

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BEYONTTRA 356 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 356 mg akoramidisa u obliku akoramidisklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele, ovalne filmom obložene tablete, dimenzija približno 15 mm × 7,5 mm, s nazivom „BEYONTTRA” otisnutim crnom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek BEYONTTRA je indiciran za liječenje divljeg tipa transtiretinske amiloidoze ili varijantne transtiretinske amiloidoze u odraslih bolesnika s kardiomiopatijom (engl. *transthyretin amyloid cardiomyopathy*, ATTR-CM).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s transtiretinskom amiloidnom kardiomiopatijom (ATTR-CM).

Doziranje

Preporučena doza akoramidisa je 712 mg (dvije tablete od 356 mg) peroralno, dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1424 mg.

Nema podataka o djelotvornosti za bolesnike s klasom IV prema klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA) (vidjeti dio 5.1).

Propuštena doza

Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadile propuštene pojedinačne doze. Doziranje treba nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina, vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju niskog bubrežnog klirensa akoramidisa, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2) te nema podataka za bolesnike na dijalizi. Stoga se akoramidis u toj populaciji mora primjenjivati s oprezom.

Oštećenje funkcije jetre

Akoramidis nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga ne preporučuje za primjenu u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene akoramidisa u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji „liječenje divljeg tipa ili varijantne transtiretinske amiloidoze s kardiomiopatijom“.

Način primjene

Peroralna primjena.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele. Lijek BEYONTTRA može se uzimati s vodom, uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

Akoramidis nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga ne preporučuje za primjenu u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2) te nema podataka za bolesnike na dijalizi. Stoga se akoramidis u toj populaciji mora primjenjivati s oprezom.

Bubrežni hemodinamički parametri

Bolesnici liječeni akoramidisom u početku su imali smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) u prvom mjesecu liječenja i odgovarajuće povećanje izmjerenih vrijednosti kreatinina u serumu (vidjeti dio 5.1).

Ta promjena vrijednosti eGFR-a i kreatinina u serumu nije progredirala, bila je reverzibilna u bolesnika čije je liječenje bilo prekinuto i nije bila povezana s oštećenjem bubrega, što je u skladu s bubrežnim hemodinamičkim učinkom.

Informacije o pomoćnim tvarima

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak akoramidisa na druge lijekove

Prijenosnici

Na temelju kliničkog ispitivanja na zdravim odraslim dobrovoljcima, ne očekuje se da će inhibicija prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT)-1 i -3 rezultirati klinički značajnim interakcijama sa supstratima OAT-1 i OAT-3 (npr. nesteroidni protuupalni lijekovi, bumetanid, furosemid, lamivudin, metotreksat, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudin, zalcitabin).

Na temelju ispitivanja *in vitro*, ne očekuje se interakcija sa supstratima proteina za rezistenciju raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) primijenjenim istodobno u klinički značajnim koncentracijama.

Na temelju ispitivanja *in vitro*, nije vjerojatno da će akoramidis ući u klinički značajne interakcije ovisne o uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronozil transferazi ili sustavu citokroma P450. Međutim, akoramidis se *in vitro* pokazao kao inhibitor CYP2C8 i CYP2C9. *In vivo* ispitivanje nije bilo provedeno. Stoga se supstrati CYP2C8 i CYP2C9 s uskim terapijskim indeksom moraju istodobno primjenjivati s oprezom.

Učinak drugih lijekova na akoramidis

Diuretici

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, istodobna primjena diuretika u bolesnika ne utječe na koncentracije akoramidisa u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Inhibitori proteina za rezistenciju raka dojke

Akoramidis je supstrat BCRP-a. Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne očekuju se klinički značajne interakcije s inhibitorima BCRP-a.

Lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline

Nisu provedena posebna *in vivo* ispitivanja interakcija s lijekovima koji smanjuju lučenje želučane kiseline. Stoga je učinak lijekova koji smanjuju lučenje želučane kiseline na farmakokinetiku akoramidisa nepoznat. Unatoč topljivosti akoramidisa značajno ovisnoj o pH unutar fiziološkog raspona pH, u ispitivanju faze 3 nisu primijećene razlike u sistemskoj izloženosti akoramidisu niti u farmakodinamičkim markerima (stabilizacija TTR-a) između bolesnika koji uzimaju lijekove koji smanjuju lučenje kiseline i onih koji ih ne uzimaju.

