

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

BEYONTTRA 356 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje akoramidisijev klorid, kar ustreza 356 mg akoramidisa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

bele, ovalne filmsko obložene tablete z dimenzijami približno 15 mm × 7,5 mm; na eni strani je natisnjeno ime »BEYONTTRA« v črnem tisku

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo BEYONTTRA je indicirano za zdravljenje transtiretinske amiloidoze divjega tipa ali njene različice pri odraslih bolnikih s kardiomiopatijo (ATTR-CM).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s transtiretinsko amiloidno kardiomiopatijo (ATTR-CM).

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek akoramidisa je 712 mg (dve tableti po 356 mg) peroralno dvakrat na dan, kar ustreza skupnemu dnevnemu odmerku 1424 mg.

Podatkov o učinkovitosti zdravila pri bolnikih razvrščenih v razred IV po funkcijski razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association) ni (glejte poglavje 5.1).

#### Izpuščeni odmerki

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek. Naslednji odmerek je treba vzeti ob običajnem času.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Glede na majhen ledvični očistek akoramidisa prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatki o uporabi akoramidisa pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni (glejte poglavji 4.4 in 5.2), za bolnike, ki se zdravijo z dializo, pa podatkov ni. Pri tej populaciji je zato treba akoramidis uporabljati previdno.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z jetrno okvaro akoramidisa niso proučevali, zato se njegove uporabe pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba akoramidisa za indikacijo „zdravljenje transtiretinske amiloidoze divjega tipa ali njene različice s kardiomiopatijo ” pri pediatrični populaciji ni relevantna.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele. Zdravilo se lahko jemlje z vodo, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro akoramidisa niso proučevali, zato se njegove uporabe pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Okvara ledvic

Podatki o uporabi akoramidisa pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni (glejte poglavji 4.4 in 5.2), za bolnike, ki se zdravijo z dializo, pa podatkov ni. Pri tej populaciji je zato treba akoramidis uporabljati previdno.

#### Ledvični hemodinamski parametri

Pri bolnikih, zdravljenih z akoramidisom, se je v prvem mesecu zdravljenja pojavilo začetno zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (oGF) in ustrezno povečanje izmerjene vrednosti kreatinina v serumu (glejte poglavje 5.1).

Te spremembe vrednosti oGF in kreatinina v serumu so bile neprogresivne in reverzibilne pri tistih bolnikih, pri katerih so zdravljenje prekinili in niso bile povezane s poškodbo ledvic, kar je v skladu s hemodinamskim učinkom na ledvice.

#### Pomožne snovi

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vpliv akoramidisa na druga zdravila

## *Transportni sistemi*

Glede na izsledke klinične študije pri zdravih odraslih prostovoljcih se ne pričakuje, da bi zaviranje prenašalcev organskih anionov (OAT) 1 in 3 povzročilo klinično pomembno medsebojno delovanje s substrati za OAT-1 in OAT-3 (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Glede na izsledke študije *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah ni pričakovati medsebojnega delovanja s sočasno danimi substrati beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistant Protein).

Glede na izsledke študij *in vitro* ni verjetno, da bi akoramidis povzročil klinično pomembne interakcije odvisne od uridin-5'-difosfo (UDP)-glukuronozil transferaze ali citokroma P450. Vendar se je izkazalo, da je *in vitro* akoramidis zaviralec CYP2C8 in CYP2C9. Študija *in vivo* ni bila izvedena. Zato je treba sočasno uporabo substratov CYP2C8 in CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom uporabljati previdno.

### Vpliv drugih zdravil na akoramidis

#### *Diuretiki*

Glede na populacijske farmakokinetične analize sočasna uporaba diuretikov pri bolnikih ne vpliva na koncentracijo akoramidisa v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

#### *Zaviralci beljakovine odpornosti pri raku dojke*

Akoramidis je substrat za BCRP. Glede na izsledke študije *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja z zaviralci BCRP.

#### *Sredstva za zmanjšanje izločanja želodčne kisline*

Študija *in vivo* medsebojnega delovanja z zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline ni bila izvedena. Tako učinek sredstev za zmanjšanje izločanja želodčne kisline na farmakokinetiko akoramidisa ni znan. Kljub izraziti od pH-ja odvisni topnosti akoramidisa, v študiji 3. faze, v fiziološkem območju pH, niso opazili razlik v sistemske izpostavljenosti akoramidisu ali farmakodinamičnem označevalcu (stabilizacija TTR) med bolniki, ki so jemali sredstva za zmanjšanje izločanja želodčne kisline in bolniki, ki niso jemali sredstev za zmanjšanje izločanja želodčne kisline.

