

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

BEYONTTRA 356 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje akoramidis-hydrochlorid v množstve zodpovedajúcom 356 mg akoramidisu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele, oválne filmom obalené tablety, približne 15 mm × 7,5 mm, s čiernou potlačou „BEYONTTRA“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

BEYONTTRA je indikovaná na liečbu transtyreťínovej amyloidózy divokého typu (wild-type) alebo variantnej transtyreťínovej amyloidózy u dospelých pacientov s kardiomyopatiou (ATTR-CM).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s transtyreťínovou amyloidnou kardiomyopatiou (ATTR-CM).

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka akoramidisu je 712 mg (dve tablety, 356 mg) perorálne, dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 424 mg.

Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti u pacientov s NYHA triedou IV podľa asociácie *New York Heart Association* (NYHA) (pozri časť 5.1).

#### Vynechaná dávka

Vynechané jednotlivé dávky sa nesmú nahrádzať užitím dvojnásobnej dávky. Dávkovanie má pokračovať v najbližšom plánovanom čase.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Vzhľadom na nízky renálny klírens akoramidisu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené (pozri časti 4.4 a 5.2) a údaje o pacientoch na dialýze nie sú k dispozícii. Preto sa má akoramidis v tejto populácii používať s opatrnosťou.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili štúdie s akoramidisom, a preto sa neodporúča jeho použitie v tejto populácii (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Použitie akoramidisu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu „liečba wild-type alebo variantnej transtretinovej amyloidózy s kardiomyopatiou“.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé. BEYONTTRA sa môže užívať s vodou, s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili štúdie s akoramidisom, a preto sa neodporúča jeho použitie v tejto populácii (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

Údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené (pozri časti 4.4 a 5.2) a údaje o pacientoch na dialýze nie sú k dispozícii. Preto sa má akoramidis v tejto populácii používať s opatrnosťou.

### Renálne hemodynamické parametre

U pacientov liečených akoramidisom sa počas prvého mesiaca liečby vyskytlo počiatočné zníženie odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) a zodpovedajúce zvýšenie meranej hodnoty sérového kreatinínu (pozri časť 5.1).

Táto zmena v eGFR a hodnote sérového kreatinínu nebola progresívna, bola reverzibilná u pacientov, u ktorých sa prerušila liečba a nesúvisela s poškodením obličiek, čo je konzistentné s renálnym hemodynamickým účinkom.

### Informácie o pomocných látkach

#### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Účinok akoramidisu na iné lieky

#### *Transportné systémy*

Na základe klinickej štúdie u zdravých dospelých dobrovoľníkov sa neočakáva, že inhibícia transportéra organických aniónov (OAT)-1 a -3 povedie ku klinicky významným liekovým interakciám so substrátmi OAT-1 a OAT-3 (napr. nesteroidné protizápalové lieky, bumetanid, furosemid, lamivudín, metotrexát, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudín, zalcitabín).

Na základe štúdie *in vitro* sa pri klinicky významných koncentráciách nepredpokladá žiadna lieková interakcia so súbežne podávanými substrátmi proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Na základe štúdií *in vitro* je nepravdepodobné, že akoramidis spôsobí akékoľvek klinicky významné liekové interakcie závislé od uridín 5'-difosfo (UDP)-glukuronozyltransferázy alebo od cytochrómu P450. *In vitro* bolo preukázané, že akoramidis je inhibítorom CYP2C8 a CYP2C9. Neuskutočnila sa žiadna *in vivo* štúdia. Preto sa súbežne podávané substráty CYP2C8 a CYP2C9 s úzkym terapeutickým indexom majú používať s opatrnosťou.

### Účinok iných liekov na akoramidis

#### *Diuretiká*

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky (FK) súbežné užívanie diuretík u pacientov nemá vplyv na plazmatické koncentrácie akoramidisu v rovnovážnom stave.

#### *Inhibitory proteínu rezistencie rakoviny prsníka*

Akoramidis je substrát pre BCRP. Na základe štúdie *in vitro* sa neočakáva žiadna klinicky významná lieková interakcia s BCRP.

#### *Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu*

Neuskutočnila sa žiadna špecializovaná *in vivo* štúdia liekových interakcií s látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu. Účinok látok znižujúcich žalúdočnú kyselinu na farmakokinetiku akoramidisu teda nie je známy. Hoci rozpustnosť akoramidisu je silne závislá od pH vo fyziologickom rozmedzí pH, nepozorovali sa žiadne rozdiely v systémovej expozícii akoramidisu alebo vo farmakodynamickom markeri (stabilizácia TTR) medzi pacientmi užívajúcimi látky znižujúce kyselinu a pacientmi, ktorí neužívali látky znižujúce kyselinu, v štúdií fázy 3.

