w tym pochodzenie japońskie/inne niż japońskie), płci lub zaburzenia czynności nerek (eGFR 25,4–157 mL/min/1,73 m²).

Na podstawie modelowania populacji PK, AUC akoramidisu w stanie stacjonarnym było o 37% wyższe u zdrowych ochotników niż w grupie pacjentów. Ponadto w porównaniu z uczestnikami rasy białej, AUC w stanie stacjonarnym u uczestników rasy czarnej było o 23% wyższe, a u uczestników rasy innej niż biała i innej niż czarna, o 38% wyższe. Te wyniki mieszczą się w zakresie zmienności międzyosobniczej (CV = 38%). Model przewidywał również istotne klinicznie różnice w farmakokinetyce akoramidisu w zależności od masy ciała w zakresie mas ciała od 50,9 do 133 kg.

Nie przeprowadzono specjalnego badania dotyczącego upośledzenia zaburzeń nerek, ponieważ akoramidis nie jest eliminowany głównie przez nerki. Jednak pomimo tego, że główny metabolit (akoramidis-AG) nie ma klinicznie znaczącego wpływu na aktywność farmakologiczną w badanej populacji, dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) są ograniczone i nie ma danych dotyczących pacjentów dializowanych. Klirens metabolitu akoramidisu, akoramidis-AG, może być zaburzony przez ciężką niewydolność nerek, co potencjalnie może skutkować wyższą ogólnoustrojową ekspozycją na akoramidis-AG. Chociaż nie oczekuje się, aby ten potencjalny wzrost ekspozycji na akoramidis-AG miał klinicznie istotny wpływ na aktywność farmakologiczną, akoramidis należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Akoramidisu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, szkodliwego wpływu na rozwój płodu i reprodukcję (płodność i rozwój embrionu/płodu) nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu na szczurach z zastosowaniem akoramidisu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego zaobserwowano mniejszą przeżywalność młodych, obniżone masy ciała młodych oraz deficyty poznawcze po podaniu matce dawki akoramidisu 1 000 mg/kg/dobę w trakcie ciąży i karmienia piersią. Przy tej dawce obserwowano również ciężkie działanie toksyczne u matki, w tym utratę masy ciała w okresie organogenezy. Poziom dawki, przy której nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) w badaniu szkodliwego wpływu na rozwój pre- i postnatalny u szczurów został ustalony dla badanej dawki 350 mg/kg/dobę akoramidisu, wartości AUC były około 21-krotnie wyższe niż ekspozycja na akoramidis u ludzi w dawkach klinicznych.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących transportu przez łożysko i przenikania do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Krzemionka koloidalna uwodniona (E 551)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poliwinylowego (E 1209)
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Monokaprylokaprynian glicerolu typu I (E 471)
Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy (E 1520)
Hypromeloza 2910 (E 464)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe – formowane termicznie blistry z podwójnymi zagłębieniami z PVC/PCTFE z pokrywą z folii aluminiowej

Wielkości opakowań: 120 tabletek w 6 blistrach, każdy z 10 zagłębieniami (2 tabletki na zagłębienie)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1906/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 lutego 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****Opakowanie blistrowe, tabletki powlekane****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BEYONTTRA 356 mg tabletki powlekane
akoramidis

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodrek akoramidisu w dawce odpowiadającej 356 mg akoramidisu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tabletki powlekane należy połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1906/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

BEYONTTRA 356 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z FOLII

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BEYONTTRA 356 mg tabletki powlekane
akoramidis

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG (*logo firmy Bayer*)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

BEYONTTRA 356 mg tabletki powlekane akoramidis

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek BEYONTTRA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku BEYONTTRA
3. Jak przyjmować lek BEYONTTRA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BEYONTTRA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek BEYONTTRA i w jakim celu się go stosuje

Lek BEYONTTRA zawiera substancję czynną akoramidis (w postaci chlorowodoru).

Stosuje się go w leczeniu osób dorosłych z kardiomiopatią (chorobą mięśnia sercowego) wynikającą z amyloidozy transtyretynowej (ATTR-CM).

U osób z amyloidozą transtyretynową białko o nazwie transtyretyna (TTR) nie działa prawidłowo, co powoduje jego rozpad i tworzenie włóknistych skupisk zwanych amyloidami. Gdy w sercu gromadzą się amyloidy, mięsień sercowy staje się sztywny i serce nie może już pracować prawidłowo. Lek BEYONTTRA stabilizuje TTR, co może zapobiegać jego rozpadowi i tworzeniu się amyloidów. Pomaga osobom, których serce ma kardiomiopatię w przebiegu amyloidozy transtyretynowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku BEYONTTRA

Kiedy nie przyjmować leku BEYONTTRA

Jeśli pacjent ma uczulenie na akoramidis lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku BEYONTTRA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, zwłaszcza jeśli u pacjenta występują problemy dotyczące wątroby lub ciężka choroba nerek.

Po rozpoczęciu leczenia mogą wystąpić zmiany w wynikach badań krwi oceniających czynność nerek, ale zmiany te nie powinny być szkodliwe dla nerek.

Dzieci i młodzież

Lek BEYONTTRA nie jest stosowany u dzieci i młodzieży. Nie badano jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Lek BEYONTTRA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek BEYONTTRA może zmieniać wyniki badań krwi dotyczące tarczycy, ale zmiany te nie powinny być szkodliwe dla czynności tarczycy.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku, ponieważ nie wiadomo, czy lek BEYONTTRA może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka kobiecego. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku. Brak danych dotyczących stosowania leku BEYONTTRA u kobiet w ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek BEYONTTRA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek BEYONTTRA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to dwie tabletki powlekane (712 mg) przyjmowane doustnie dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową wynosi 1 424 mg akoramidisu.

Tabletki BEYONTTRA należy połykać w całości. Można je przyjmować z wodą, z pokarmem lub bez pokarmu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku BEYONTTRA

Nie należy przyjmować więcej tabletek, niż zalecił lekarz. Jeśli pacjent uważa, że zażył zbyt dużą dawkę leku, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku BEYONTTRA

Jeśli pacjent pominął przyjęcie tabletek, kolejną dawkę powinien przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku BEYONTTRA

Nie należy przerywać stosowania leku BEYONTTRA bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Choroba może postępować, jeśli pacjent przestanie przyjmować lek BEYONTTRA.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe działania niepożądane to:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka
- bolesne zapalenie stawów (dna moczanowa).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BEYONTTRA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BEYONTTRA

- Substancją czynną leku jest akoramidis (w postaci chlorowodorku). Każda tabletka zawiera chlorowodorek akoramidisu w dawce odpowiadającej 356 mg akoramidisu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokryształiczna (E 460), kroscarmeloza sodowa (E 468), dwutlenek krzemu koloidalny uwodniony (E 551), magnezu stearynian (E 470b), kopolimer szczepiony makrogołu i alkoholu poli(winylowego) (E 1209), talk (E 553b), tytanu dwutlenek (E 171), glicerylu monokaprylokapronian typ I (E 471), alkohol poliwinylowy (E 1203), żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy (E 1520), hypromeloza 2910 (E 464).
- Informacje dotyczące sodu znajdują się w punkcie 2.

Jak wygląda lek BEYONTTRA i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane BEYONTTRA 356 mg (tabletki) są białe i owalne, o wymiarach około 15 mm długości x 7,5 mm szerokości, z nadrukiem “BEYONTTRA” wykonanym czarnym tuszem po jednej stronie.

Lek BEYONTTRA jest dostępny w blisterach z podwójnymi zagłębieniami PVC/PCTFE z pokrywą z folii aluminiowej w opakowaniu zawierającym 120 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>