### Vpliv na laboratorijske preiskave

Akoramidis lahko zmanjša koncentracijo prostega tiroksina v serumu brez spremljajoče spremembe ščitnico stimulirajočega hormona (TSH – thyroid-stimulating hormone). Kliničnih znakov, ki bi kazali na nepravilno delovanje ščitnice, niso opazili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi akoramidisa pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pri odmerku, ki je bil toksičen tudi za mater, pokazale škodljiv vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporabe akoramidisa se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

### Dojenje

Ni znano, ali se akoramidis ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3). Akoramidisa se med dojenjem ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu akoramidisa na plodnost pri ljudeh ni. Predklinične študije pri izpostavljenosti, večji od terapevtske, niso pokazale škodljivega vpliva na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo BEYONTTRA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Glede na podatke iz klinične študije sta bila najpogostejše poročana neželena učinka driska (11,6 %) in protin (11,2 %).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki o varnosti temeljijo na 421 bolnikih z ATTR-CM, ki so bili izpostavljeni odmerku 712 mg akoramidisa (v obliki dveh tablet po 356 mg), ki so ga bolniki z diagnozo ATTR-CM v ključni randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji 3. faze, ki je trajala 30 mesecev, peroralno prejeli dvakrat na dan.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih po MedDRA in razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). Neželeni učinki, ki so navedeni v spodnji preglednici, so iz zbranih kliničnih podatkov pridobljenih pri udeležencih z ATTR-CM.

##### **Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov**

| <b>Organski sistem</b>         | <b>Zelo pogosti</b> |
|--------------------------------|---------------------|
| Bolezni prebavil               | driska              |
| Presnovne in prehranske motnje | protin              |

##### Opis izbranih neželenih učinkov

Driska in protin v večini primerov nista bila resna in sta izzvenela.

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem ni.

V primeru suma na preveliko odmerjanje mora biti zdravljenje simptomatsko in podporno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB25.

#### Mehanizem delovanja

Transtiretinsko amiloidno kardiomiopatijo sproži disociacija tetramera transtiretina (TTR) v njegove sestavne monomere. Ti se na nepravilen način zlagajo in združujejo kot oligomerni amiloidni prekursorji, ki se odlagajo v srcu, v katerem tvorijo amiloidne fibrile.

Akoramidis je specifični stabilizator TTR. Akoramidis je bil zasnovan tako, da posnema različico gena (T119M), ki varuje pred boleznijo, in sicer s tvorbo vodikovih vezi s sosednjimi serinskimi ostanki znotraj obeh vezavnih mest tiroksina v tetrameru. Ta interakcija zavira njegov razcep v monomere in tako izboljša stabilnost tetramera, s čimer se upočasni amiloidogeni proces, ki povzroča ATTR-CM.

#### Farmakodinamični učinki

Skoraj popolno stabilizacijo transtiretina z akoramidisom so opazili pri divjem tipu in pri vseh preskušanih genotipih amiloidogenih različic, vključno z najpogostejšimi genotipi V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) in V122I (p.V142I). V študiji ATTRibute-CM so pri bolnikih (ATTR divjega tipa in različica), ki so se zdravili z akoramidisom (712 mg dvakrat na dan), pri prvi oceni po začetku dajanja odmerka (28. dan) opazili skoraj popolno ( $\geq 90\%$ ) stabilizacijo TTR, ki se je ohranila do 30. meseca. Pri vseh meritvah od izhodiščnega stanja (od 28. dneva do 30. meseca) je bila raven TTR višja v skupini bolnikov, ki je prejela akoramidis v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo (v 30. mesecu je bila povprečna sprememba glede na izhodiščne vrednosti 9,1 mg/dl v skupini, ki je prejela akoramidis, oz. 1,3 mg/dl v skupini, ki je prejela placebo).

V študiji ATTRibute-CM so bile vrednosti N-končnega prohormona možganskega natriuretičnega peptida (NT-proBNP) v 30. mesecu manj povečane pri uporabi akoramidisa in približno pol manjše od tistih opaženih pri uporabi placeba. Opazili so tudi manjše povečanje vrednosti troponina I pri uporabi akoramidisa v primerjavi z uporabo placeba.

V študiji ATTRibute-CM je bila povprečna izhodiščna vrednost kreatinina v serumu (in ocena glomerulne filtracije (oGF)) 110,0  $\mu\text{mol/l}$  (oGF: 60,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v skupini, ki je prejela akoramidis in 109,0  $\mu\text{mol/l}$  (oGF: 61,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v skupini, ki je prejela placebo. Na 28. dan je prišlo do spremembe povprečne vrednosti kreatinina v serumu (oGF) glede na izhodiščno vrednost, ki je bila višja v skupini, ki je prejela akoramidis (opažene vrednosti kreatinina v serumu na 28. dan: 129,3  $\mu\text{mol/l}$ , oGF: 52,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (opažene vrednosti kreatinina v serumu na 28. dan: 110,6  $\mu\text{mol/l}$ , oGF: 60,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Po 28. dnevu je vrednost kreatinina v serumu (oGF) v skupini, ki je prejela akoramidis, ostala stabilna do konca študije. V skupini, ki je prejela placebo, se je od izhodiščne vrednosti do 30. meseca vrednost kreatinina v serumu postopoma zviševala, vrednost oGF pa se je ustrezno postopoma zniževala. V 30. mesecu je vrednost kreatinina v serumu v skupini, ki je prejela akoramidis znašala 123,4  $\mu\text{mol/l}$  (oGF: 55,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in 117,2  $\mu\text{mol/l}$  (oGF: 57,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v skupini, ki je prejela placebo. Opaženo zvišanje vrednosti kreatinina v serumu in ustrezno znižanje vrednosti oGF, ki so ga opazili pri bolnikih, zdravljenih z akoramidisom, je bilo v primeru prekinitve zdravljenja reverzibilno.