### Vplyv na laboratórny test

Akoramidis môže znižovať sérové koncentrácie voľného tyroxínu bez sprievodnej zmeny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Nepozorovali sa žiadne príslušné klinické nálezy, ktoré by zodpovedali dysfunkcii štítnej žľazy.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití akoramidisu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu pri dávke, ktorá tiež spôsobila toxicitu pre matku (pozri časť 5.3). Akoramidis sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa akoramidis alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3). Akoramidis sa nemá užívať počas dojčenia.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na fertilitu u ľudí. V predklinických štúdiách pri supratherapeutických expozíciách sa nepozorovala porucha fertility.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

BEYONTTRA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe klinickej štúdie boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami hnačka (11,6 %) a dna (11,2 %).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Údaje o bezpečnosti odzrkadľujú expozíciu 421 účastníkov s ATTR-CM akoramidisu 712 mg (vo forme dvoch tabliet po 356 mg) podávanému perorálne dvakrát denne počas pivotnej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 s pevne stanoveným trvaním liečby 30 mesiacov u pacientov s diagnostikovanou ATTR-CM.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie použitím štandardnej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ). Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke nižšie pochádzajú z kumulatívnych klinických údajov od účastníkov s ATTR-CM.

#### **Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>   | <b>Veľmi časté</b> |
|-------------------------------------|--------------------|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | hnačka             |
| Poruchy metabolizmu a výživy        | dna                |

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Väčšina prípadov hnačky a dny nebola závažná a vyriešila sa.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním.

V prípade podozrenia na predávkovanie má byť liečba symptomatická a podporná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, iné kardiaká, ATC kód: C01EB25.

#### Mechanizmus účinku

Transtyretínová amyloidná kardiomyopatia je iniciovaná disociáciou tetraméru transtyretínu (TTR) na jeho základné monoméry. Tie sa nesprávne skladajú a agregujú ako oligomérne amyloidné prekursor, ktoré sa ukladajú v srdci, kde sa zhromažďujú do amyloidných fibríl.

Akoramidis je špecifický stabilizátor TTR. Akoramidis bol navrhnutý tak, aby napodobňoval ochranný genetický variant ochorenia (T119M) prostredníctvom tvorby vodíkových väzieb so susednými serínovými zvyškami v oboch väzbových miestach tetraméru pre tyroxín. Táto interakcia zvyšuje stabilitu tetraméru, inhibuje jeho disociáciu na monoméry, čím spomaľuje amyloidogénny proces, ktorého výsledkom je ATTR-CM.

#### Farmakodynamické účinky

S akoramidisom bola pozorovaná takmer úplná stabilizácia transtyretínu pri wild-type a vo všetkých testovaných genotypoch amyloidogénnych variantov vrátane najrozšírenejších genotypov V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) a V122I (p.V142I). V štúdií ATTRibute-CM sa u pacientov (wild-type a variantná ATTR) liečených akoramidisom (712 mg dvakrát denne) pozorovala takmer úplná ( $\geq 90\%$ ) stabilizácia TTR pri prvom hodnotení po zahájení dávky (28. deň) a pretrvávala až do 30. mesiaca. Pri všetkých meraniach po východiskovej hodnote (od 28. dňa až do 30. mesiaca) bola hladina TTR vyššia v skupine s akoramidisom v porovnaní s placebom (v 30. mesiaci, priemerná zmena oproti východiskovej hodnote 9,1 mg/dl s akoramidisom oproti 1,3 mg/dl s placebom).

V štúdií ATTRibute-CM bol nárast N-terminálneho prohormónu mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP) v 30. mesiaci v prospech akoramidisu a predstavoval približne polovicu nárastu pozorovaného s placebom. S akoramidisom sa tiež pozoroval nižší nárast troponínu I oproti placebo.

V štúdií ATTRibute-CM bola priemerná východisková hodnota sérového kreatinínu (a odhadovaná GFR) v skupine s akoramidisom 110,0  $\mu\text{mol/l}$  (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a v skupine s placebom 109,0  $\mu\text{mol/l}$  (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). V 28. deň došlo k zmene priemernej hodnoty sérového kreatinínu (eGFR) oproti východiskovej hodnote, pričom hodnota bola vyššia v skupine s akoramidisom (pozorované hodnoty sérového kreatinínu v 28. deň: 129,3  $\mu\text{mol/l}$ , eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v porovnaní so skupinou s placebom (pozorované hodnoty sérového kreatinínu v 28. deň: 110,6  $\mu\text{mol/l}$ , eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Po 28. dni zostal sérový kreatinín (eGFR) v skupine s akoramidisom po zvyšok štúdie stabilný. V skupine s placebom došlo k postupnému zvýšeniu sérového kreatinínu a zodpovedajúcemu postupnému poklesu eGFR od východiskovej hodnoty do 30. mesiaca. V 30. mesiaci bola hodnota sérového kreatinínu 123,4  $\mu\text{mol/l}$  (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pre akoramidis a 117,2  $\mu\text{mol/l}$  (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pre placebo. Pozorované zvýšenie sérového kreatinínu a zodpovedajúce zníženie eGFR pozorované u pacientov liečených akoramidisom bolo v prípade prerušenia liečby reverzibilné.