Učinak na laboratorijske pretrage

Akoramidis može smanjiti koncentracije slobodnog tiroksina u serumu, bez popratne promjene tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH). Nisu opaženi odgovarajući klinički nalazi koji bi upućivali na poremećaj funkcije štitnjače.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni akoramidisa u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost pri dozi koja je uzrokovala i toksičnost za majku (vidjeti dio 5.3). Akoramidis se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se akoramidis ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče (vidjeti dio 5.3). Akoramidis se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi. U nekliničkim ispitivanjima nije primijećeno smanjenje plodnosti pri izlaganju dozama višim od terapijskih.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek BEYONTTRA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na osnovu kliničkog ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (11,6%) i giht (11,2%). Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti odražavaju izloženost 421 ispitanika s ATTR-CM-om akoramidisu u dozi od 712 mg (dvije tablete od 356 mg) primijenjenoj oralno dvaput na dan u pivotalnom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 u trajanju od 30 mjeseci u bolesnika s dijagnozom ATTR-CM-a.

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti na temelju standardne konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Nuspojave navedene u tablici koja slijedi dobivene su iz kumulativnih kliničkih podataka prikupljenih u ispitanika s ATTR-CM-om.

Tablica 1: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	proljev
Poremećaji metabolizma i prehrane	giht

Opis odabranih nuspojava

Događaji proljeva i gihta većinom nisu bili ozbiljni i povukli su se.

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Odobreno
ALMBIH
6.8.2026.

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva s predoziranjem.

U slučaju sumnje na predoziranje, liječenje treba biti simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce, ostali lijekovi koji djeluju na srce, ATK oznaka: C01EB25.

Mehanizam djelovanja

Transtiretinska amiloidna kardiomiopatija započinje disocijacijom transtiretinskog (TTR) tetramera u njegove sastavne monomere. Oni se neispravno savijaju i agregiraju kao oligomerni amiloidni prekursori koji se talože u srcu, gdje tvore amiloidne fibrile.

Akoramidis je specifični stabilizator TTR-a. Akoramidis je osmišljen tako da oponaša gensku varijantu (T119M) koja štiti od bolesti stvaranjem vodikovih veza sa susjednim serinskim ostacima unutar oba mjesta vezanja tiroksina u tetrameru. Ta interakcija povećava stabilnost tetramera, pri čemu inhibira njegovu disocijaciju u monomere i tako usporava amiloidogeni proces koji rezultira ATTR-CM-om.

Farmakodinamički učinci

Gotovo potpuna stabilizacija transtiretina akoramidisom opažena je kod divljeg tipa i u svim testiranim genotipovima amiloidogenih varijanti, uključujući najčešće genotipove V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) i V122I (p.V142I). U ispitivanju ATTRibute-CM u bolesnika (divlji tip i varijantni oblik ATTR-a) liječenih akoramidisom (712 mg dvaput na dan) opažena je gotovo potpuna ($\geq 90\%$) stabilizacija TTR-a pri prvoj procjeni nakon početka primjene doze (28. dan) i održala se do 30. mjeseca. Za sva mjerenja nakon početne vrijednosti (od 28. dana do 30. mjeseca), razina TTR-a bila je viša u skupini koja je primala akoramidis u usporedbi s placebom (u 30. mjesecu, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti 9,1 mg/dl uz akoramidis naspram 1,3 mg/dl uz placebo).

U ispitivanju ATTRibute-CM, vrijednosti N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u 30. mjesecu bile su manje povišene uz akoramidis i otprilike upola manje povišene od onih opaženih uz placebo. Također je opaženo manje povećanje vrijednosti troponina I uz akoramidis naspram placebo.

U ispitivanju ATTRibute-CM srednja vrijednost kreatinina u serumu (i procijenjenog GFR-a) na početku ispitivanja iznosila je 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 60,9 ml/min/1,73 m²) u skupini koja je primala akoramidis i 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 61,0 ml/min/1,73 m²) u skupini koja je primala placebo. U 28. danu došlo je do promjene u odnosu na početnu vrijednost srednje vrijednosti kreatinina u serumu (eGFR) koja je bila veća u skupini koja je primala akoramidis (opažene vrijednosti kreatinina u serumu 28. dana: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 52,4 ml/min/1,73 m²) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (opažene vrijednosti kreatinina u serumu 28. dana: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 60,0 ml/min/1,73 m²). Nakon 28. dana kreatinin u serumu (eGFR) ostao je stabilan u skupini koja je primala akoramidis do kraja ispitivanja. Došlo je do progresivnog porasta kreatinina u serumu i odgovarajućeg progresivnog smanjenja eGFR-a u placebo skupini od početka do 30. mjeseca. U 30. mjesecu kreatinin u serumu iznosio je 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 55,1 ml/min/1,73 m²) za akoramidis i 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 57,2 ml/min/1,73 m²) za placebo. Opaženo povećanje kreatinina u serumu i odgovarajuće smanjenje eGFR-a opaženo u bolesnika liječenih akoramidisom bilo je reverzibilno u slučaju prekida liječenja.