#### *Elektrofiziologija srca*

Največji odmerek akoramidisa (1780 mg), ki so ga proučevali kot enkratni odmerek pri zdravih odraslih prostovoljcih, ni imel klinično pomembnega učinka na prevodnost ali repolarizacijo srca

(vpliva na interval QTc, ki bi bil odvisen od koncentracije, niso opazili). Ta opažanja kažejo na nizko tveganje za proaritmijo.

### Klinična učinkovitost

Študija ATTRIBUTE-CM je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična študija, izvedena pri 632 bolnikih z ATTR-CM divjega tipa ali njeno različico (dedno ali novo pridobljeno) ter srčnim popuščanjem razreda I-III po NYHA, s trenutnimi ali predhodnimi simptomi srčnega popuščanja. Bolniki so bili v razmerju 2 : 1 randomizirani za dvakrat dnevno prejetje 712 mg akoramidisa (n = 421) ali ustreznega placeba (n = 211) za obdobje 30 mesecev. Dodelitev zdravljenja je bila stratificirana glede na to, ali so bolniki imeli različico ATTR-CM (ATTRv-CM) ali ATTR-CM divjega tipa (ATTRwt-CM), in glede na resnost bolezni ob izhodišču, tj. raven NT-proBNP in delovanje ledvic, kot je določeno z vrednostjo oGF. Bolniki z vrednostjo oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niso bili vključeni v študijo.

### **Preglednica 2: Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti (populacija mITT<sup>1</sup>)**

| <b>Značilnost</b>                                            | <b>akoramidis<br/>n = 409</b> | <b>placebo<br/>n = 202</b> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Starost – leta                                               |                               |                            |
| Povprečna vrednost (standardni odklon)                       | 77,3 (6,5)                    | 77,0 (6,7)                 |
| Spol – število (%)                                           |                               |                            |
| Moški                                                        | 374 (91,4)                    | 181 (89,6)                 |
| Ženske                                                       | 35 (8,6)                      | 21 (10,4)                  |
| Genotip TTR <sup>2</sup> – število (%)                       |                               |                            |
| ATTRv                                                        | 39 (9,5)                      | 20 (9,9)                   |
| ATTRwt                                                       | 370 (90,5)                    | 182 (90,1)                 |
| Razred po NYHA – število (%)                                 |                               |                            |
| Razred I po NYHA                                             | 51 (12,5)                     | 17 (8,4)                   |
| Razred II po NYHA                                            | 288 (70,4)                    | 156 (77,2)                 |
| Razred III po NYHA                                           | 70 (17,1)                     | 29 (14,4)                  |
| oGF <sup>2</sup> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) – število (%) |                               |                            |
| oGF ≥ 45                                                     | 344 (84,1)                    | 173 (85,6)                 |
| oGF < 45                                                     | 65 (15,9)                     | 29 (14,4)                  |
| NT-proBNP <sup>2</sup> (pg/ml) – število (%)                 |                               |                            |
| ≤ 3000                                                       | 268 (65,5)                    | 133 (65,8)                 |
| > 3000                                                       | 141 (34,5)                    | 69 (34,2)                  |
| Stopnja ATTR po NAC <sup>3</sup> – število (%)               |                               |                            |
| I                                                            | 241 (58,9)                    | 120 (59,4)                 |
| II                                                           | 130 (31,8)                    | 66 (32,7)                  |
| III                                                          | 38 (9,3)                      | 16 (7,9)                   |
| Anamneza trajnega srčnega spodbujevalnika – število (%)      | 77 (18,8)                     | 38 (18,8)                  |
| Anamneza atrijske fibrilacije – število (%)                  | 236 (57,7)                    | 117 (57,9)                 |

Okrajšave: ATTRv = različica transtiretinskega amiloida, ATTRwt = transtiretinski amiloid divjega tipa, NAC = nacionalni center za amiloidozo (National Amyloidosis Centre) v Londonu, Združeno kraljestvo, NYHA = newyorško združenje za srce (New York Heart Association), oGF = ocenjena hitrost glomerulne filtracije, NT-proBNP = N-končni prohormon možganskega natriuretičnega peptida, TTR = transtiretin

<sup>1</sup> mITT = modificirana populacija z namenom zdravljenja (modified Intent-to-Treat) (izhodiščna vrednost oGF ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

<sup>2</sup> faktorji stratifikacije

<sup>3</sup> stopnja I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml in oGF ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stopnja II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml in oGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali NT-proBNP > 3000 pg/ml in oGF ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stopnja III (NT-proBNP > 3000 pg/ml in oGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po razvrstitvi NAC

Po 12 mesecih sodelovanja v študiji je bilo dovoljeno bolnikom uvesti odprto zdravljenje s tafamidisom, če jim je bil predpisan kot sočasno zdravilo. Skupno 107 bolnikov je prejelo tafamidis: 61 (14,9 %) v skupini, ki je prejela akoramidis in 46 (22,8 %) v skupini, ki je prejela placebo.