#### *Elektrofyziológia srdca*

Maximálna dávka akoramidisu, 1 780 mg, skúmaná ako jednorazová dávka u zdravých dospelých dobrovoľníkov, nemala klinicky významný účinok na vedenie alebo repolarizáciu srdca (nepozoroval sa žiadny účinok koncentrácie na QTc). Tieto pozorovania naznačujú nízke riziko proarytmie.

### Klinická účinnosť

Štúdia ATTRIBUTE-CM bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia uskutočnená u 632 účastníkov s wild-type alebo variantnou formou (dedičnou alebo de novo) ATTR-CM a srdcovým zlyháváním NYHA triedy I-III, s aktuálnymi alebo predchádzajúcimi symptómami srdcového zlyhávania. Účastníci boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na liečbu 712 mg akoramidisu (n = 421) alebo zodpovedajúcim placebo (n = 211) dvakrát denne počas 30 mesiacov. Pridelenie liečby bolo stratifikované podľa toho, či účastníci mali variantnú ATTR-CM (ATTRv-CM) alebo wild-type ATTR-CM (ATTRwt-CM), a podľa závažnosti ochorenia vo východiskovom stave, t. j. hladiny NT-proBNP a funkcie obličiek definovanej hodnotou eGFR. Pacienti s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> boli vylúčení z účasti na štúdiu.

**Tabuľka 2: Demografické údaje a východiskové charakteristiky (populácia mITT<sup>1</sup>)**

| Charakteristika                                             | Akoramidis<br>N = 409 | Placebo<br>N = 202 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Vek – roky                                                  |                       |                    |
| Priemer (štandardná odchýlka)                               | 77,3 (6,5)            | 77,0 (6,7)         |
| Pohlavie – počet (%)                                        |                       |                    |
| Mužské                                                      | 374 (91,4)            | 181 (89,6)         |
| Ženské                                                      | 35 (8,6)              | 21 (10,4)          |
| TTR genotyp <sup>2</sup> – počet (%)                        |                       |                    |
| ATTRv                                                       | 39 (9,5)              | 20 (9,9)           |
| ATTRwt                                                      | 370 (90,5)            | 182 (90,1)         |
| NYHA trieda – počet (%)                                     |                       |                    |
| NYHA trieda I                                               | 51 (12,5)             | 17 (8,4)           |
| NYHA trieda II                                              | 288 (70,4)            | 156 (77,2)         |
| NYHA trieda III                                             | 70 (17,1)             | 29 (14,4)          |
| eGFR <sup>2</sup> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) – počet (%) |                       |                    |
| eGFR ≥ 45                                                   | 344 (84,1)            | 173 (85,6)         |
| eGFR < 45                                                   | 65 (15,9)             | 29 (14,4)          |
| NT-proBNP <sup>2</sup> (pg/ml) – počet (%)                  |                       |                    |
| ≤ 3 000                                                     | 268 (65,5)            | 133 (65,8)         |
| > 3 000                                                     | 141 (34,5)            | 69 (34,2)          |
| Štádium ATTR podľa NAC <sup>3</sup> – počet (%)             |                       |                    |
| I                                                           | 241 (58,9)            | 120 (59,4)         |
| II                                                          | 130 (31,8)            | 66 (32,7)          |
| III                                                         | 38 (9,3)              | 16 (7,9)           |
| Permanentný kardiostimulátor v anamnéze – počet (%)         | 77 (18,8)             | 38 (18,8)          |
| Fibrilácia predsiení v anamnéze – počet (%)                 | 236 (57,7)            | 117 (57,9)         |

Skratky: ATTRv = variantný transtyretínový amyloid, ATTRwt = transtyretínový amyloid wild-type, NAC = National Amyloidosis Centre (Londýn, Spojené kráľovstvo), NYHA = New York Heart Association, eGFR = odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, NT-proBNP = N-terminálny prohormón mozgového natriuretického peptidu, TTR = transtyretín

<sup>1</sup> mITT = modifikovaný zámer liečiť (východisková hodnota eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

<sup>2</sup> Stratifikačné faktory.

<sup>3</sup> NAC – štádium I (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml a eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), štádium II (NT-proBNP ≤ 3 000 pg/ml a eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo NT-proBNP > 3 000 pg/ml a eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), štádium III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml a eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Účastníkom bolo umožnené začať s otvorenou liečbou tafamidisom, ak bol predpísaný ako súbežne podávaný liek po 12 mesiacoch v štúdiu. Tafamidis dostávalo celkom 107 účastníkov, 61 (14,9 %) v skupine s akoramidisom a 46 (22,8 %) v skupine s placebom.