Elektrofiziologija srca

Maksimalna doza akoramidisa, 1780 mg, ispitivana kao jednokratna doza u zdravih odraslih dobrovoljnih ispitanika, nije imala klinički značajan učinak na srčanu provodljivost ili repolarizaciju (nije primijećen učinak na QTc ovisan o koncentraciji). Ta opažanja ukazuju na nizak rizik od proaritmije.

**Odobreno
ALMBIH
6.8.2026.**

Klinička djelotvornost

Ispitivanje ATTRibute-CM bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno na 632 ispitanika s divljim tipom ili varijantnim oblikom (nasljednim ili *de novo*) ATTR-CM-a i zatajivanjem srca I.-III. razreda prema NYHA klasifikaciji, koji imaju ili su prije imali simptome zatajivanja srca. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala akoramidis u dozi od 712 mg (n = 421) ili odgovarajući placebo (n = 211) dvaput na dan tijekom 30 mjeseci. Dodjela liječenja bila je stratificirana prema tome jesu li ispitanici imali varijantni ATTR-CM (ATTRv-CM) ili divlji tip ATTR-CM-a (ATTRwt-CM) i prema početnoj težini bolesti, odnosno razini NT-proBNP-a i bubrežnoj funkciji, kako je definirano prema eGFR-u. Bolesnici u kojih je eGFR < 15 ml/min/1,73 m² bili su isključeni iz sudjelovanja u ispitivanju.

Tablica 2: Demografske i početne karakteristike (mITT populacija¹)

Karakteristika	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Dob – godine		
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Spol - broj (%)		
Muškarci	374 (91,4)	181 (89,6)
Žene	35 (8,6)	21 (10,4)
Genotip TTR-a ² - broj (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
NYHA razred - broj (%)		
NYHA razred I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA razred II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA razred III	70 (17,1)	29 (14,4)
eGFR ² (ml/min/1,73 m ²) - broj (%)		
eGFR ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
eGFR < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) - broj (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3000	141 (34,5)	69 (34,2)
Stupanj prema NAC-u za ATTR ³ - broj (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Anamneza trajnog elektrostimulatora srca - broj (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Anamneza fibrilacije atrijske - broj (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Kratice: ATTRv = varijantni oblik transtiretinske amiloidoze, ATTRwt = divlji tip transtiretinske amiloidoze, NAC = Nacionalni centar za amiloidozu (engl. *National Amyloidosis Centre*, London, UK), NYHA = *New York Heart Association*, eGFR = procijenjena stopa glomerularne filtracije, NT-proBNP = N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida, TTR = transtiretin

¹ mITT = modificirana populacija s namjerom liječenja (početna vrijednost eGFR-a ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Čimbenici stratifikacije.

³ NAC stupanj I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml i eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stupanj II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml i eGFR < 45 ml/min/1,73 m² ili NT proBNP > 3000 pg/ml i eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stupanj III (NT-proBNP > 3000 pg/ml i eGFR < 45 ml/min/1,73 m²).

Ispitanicima je bilo dopušteno započeti otvorenu primjenu tafamidisa, ako je propisan kao lijek za istodobnu primjenu, nakon 12 mjeseci ispitivanja. Ukupno je 107 ispitanika primalo tafamidis, 61 (14,9 %) u skupini koja je primala akoramidis, a 46 (22,8 %) u skupini koja je primala placebo.

Primarni cilj ispitivanja bio je ustanoviti superiornost akoramidisa naspram placeba u hijerarijskoj mjeri ishoda koja je uključivala smrtnost zbog svih uzroka (engl. *all-cause mortality*, ACM) i kumulativnu učestalost hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga (engl. *cardiovascular-related hospitalisation*,

Odobreno
ALMBIH
6.8.2026.

CVH). Sekundarni ciljevi uključivali su procjenu mortaliteta svih uzroka, hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga, 6-minutni test hodanja, sažeti ukupni rezultat na upitniku za kardiomiopatiju iz Kansas Cityja (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ) (mjera kvalitete života), razine TTR-a u serumu i NT-proBNP. Glavne analize djelotvornosti provedene su u 611 ispitanika u modificiranoj populaciji s namjerom liječenja (engl. *modified intent to treat*, mITT) bez prilagodbe za otvoreno uvođenje tafamidisa.