Primarni cilj študije je bil ugotoviti superiornost akoramidisa v primerjavi s placebom pri hierarhičnem opazovanem dogodku, ki je vključeval umrljivost zaradi vseh vzrokov in skupno pogostnost hospitalizacij zaradi srčno-žilnih bolezni. Sekundarni cilji so vključevali oceno umrljivosti zaradi vseh vzrokov, hospitalizacij zaradi srčno-žilnih bolezni, razdalje po 6 minutah hoje, oceno splošnega povzetka vprašalnika za kardiomiopatijo Kansas City (KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) (merilo kakovosti življenja), vrednost TTR in NT-proBNP v serumu. Glavne analize učinkovitosti so bile opravljene pri 611 bolnikih v modificirani populaciji z namenom zdravljenja (mITT) brez prilagoditev na uvedeno odprto zdravljenje s tafamidisom.

#### *Analiza učinkovitosti*

Pri analizi učinkovitosti 30-mesečne študije so uporabili hierarhično stratificirano metodo Finkelstein-Schoenfeld (F-S) za umrljivost zaradi vseh vzrokov in hospitalizacije zaradi srčno-žilnih bolezni. Po tej metodi so vsakega bolnika primerjali z vsemi drugimi bolniki znotraj vsakega stratum v paru. S takim hierarhičnim pristopom so pri udeležencih v vsakem paru najprej primerjali umrljivost zaradi vseh vzrokov in nato hospitalizacije zaradi srčno-žilnih bolezni, če je bila primerjava umrljivosti zaradi vseh vzrokov izenačena. Rezultat te analize je bil statistično pomemben (preglednica 3).

O umrljivosti zaradi vseh vzrokov so poročali pri 19,3 % udeležencev v skupini, ki je prejela akoramidis, oz. pri 25,7 % udeležencev v skupini, ki je prejela placebo. Večina (79 %) smrtnih primerov je bila povezana s srčno-žilnimi boleznimi, pri čemer se je pri akoramidisu pokazalo 30-odstotno relativno zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni v primerjavi s placebom. O umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni so poročali pri 14,9 % bolnikov v skupini, ki je prejela akoramidis in pri 21,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo; razmerje tveganja: 0,709 (95-odstotni IZ: 0,476; 1,054,  $p = 0,0889$ , Coxov model sorazmernih tveganj).

Coxova regresijska analiza je pokazala 35,5-odstotno zmanjšanje tveganja za sestavljeno umrljivost zaradi vseh vzrokov ali prvo hospitalizacijo zaradi srčno-žilnih bolezni (razmerje tveganja: 0,645 (95-odstotni IZ: 0,500; 0,832,  $p = 0,0008$ )). Odstopanje v Kaplan-Meierjevih krivuljah je bilo opaženo v 3. mesecu, nato sta se enakomerno medsebojno oddaljevali do 30. meseca (slika 1).

Rezultati učinkovitosti pri umrljivosti zaradi vseh vzrokov in hospitalizacijah zaradi srčno-žilnih bolezni, ki so se pokazali v populaciji mITT, so bili opaženi tudi v populaciji ITT (vse randomizirane osebe ne glede na izhodiščno vrednost oGF).

**Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti v analizi po metodi po Finkelstein-Schoenfeld, umrljivost zaradi vseh vzrokov in hospitalizacije zaradi srčno-žilnih bolezni v 30. mesecu v študiji ATTRIBUTE-CM (populacija mITT)**

| Parameter                                                                                                                                                                                         | akoramidis<br>n = 409              | placebo<br>n = 202 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Kombinacija umrljivosti zaradi vseh vzrokov in skupne pogostnosti hospitalizacij zaradi srčno-žilnih bolezni razmerje dobitkov (win ratio) (95-odstotni IZ) p-vrednost po metodi F-S <sup>1</sup> | 1,464 (1,067; 2,009)<br>p = 0,0182 |                    |
| Število (%) preživelih bolnikov v 30. mesecu <sup>2</sup>                                                                                                                                         | 330 (80,7 %)                       | 150 (74,3 %)       |
| Število (%) hospitaliziranih bolnikov zaradi srčno-žilnih bolezni                                                                                                                                 | 109 (26,7 %)                       | 86 (42,6 %)        |
| Število vseh hospitalizacij zaradi srčno-žilnih bolezni                                                                                                                                           | 182                                | 170                |
| Pogostnost hospitalizacij zaradi srčno-žilnih bolezni na leto na bolnika (povprečna vrednost) <sup>3</sup>                                                                                        | 0,29                               | 0,55               |
| Razmerje relativnega tveganja <sup>4</sup>                                                                                                                                                        | 0,496                              |                    |
| p-vrednost                                                                                                                                                                                        | p < 0,0001                         |                    |

Okrajšave: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; mITT = modificirana populacija z namenom zdravljenja; IZ = interval zaupanja