Primárnym cieľom štúdie bolo stanovenie superiority akoramidisu oproti placebo na hierarchickom koncovom ukazovateli, ktorý zahŕňal mortalitu zo všetkých príčin (ACM) a kumulatívnu frekvenciu hospitalizácií súvisiacich s kardiovaskulárnym ochorením (CVH). Sekundárne ciele zahŕňali vyhodnotenie ACM, CVH, vzdialenosť prejdenu za 6 minút chôdze, celkové súhrnné skóre z dotazníka Kansas City o kardiomyopatii (KCCQ-OS) (mierka kvality života), hladinu TTR v sére a NT-proBNP. Hlavné analýzy účinnosti boli vykonané u 611 účastníkov v populácii modifikovaného zámeru liečiť (mITT) bez akejkolvek úpravy pre zavedenie otvorenej liečby tafamidisom.

#### *Analýza účinnosti*

V analýze účinnosti sa hierarchicky aplikoval stratifikovaný test podľa Finkelsteina-Schoenfelda (F-S) na ACM a CVH počas 30-mesačnej štúdie. Touto metódou sa porovnával každý účastník s každým iným účastníkom v rámci každej vrstvy párovým spôsobom. Pri tomto hierarchickom prístupe sú účastníci v každom páre najprv porovnávaní na ACM a následne na CVH len v prípade, ak porovnanie na ACM viedlo k nerozhodnému výsledku. Výsledok tejto analýzy bol štatisticky významný (tabuľka 3).

Mortalita zo všetkých príčin sa hlásila u 19,3 % účastníkov v skupine s akoramidisom a u 25,7 % účastníkov v skupine s placebom. Väčšina (79 %) úmrtí súvisela s kardiovaskulárnym ochorením (KV) a akoramidis preukázal 30 % relatívne zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality v porovnaní s placebom. KV mortalita bola hlásená u 14,9 % účastníkov v skupine s akoramidisom a u 21,3 % účastníkov v skupine s placebom. Pomer rizika: 0,709 (95 % CI: 0,476, 1,054,  $p = 0,0889$ , Coxov model proporcionálnych rizík).

Coxova regresná analýza preukázala 35,5 % zníženie rizika kompozitu celkovej mortality (ACM) alebo prvej KV hospitalizácie (pomer rizika: 0,645 [95 % CI: 0,500, 0,832,  $p = 0,0008$ ]). Separácia v Kaplanových-Meierových krivkách bola pozorovaná v 3. mesiaci a stabilne divergovala v 30. mesiaci (obrázok 1).

Výsledky účinnosti pre ACM a CVH preukázané v populácii mITT sa pozorovali aj v populácii ITT (všetci randomizovaní účastníci bez ohľadu na východiskovú hodnotu eGFR).

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti podľa Finkelsteinovej-Schoenfeldovej analýzy, mortalita zo všetkých príčin a hospitalizácia súvisiaca s kardiovaskulárnym ochorením v 30. mesiaci v štúdiu ATTRIBUTE-CM (populácia mITT)**

| Parameter                                                                                            | Akoramidis<br>N = 409                | Placebo<br>N = 202 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Kombinácia ACM a kumulatívnej frekvencie CVH<br>Pomer výhier (95 % CI)<br>F-S <sup>1</sup> p-hodnota | 1,464 (1,067, 2,009)<br>$p = 0,0182$ |                    |
| Počet (%) účastníkov žijúcich v 30. mesiaci <sup>2</sup>                                             | 330 (80,7 %)                         | 150 (74,3 %)       |
| Počet (%) účastníkov s CVH                                                                           | 109 (26,7 %)                         | 86 (42,6 %)        |
| Celkový počet udalostí CVH                                                                           | 182                                  | 170                |
| Frekvencia CVH za rok na účastníka (priemer) <sup>3</sup>                                            | 0,29                                 | 0,55               |
| Relatívny pomer rizika <sup>4</sup><br>p-hodnota                                                     | 0,496<br>$p < 0,0001$                |                    |

Skratky: F-S = Finkelstein-Schoenfeld, ACM = mortalita zo všetkých príčin, CVH = kardiovaskulárna hospitalizácia, mITT = modifikovaný zámer liečiť, CI = konfidenčný interval

<sup>1</sup> Metóda F-S porovnáva každý pár účastníkov v každej vrstve hierarchickým spôsobom, začínajúc ACM. Ak sú páry vyrovnané na ACM, hodnotia sa na CVH.

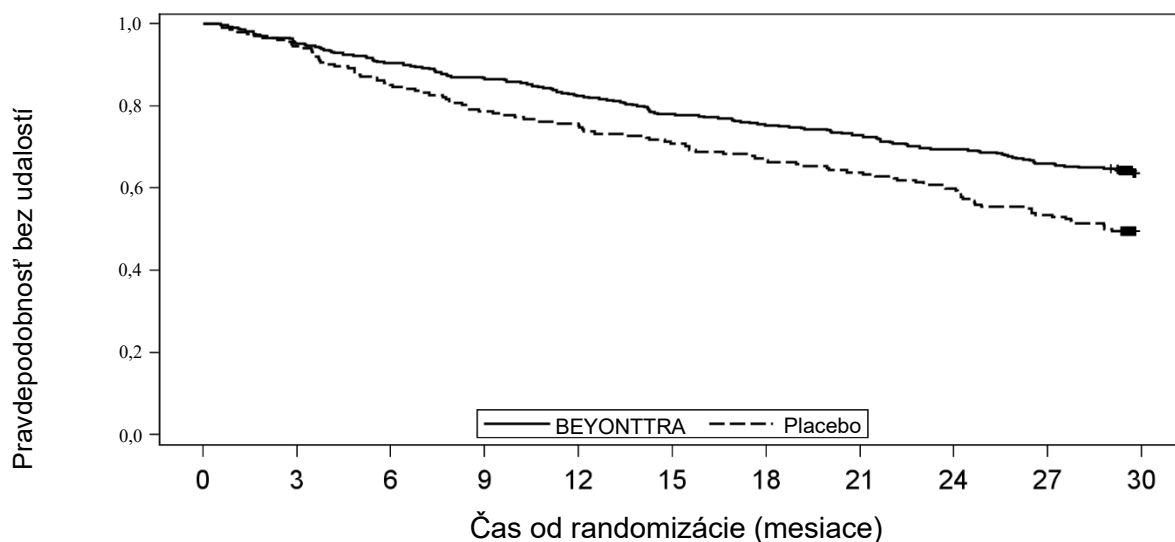
<sup>2</sup> Transplantácia srdca a implantácia zariadenia na mechanickú podporu srdca sa považujú za indikátory blízkeho sa terminálneho štádia. Z tohto dôvodu sa v analýze k týmto príhodám pristupovalo rovnako ako

k prípadom úmrtia. Preto takíto účastníci neboli zahrnutí do „počtu živých účastníkov v 30. mesiaci“, aj keď boli nažive na základe sledovacieho vyhodnocovania vitálneho stavu v 30. mesiaci. Vitálny stav v 30. mesiaci bol známy pre všetkých účastníkov.

<sup>3</sup> CVH za rok pre každého účastníka sa vypočíta ako (celkový počet pozorovaných CVH účastníka)/(trvanie sledovania v rokoch) a zahŕňa udalosti klinického záujmu (EOCI). EOICI sú definované ako návštevy lekára (napr. pohotovosť/oddelenie urgentnej starostlivosti, klinika urgentnej starostlivosti, denná klinika) v trvaní < 24 hodín na účely intravenózne diuretickej liečby v rámci manažmentu dekompenzovaného srdcového zlyhávania.

<sup>4</sup> Z negatívneho binomického regresného modelu.

**Obrázok 1: Čas do úmrtia zo všetkých príčin alebo prvej hospitalizácie súvisiacej s kardiovaskulárnym ochorením**



| Účastníci zostávajúci v riziku (Kumulatívne udalosti) |         |          |          |          |          |          |           |           |           |           |
|-------------------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| BEYONTTTRA                                            | 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)  |

#### Vzdialenosť prejdená za 6 minút chôdze (6MWD) a KCCQ

Liečebný účinok akoramidisu na funkčnú kapacitu a zdravotný stav bol hodnotený pomocou 6MWD a celkového súhrnného skóre KCCQ (KCCQ-OS) zložený z domén pre fyzické limitácie, symptómy, sociálne limitácie a kvalitu života) (tabuľka 4). Účinok liečby v prospech akoramidisu bol prvýkrát pozorovaný v 18. mesiaci pre 6MWD a v 3. mesiaci pre KCCQ-OS a pretrvával do 30. mesiaca.

**Tabuľka 4: Skóre 6MWD a KCCQ-OS**

| Koncové ukazovatele* | Východiskový priemer (SD) |                    | Zmena od východiskovej hodnoty do 30. mesiaca, priemer LS (SE) |                    | Rozdiel medzi liečbou a placebom, priemer LS (96 % CI) | p-hodnota |
|----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|-----------|
|                      | Akoramidis<br>N = 409     | Placebo<br>N = 202 | Akoramidis<br>N = 409                                          | Placebo<br>N = 202 |                                                        |           |
| 6MWD (metre)         | 362,78<br>(103,50)        | 351,51<br>(93,83)  | -64,65<br>(5,51)                                               | -104,29<br>(7,77)  | 39,64<br>(20,18, 59,10)                                | < 0,0001  |
| KCCQ-OS              | 71,73<br>(19,37)          | 70,48<br>(20,65)   | -11,48<br>(1,18)                                               | -21,42<br>(1,65)   | 9,94<br>(5,79, 14,10)                                  | < 0,0001  |