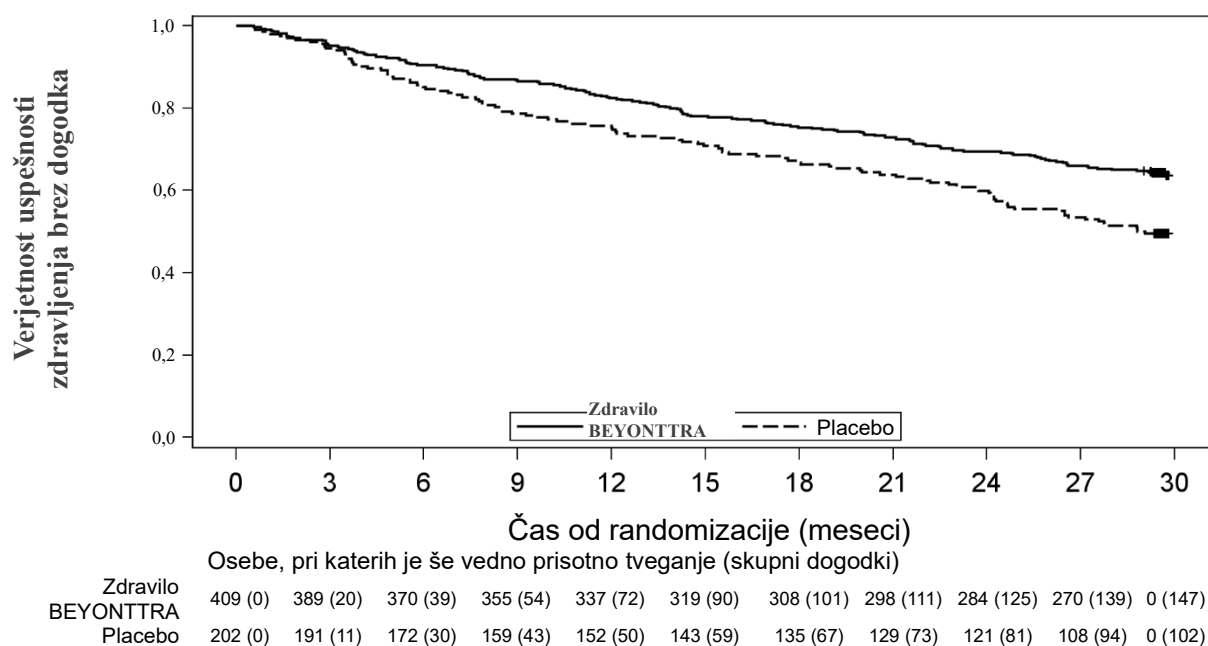
<sup>1</sup> Pri metodi F-S se posamezen par bolnikov v posameznem stratumu hierarhično primerja, pri čemer se začne z umrljivostjo zaradi vseh vzrokov. V primeru izenačenih parov pri umrljivosti zaradi vseh vzrokov se nato ocenijo hospitalizacije zaradi srčno-žilnih bolezni.

<sup>2</sup> Presaditev srca in implantacija pripomočka za mehansko podporo srcu se štejeta kot kazalca bližajoče se končne faze. Tako se ti dogodki v analizi obravnavajo kot smrtni primeri. Zato ti bolniki niso vključeni v število preživelih bolnikov v 30. mesecu, tudi če so bili pri oceni vitalnega stanja v 30. mesecu živi. Vitalno stanje v 30. mesecu je bilo za vse bolnike znano.

<sup>3</sup> Hospitalizacije zaradi srčno-žilnih bolezni na leto za posameznega bolnika se izračunajo kot skupno število opaženih hospitalizacij bolnika zaradi srčno-žilnih bolezni deljeno s trajanjem obdobja spremljanja v letih, vključujejo pa dogodke posebnega kliničnega pomena. Dogodki posebnega kliničnega pomena so opredeljeni kot obisk zdravstvene ustanove (npr. urgentnega oddelka, ambulate za nujno pomoč, dnevne ambulate), ki traja < 24 ur, in sicer za intravensko zdravljenje z diuretiki za obravnavo dekompenziranega srčnega popuščanja.

<sup>4</sup> iz negativnega binomskega regresijskega modela

**Slika 1: Čas do smrti zaradi vseh vzrokov ali prve hospitalizacije zaradi srčno-žilne bolezni**



*Razdalja po 6 minutah hoje (6 minutni test hoje) in ocena KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)*

Učinek zdravljenja z akoramidisom na funkcionalno zmogljivost in zdravstveno stanje so ocenili s 6 minutnim testom hoje (6MWD – 6-Minute Walk Distance) in glede na skupno zbirno oceno vprašalnika KCCQ-OS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary); sestavljajo ga fizične omejitve, simptomi, socialne omejitve in kakovost življenja (preglednica 4). Učinek zdravljenja v korist akoramidisa so pri 6 minutnem testu hoje prvič opazili v 18. mesecu, za oceno KCCQ pa v 3. mesecu, ohranil pa se je do 30. meseca.