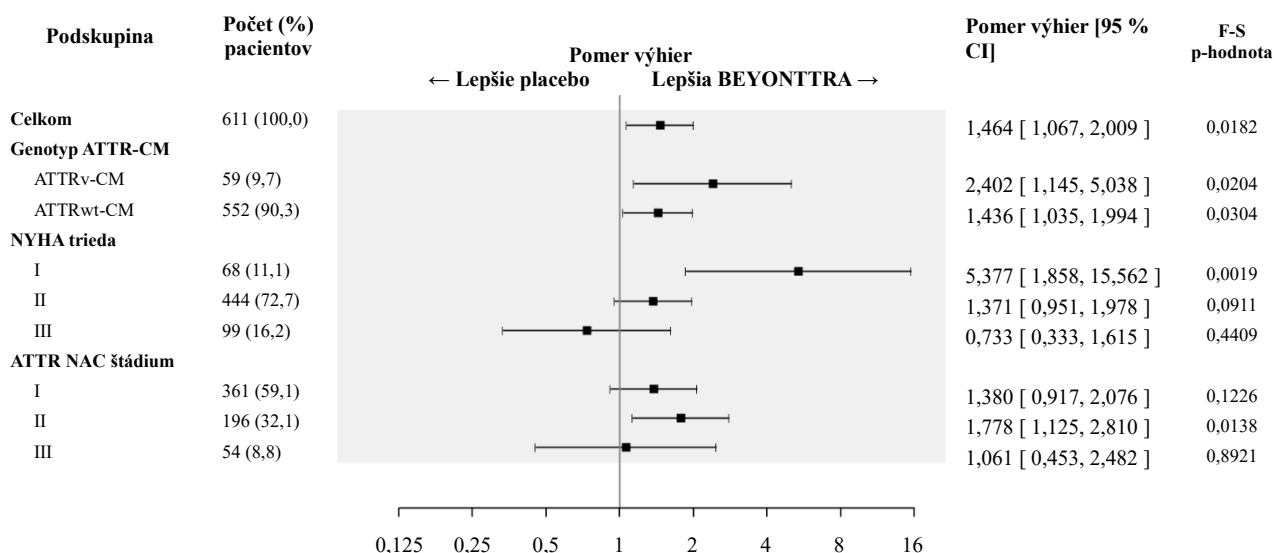
Skratky: 6MWD = vzdialenosť prejdená za 6 minút chôdze, CI = konfidenčný interval, KCCQ-OS = skóre z dotazníka Kansas City o kardiomyopatii – celkové zhrnutie, LS = najmenšie štvorce, SD = štandardná odchýlka, SE = štandardná chyba

\*Vyššie hodnoty znamenajú lepší zdravotný stav.

## Analýza podskupín

Výsledky testu F-S aplikovaného na ACM a CVH (doplnené pomerom výhier) boli konzistentne v prospech akoramidisu oproti placebo v podskupinách stratifikačných parametrov (wild-type alebo variant), NYHA triede a podskupinách štádia ATTR podľa *National Amyloidosis Centre* (NAC) (obrázok 2).

**Obrázok 2: Hierarchická kombinácia mortality zo všetkých príčin a hospitalizácie súvisiacej s CV ochorením, výsledky Finkelsteinovej-Schoenfeldovej analýzy a pomeru výhier, celkovo a podľa podskupiny (populácia mITT)<sup>1</sup>**



Skratky: ACM = mortalita zo všetkých príčin, ATTRwt-CM = wild-type ATTR-CM, ATTRv-CM = variant ATTR-CM, CVH = hospitalizácia súvisiaca s kardiovaskulárnym ochorením, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, NAC = National Amyloidosis Centre (Londýn, Spojené kráľovstvo), NYHA = New York Heart Association, NAC štádium I (NT-proBNP  $\leq$  3 000 pg/ml a eGFR  $\geq$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), štádium II (NT-proBNP  $\leq$  3 000 pg/ml a eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo NT-proBNP > 3 000 pg/ml a eGFR  $\geq$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), štádium III (NT-proBNP > 3 000 pg/ml a eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

<sup>1</sup> Pomer výhier je počet párov „výhier“ účastníkov liečených akoramidisom vydelený počtom párov „výhier“ účastníkov liečených placebo.

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s BEYONTTROU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s ATTR-CM (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Zvýšenie expozičných parametrov (plocha pod krivkou koncentrácie v čase [AUC] a maximálna koncentrácia [C<sub>max</sub>]) bolo menšie ako dávka úmerná pri jednorazovej (do 1 780 mg) alebo viacnásobnej (do 712 mg) dávke dvakrát denne.

Po perorálnom podaní sa akoramidis rýchlo vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia nezmeneného akoramidisu sa zvyčajne dosiahne do 1 hodiny. Zvýšenia plazmatickej koncentrácie sa pozorovali pri dávkach akoramidisu od 44,5 mg jedenkrát denne do 712 mg jedenkrát denne. Plazmatické expozície sa zdali byť nasýtené pri dávkach akoramidisu od 712 mg do 1 068 mg. Ustálený stav sa dosiahne po 10 dňoch dávky 712 mg dvakrát denne a opakované dávky vedú k malej (približne 1,3- až 1,6-násobnej) akumulácii akoramidisu.

Absolútna biologická dostupnosť nie je známa. Na základe štúdie ADME (absorpcia, distribúcia, metabolizmus, vylučovanie) u ľudí sa však absorbuje najmenej 75 – 80 % perorálne podanej jednorazovej dávky 712 mg.

Celkový rozsah absorpcie akoramidisu nie je ovplyvnený príjmom potravy.

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem 712 mg akoramidisu podávaného dvakrát denne v ustálenom stave je 654 litrov. *In vitro* väzba akoramidisu na ľudské plazmatické proteíny je 96,4 %. Akoramidis sa primárne viaže na TTR.

### Biotransformácia

Metabolizmus akoramidisu bol charakterizovaný po podaní jednorazovej perorálnej dávky [<sup>14</sup>C]-akoramidisu zdravým dospelým dobrovoľníkom. Akoramidis sa metabolizuje prevažne glukuronidáciou, pričom prevládajúcim metabolitom je akoramidis-β-D-glukuronid (akoramidis-AG) (7,6 % celkovej cirkulujúcej rádioaktivity). Akoramidis-AG je približne 3-krát menej farmakologicky aktívny ako akoramidis, má nízky potenciál kovalentnej väzby a významne neprispieva k farmakologickej aktivite.

### Eliminácia

Terminálny polčas akoramidisu je približne 27 hodín po jednorazovej dávke. V ustálenom stave je zdanlivý perorálny klírens akoramidisu 15,6 l/h.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [<sup>14</sup>C]-akoramidisu zdravým dospelým dobrovoľníkom sa približne 34 % rádioaktivity dávky zachytilo v stolici (hlavnou zložkou je akoramidis) a približne 68 % sa zachytilo v moči. Percento nezmeneného akoramidisu v moči bolo < 10 %.

### Osobitné skupiny pacientov

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike akoramidisu na základe veku (18,0 – 89,3 roka), rasy/etnickej príslušnosti (vrátane japonskej a nejaponskej populácie), pohlavia alebo poruchy funkcie obličiek (eGFR 25,4 – 157 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Na základe populačného FK modelovania bola hodnota AUC akoramidisu v ustálenom stave o 37 % vyššia u zdravých účastníkov ako v populácii pacientov. Takisto v porovnaní s beloškými účastníkmi bola hodnota AUC v ustálenom stave o 23 % vyššia u černošských účastníkov a o 38 % vyššia u nebelošských nečernošských účastníkov. Tieto účinky sú v rozmedzí interindividuálnej variability (CV = 38 %). Model tiež predpovedal nedostatok klinicky významných rozdielov vo farmakokinetike akoramidisu v dôsledku telesnej hmotnosti v rozmedzí telesnej hmotnosti 50,9 až 133 kg.

Špecializovaná štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek sa neuskutočnila, pretože akoramidis sa v podstate neeliminuje obličkovou cestou. Napriek tomu, že hlavný metabolit (akoramidis-AG) nemá klinicky významný prínos k farmakologickej aktivite v skúmanej populácii, údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a údaje o pacientoch na dialýze nie sú k dispozícii. Klírens metabolitu akoramidisu, akoramidisu-AG, môže byť ovplyvnený ťažkou poruchou funkcie obličiek, čo môže potenciálne viesť k vyššej systémovej expozícii akoramidisu-AG. Hoci sa neočakáva, že toto potenciálne zvýšenie expozície akoramidisu-AG bude mať klinicky významný prínos k farmakologickej aktivite, akoramidis sa má u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek používať s opatrnosťou.

Akoramidis sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu (fertilita a embryo-fetálny vývin) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývoja s akoramidisom u potkanov sa po podaní akoramidisu v dávke 1 000 mg/kg/deň matke počas gravidity a laktácie pozorovalo znížené prežívanie mláďat, znížená hmotnosť mláďat a poruchy učenia. Pri tejto dávke sa pozorovala aj závažná toxicita pre matku vrátane mortality a úbytku hmotnosti počas obdobia organogenézy. Hladina, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky (NOAEL), v štúdií toxicity pre prenatalný a postnatalný vývoj u potkanov bola stanovená pri testovanej dávke 350 mg/kg/deň akoramidisu, (hodnoty AUC boli približne 21-násobkom expozície u ľudí pri klinickej dávke akoramidisu).

Štúdie prenosu placentou a vylučovania mliekom u zvierat sa neuskutočnili.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (E 460)  
kroskarmelóza, sodná soľ (E 468)  
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný (E 551)  
stearát horečnatý (E 470b)

#### Filmový obal

makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E 1209)  
mastenec (E 553b)  
oxid titaničitý (E 171)  
glyceryl-monokaprylokaprát, typ I (E 471)  
polyvinylalkohol (E 1203)

#### Potlačový atrament

oxid železitý, čierny (E 172)  
propylénglykol (E 1520)  
hypromelóza 2910 (E 464)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistrové balenia – tepelne tvarované dvojkomorové blistre z PVC/PCTFE s viečkami z hliníkovej fólie

Veľkosti balenia: 120 tabliet v 6 blisterových prúžkoch, každý s 10 komorami (2 tablety na komoru)