**Preglednica 4: Oceni 6MWD in KCCQ-OS**

| Opazovani dogodki* | Izhodiščna povprečna vrednost (SD) |                 | Sprememba od izhodiščne vrednosti do 30. meseca; povprečje LS (SE) |                 | Razlika med zdravljenjem v primerjavi s placebom; povprečje LS (96-% IZ) | p-vrednost |
|--------------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|------------|
|                    | akoramidis n = 409                 | placebo n = 202 | akoramidis n = 409                                                 | placebo n = 202 |                                                                          |            |
| 6MWD (metri)       | 362,78 (103,50)                    | 351,51 (93,83)  | -64,65 (5,51)                                                      | -104,29 (7,77)  | 39,64 (20,18; 59,10)                                                     | < 0,0001   |
| KCCQ-OS            | 71,73 (19,37)                      | 70,48 (20,65)   | -11,48 (1,18)                                                      | -21,42 (1,65)   | 9,94 (5,79; 14,10)                                                       | < 0,0001   |

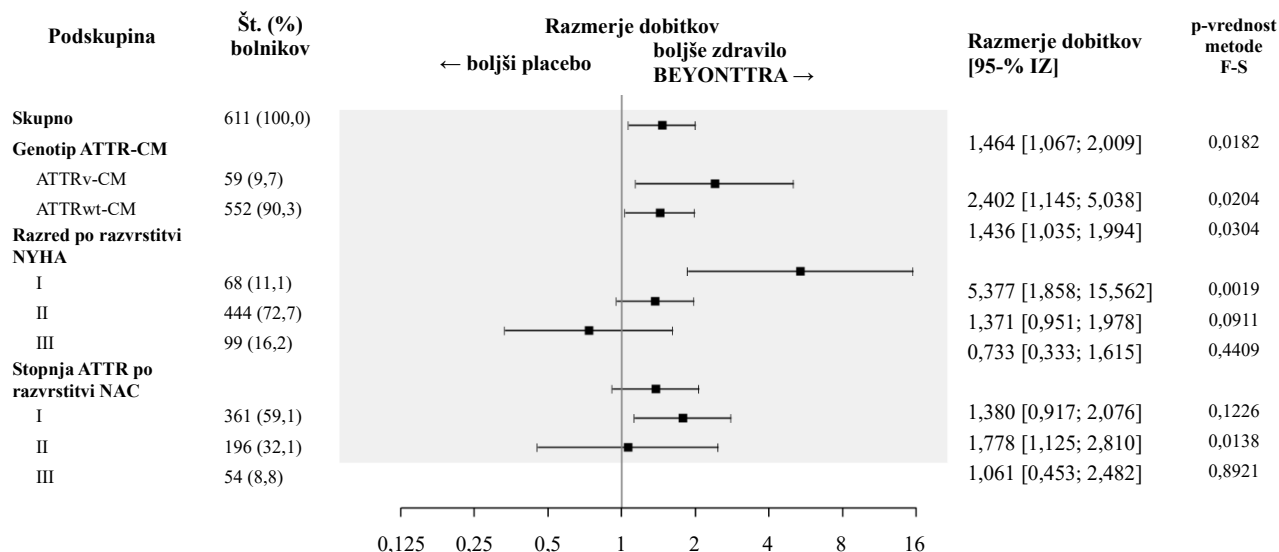
Okrajšave: IZ = interval zaupanja, KCCQ-OS = ocena splošnega povzetka vprašalnika za kardiomiopatijo Kansas City, LS = najmanjši kvadrati (ang. Least Squares), SD = standardni odklon (Standard Deviation), SE = standardna napaka (Standard Error)

\* višje vrednosti pomenijo boljše zdravstveno stanje.

#### Analiza podskupin

Rezultati metode F-S, ki so jo uporabili za oceno umrljivosti zaradi vseh vzrokov in hospitalizacij zaradi srčno-žilnih bolezni (dopolnjeno z razmerjem dobitkov), so bili v podskupinah stratifikacijskega parametra (divji tip ali različica), razreda po razvrstitvi NYHA in stopnje ATTR po razvrstitvi nacionalnega centra za amiloidozo (NAC) stalno v korist akoramidisu v primerjavi s placebom (slika 2).

**Slika 2: Hierarhična kombinacija umrljivosti zaradi vseh vzrokov in hospitalizacije zaradi srčno-žilnih bolezni, rezultati metode Finkelstein-Schoenfeld in razmerja dobitkov na splošno ter po podskupinah (populacija mITT)<sup>1</sup>**



Okrajšave: ATTRwt-CM = ATTR-CM divjega tipa, ATTRv-CM = različica ATTR-CM, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, NAC = nacionalni center za amiloidozo (London, Združeno kraljestvo), NYHA = Newyorško združenje za srce, stopnja I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml in oGF ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stopnja II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml in oGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali NT-proBNP > 3000 pg/ml in oGF ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stopnja III (NT-proBNP > 3000 pg/ml in oGF < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po razvrstitvi NAC

<sup>1</sup> Razmerje dobitkov je število dobitkov parov bolnikov, ki so bili zdravljeni z akoramidisom, deljeno s številom dobitkov parov bolnikov, ki so prejeli placebo.

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom BEYONTTRA za vse podskupine pediatrične populacije za ATTR-CM (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Povečanje parametrov izpostavljenosti (površina pod koncentracijsko krivuljo glede na čas [AUC] in največja koncentracija [C<sub>max</sub>]) je bilo pri enkratnem (do 1780 mg) ali večkratnem (do 712 mg) odmerjanju dvakrat na dan manjše od sorazmernega z odmerkom.