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/24/1906/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. február 2025

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**Blistrové balenie – filmom obalené tablety**

**1. NÁZOV LIEKU**

BEYONTTRA 356 mg filmom obalené tablety  
akoramidis

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje akoramidis-hydrochlorid v množstve zodpovedajúcom 356 mg akoramidisu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Filmom obalená tableta sa musí prehltnúť celá.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/24/1906/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

BEYONTTRA 356 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER – FÓLIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

BEYONTTRA 356 mg filmom obalené tablety  
akoramidis

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG (*Bayer Logo*)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### BEYONTTRA 356 mg filmom obalené tablety akoramidis

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je BEYONTTRA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BEYONTTRU
3. Ako užívať BEYONTTRU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BEYONTTRU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je BEYONTTRA a na čo sa používa

BEYONTTRA obsahuje liečivo akoramidis (vo forme hydrochloridu).

Používa sa na liečbu dospelých s kardiomyopatiou (ochorenie, ktoré negatívne ovplyvňuje srdcový sval), ktorá je spôsobená transtyreínovou amyloidózou (ATTR-CM).

U ľudí s transtyreínovou amyloidózou bielkovina nazývaná transtyreín (TTR) nefunguje správne a to spôsobuje jej rozpadávanie a tvorbu zhlukov vlákien nazývaných amyloidy. Keď sa amyloidy tvoria v srdci, srdcový sval stuhne a srdce už ďalej nedokáže normálne fungovať. BEYONTTRA stabilizuje TTR, čo môže zabrániť jeho rozpadu a tvorbe amyloidov. To pomáha ľuďom, ktorých srdce bolo postihnuté transtyreínovou amyloidózou s kardiomyopatiou.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BEYONTTRU

##### Neužívajte BEYONTTRU

- ak ste alergický na akoramidis alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať BEYONTTRU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, najmä ak máte problémy s pečeňou alebo závažné problémy s obličkami.

Na začiatku liečby sa u vás môžu vyskytnúť zmeny v krvných testoch na funkciu obličiek, tieto zmeny by však nemali byť škodlivé pre vaše obličky.

### **Deti a dospievajúci**

BEYONTTRA sa u detí a dospievajúcich nepoužíva. Jej používanie nebolo v tejto populácii skúmané.

### **Iné lieky a BEYONTTRA**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

BEYONTTRA môže zmeniť výsledky krvných testov na štítnu žľazu, tieto zmeny by však nemali mať škodlivý účinok na funkciu vašej štítnej žľazy.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože nie je známe, či BEYONTTRA môže poškodiť nenarodené dieťa.

Nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Nie sú k dispozícii údaje o použití BEYONTTRY u tehotných žien.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

BEYONTTRA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **BEYONTTRA obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať BEYONTTRU**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka sú dve filmom balené tablety (712 mg) užívané ústami dvakrát denne. Celková denná dávka je 1 424 mg akoramidisu.

Tablety BEYONTTRA sa majú prehltnúť celé. Môžete ich užívať s vodou, s jedlom alebo bez jedla.

### **Ak užijete viac BEYONTTRY, ako máte**

Neužívajte viac tabliet, ako vám povedal váš lekár. Ak si myslíte, že ste užili príliš veľa tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára.

### **Ak zabudnete užiť BEYONTTRU**

Ak zabudnete užiť tablety, užite ich v najbližšom obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať BEYONTTRU**

Neprestávajúce užívať BEYONTTRU bez toho, aby ste sa najskôr poradili so svojim lekárom. Ak prestanete užívať BEYONTTRU, vaše ochorenie sa môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky sú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka,
- bolestivý zápal kĺbov (dna).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať BEYONTTRU**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

##### **Čo BEYONTTRA obsahuje**

- Liečivo je akoramidis (vo forme hydrochloridu). Každá tableta obsahuje akoramidis-hydrochlorid ekvivalentný 356 mg akoramidisu.
- Ďalšie zložky sú: celulóza, mikrokryštalická (E 460), kroskarmelóza, sodná soľ (E 468), oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný (E 551), stearát horečnatý (E 470b), makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E 1209), mastenec (E 553b), oxid titaničitý (E 171), glyceryl-monokaprylokaprát, typ I (E 471), polyvinylalkohol (E 1203), oxid železitý, čierny (E 172), propylénglykol (E 1520), hypromelóza 2910 (E 464).
- Informácie týkajúce sa sodíka nájdete v časti 2.

## **Ako vyzerá BEYONTTRA a obsah balenia**

BEYONTTRA 356 mg filmom obalené tablety (tablety) sú biele a oválne, približne 15 mm dlhé × 7,5 mm široké, s čiernou potlačou „BEYONTTRA“ na jednej strane.

BEYONTTRA je dostupná v dvojkomorových blistroch z PVC/PCTFE s viečkami z hliníkovej fólie v balení obsahujúcom 120 tabliet.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.