Po peroralni uporabi se akoramidis hitro absorbira. Najvišja koncentracija nespremenjenega akoramidisa v plazmi se običajno doseže v 1 uri. Zvišanje koncentracije v plazmi so opazili pri odmerkih akoramidisa od 44,5 mg enkrat na dan do 712 mg enkrat na dan. Zdi se, da je nasičenost plazemske izpostavljenosti dosežena pri odmerkih akoramidisa od 712 mg do 1068 mg. Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže z 10-dnevnim jemanjem odmerka 712 mg dvakrat na dan, ponavljajoče odmerjanje pa povzroči manjše (približno 1,3- do 1,6-kratno) kopičenje akoramidisa.

Absolutna biološka uporabnost ni znana, vendar pa se glede na podatke študije absorpcije, porazdelitve, presnavljanja in izločanja pri ljudeh absorbira vsaj 75–80 % peroralno zaužitega enkratnega odmerka 712 mg.

Vnos hrane ne vpliva na celoten obseg absorpcije akoramidisa.

## Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je za 712 mg akoramidisa, odmerjenega dvakrat na dan, 654 litrov. *In vitro* se akoramidis veže na beljakovine v človeški plazmi 96,4-odstotno. Akoramidis se primarno veže na TTR.

## Biotransformacija

Lastnosti presnavljanja akoramidisa so opredelili po dajanju enkratnega peroralnega odmerka [<sup>14</sup>C]-akoramidisa zdravim odraslim prostovoljcem. Akoramidis se presnavlja predvsem z glukuronidacijo, pri čemer je prevladujoči presnovek akoramidis-β-D-glukuronid (akoramidis-AG) (7,6 % celotne radioaktivnosti v obtoku). Akoramidis-AG je približno 3-krat manj farmakološko aktiven kot akoramidis, ima majhen potencial za kovalentno vezavo in pomembno ne prispeva k farmakološkemu delovanju.

## Izločanje in odstranjevanje

Končni razpolovni čas akoramidisa je po enkratnem odmerku približno 27 ur. V stanju dinamičnega ravnovesja je navidezni peroralni očistek akoramidisa 15,6 l/h.

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka [<sup>14</sup>C]-akoramidisa zdravim odraslim prostovoljcem se je približno 34 % radioaktivnosti danega odmerka izločilo z blatom (glavna komponenta je bil akoramidis), približno 68 % pa z urinom. Odstotek nespremenjenega akoramidisa v urinu je bil manjši od 10 %.

## Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki akoramidisa glede na starost (18,0–89,3 let), raso/etnično pripadnost (vključno z Japonci in tistimi, ki niso Japonci), spol ali okvaro ledvic (oGF 25,4–157 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niso opazili.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja je bila vrednost AUC akoramidisa v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih osebah za 37 % višja kot pri populaciji bolnikov. Vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja je bila v primerjavi z belci za 23 % višja pri temnopoltih in za 38 % višja pri nebelcih in netemnopoltih. Ti vplivi so v razponu interindividualne variabilnosti (CV = 38 %). Model je napovedal tudi odsotnost klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki akoramidisa zaradi telesne mase, in sicer za telesno maso v razponu od 50,9 do 133 kg.

Posebne študije pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli, ker se akoramidis v velikem obsegu ne izloča preko ledvic. Čeprav glavni presnovek (akoramidis-AG) klinično pomembno ne prispeva k farmakološkemu delovanju v preučevani populaciji, so podatki za bolnike s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) omejeni, za bolnike na dializi pa ni podatkov. Očistek presnovka akoramidisa, akoramidis-AG, se zaradi hude ledvične okvare lahko spremeni, kar bi lahko povzročilo večjo sistemsko izpostavljenost akoramidisu-AG. Čeprav ni pričakovati, da bi to potencialno povečanje izpostavljenosti akoramidisu-AG klinično pomembno prispevalo k farmakološki aktivnosti, je treba akoramidis uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Pri bolnikih z jetrno okvaro akoramidisa niso proučevali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja (plodnost ter razvoj zarodka in ploda) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji pred- in postnatalnega razvoja podgan z akoramidisom so po dajanju akoramidisa v odmerku 1000 mg/kg/dan materi med brejostjo in laktacijo pri mladičih opazili zmanjšano preživetje, zmanjšano telesno maso in poslabšano učljivost. Pri tem odmerku so opazili tudi hudo toksičnost za mater, vključno s smrtnimi primeri in izgubo telesne mase v obdobju organogeneze. Odmerek brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no-observed-adverse-effect-level) v študiji razvojne toksičnosti pri podganah pred in po skotitvi je bil določen pri preskušanem odmerku akoramidisa 350 mg/kg/dan (vrednosti AUC pa so bile približno 21-krat večje od vrednosti izpostavljenosti pri ljudeh s kliničnim odmerkom akoramidisa).

Študij prenosa prek placente in izločanja v mleko pri živalih niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)  
natrijev karmelozat, premreženi (E 468)  
silicijev dioksid (E 551)  
magnezijev stearat (E 470b)

#### Filmska obloga

makrogol in polivinilalkohol, grafitkopolimer (E 1209)  
smukec (E 553b)  
titanov dioksid (E 171)  
gliceril monokaprilokaprat tip I (E 471)  
polivinil alkohol (E 1203)

#### Barvila

črni železov oksid (E 172)  
propilenglikol (E 1520)  
hipromeloza 2910 (E 464)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

pretisni omoti – toplotno zavarjeni pretisni omoti z žepki z dvema vdolbinama iz PVC/PCTFE, prekriti z aluminijasto folijo

Velikosti pakiranja: 120 tablet v 6 pretisnih oмотih, vsak z 10 žepki (2 tableti na žepki)

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/24/1906/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. februar 2025

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****Pretisni omot – filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

BEYONTTRA 356 mg filmsko obložene tablete  
akoramidis

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje akoramidisijev klorid, kar ustreza 356 mg akoramidisa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

120 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/24/1906/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

BEYONTTRA 356 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

BEYONTTRA 356 mg filmsko obložene tablete  
akoramidis

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG (*logotip Bayer*)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### BEYONTTRA 356 mg filmsko obložene tablete akoramidis

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo BEYONTTRA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo BEYONTTRA
3. Kako jemati zdravilo BEYONTTRA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BEYONTTRA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo BEYONTTRA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo BEYONTTRA vsebuje učinkovino akoramidis (v obliki klorida).

Uporablja se za zdravljenje odraslih s kardiomiopatijo (bolezen, ki prizadene srčno mišico) zaradi transtiretinske amiloidoze (ATTR-CM).

Pri osebah s transtiretinsko amiloidozo beljakovina, imenovana transtiretin (TTR), ne deluje pravilno, zato se razgrajuje in tvori skupke vlaken, imenovane amiloidi. Ko v srcu nastanejo amiloidi, srčna mišica otrdi in srce ne more več normalno delovati. Zdravilo BEYONTTRA stabilizira TTR, kar lahko prepreči njegovo razgradnjo in nastanek amiloidov. To pomaga osebam s transtiretinsko amiloidno kardiomiopatijejo.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo BEYONTTRA

##### Ne jemljite zdravila BEYONTTRA

Če ste alergični na akoramidis ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila BEYONTTRA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, predvsem če imate težave z jetri ali hude težave z ledvicami.

Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja ledvic, vendar te spremembe niso škodljive za vaše ledvice.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo BEYONTTRA se ne uporablja pri otrocih in mladostnikih. Njegove uporabe pri tej populaciji niso proučevali.

### **Druga zdravila in zdravilo BEYONTTRA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo BEYONTTRA lahko povzroči spremembe na izvidih krvnih preiskav ščitnice, vendar te spremembe niso škodljive za delovanje vaše ščitnice.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo, ker ni znano, ali lahko zdravilo BEYONTTRA škoduje nerojenemu otroku.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Če dojite, ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Podatkov o uporabi zdravila BEYONTTRA pri nosečnicah ni.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo BEYONTTRA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo BEYONTTRA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je dve filmsko obloženi tableti (712 mg), ki ju zaužijete dvakrat na dan. Skupni dnevni odmerek je 1424 mg akoramidisa.

Tablete zdravila BEYONTTRA je treba pogoltniti cele. Lahko jih vzamete z vodo, s hrano ali brez nje.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila BEYONTTRA, kot bi smeli**

Ne vzemite več tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če menite, da ste vzeli preveč zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo BEYONTTRA**

Če ste pozabili vzeti tablete, jih vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo BEYONTTRA**

Ne prenehajte jemati zdravila BEYONTTRA, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate jemati zdravilo BEYONTTRA, lahko bolezen napreduje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- driska
- boleče vnetje v sklepih (protin)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5. Shranjevanje zdravila BEYONTTRA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

#### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

##### **Kaj vsebuje zdravilo BEYONTTRA**

- Učinkovina je akoramidis (v obliki klorida). Ena tableta vsebuje akoramidisijski klorid, kar ustreza 356 mg akoramidisa.
- Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karmelozat, premreženi (E 468), silicijev dioksid (E 551), magnezijev stearat (E 470b), makrogol in polivinilalkohol, grafitkopolimer (E 1209), smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171), gliceril monokaprilokaprat tip I (E 471), polivinil alkohola (E 1203), črni železov oksid (E 172), propilenglikol (E 1520), hipromeloza 2910 (E 464).
- Za informacije o natriju glejte poglavje 2.

##### **Izgled zdravila BEYONTTRA in vsebina pakiranja**

BEYONTTRA 356 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bele in ovalne, približno 15 mm dolge × 7,5 mm široke; na eni strani je natisnjeno ime „BEYONTTRA” v črnem tisku.

Zdravilo BEYONTTRA je na voljo v pretisnih omotih z žepki z dvema vdolbinama iz PVC/PCTFE, prekritih z aluminijasto folijo, v pakiranju, ki vsebuje 120 tablet.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

#### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)23 – 799 1000

#### **Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

#### **Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

#### **Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

#### **Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.