Analiza djelotvornosti

Analiza djelotvornosti hijerarhijski je primijenila stratificirani Finkelstein-Schoenfeldov (F-S) test na ACM i CVH tijekom 30-mjesečnog ispitivanja. Metoda je uspoređivala svakog sudionika sa svakim drugim sudionikom unutar svakog sloja u paru. U ovom hijerarhijskom pristupu, ispitanici u svakom paru prvo su bili uspoređeni po ACM-u, a zatim po CVH-u samo ako je prethodna usporedba po ACM-u rezultirala izjednačenjem. Rezultat ove analize bio je statistički značajan (tablica 3).

Smrtnost zbog svih uzroka zabilježena je u 19,3 % ispitanika u skupini liječenoj akoramidisom i 25,7 % ispitanika u skupini koja je primala placebo. Većina (79 %) smrtnih slučajeva bila je povezana s kardiovaskularnim bolestima, pri čemu se uz akoramidis pokazalo 30-postotno smanjenje relativnog rizika od smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka u usporedbi s placebom. Smrtnost povezana s kardiovaskularnim uzrocima zabilježena je u 14,9 % sudionika u skupini koja je primala akoramidis, odnosno 21,3 % u skupini koja je primala placebo; omjer hazarda: 0,709 (95 % CI: 0,476; 1,054, $p = 0,0889$, Coxov model proporcionalnih hazarda).

Coxova regresijska analiza pokazala je 35,5-postotno smanjenje rizika kompozitnog ishoda smrtnosti zbog svih uzroka ili prve hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga (omjer hazarda: 0,645 [95 % CI: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). Razdvajanje Kaplan-Meierovih krivulja opaženo je u 3. mjesecu, a potom se postupno razdvajaju tijekom 30 mjeseci (slika 1).

Rezultati djelotvornosti prema ACM i CVH pokazani u mITT populaciji također su opaženi u ITT populaciji (svi randomizirani ispitanici bez obzira na početnu vrijednost eGFR-a).

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u analizi uz primjenu metode Finkelstein-Schoenfeld, smrtnost zbog svih uzroka i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u 30. mjesecu u ispitivanju ATTRIBUTE-CM (mITT populacija)

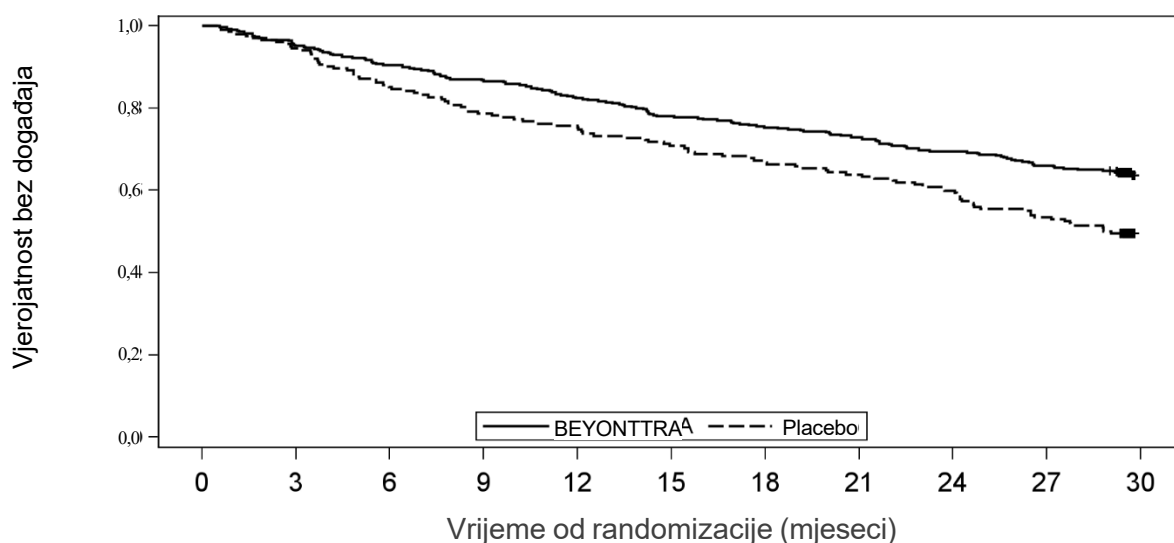
Parametar	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202
Kombinacija ACM-a i kumulativne učestalosti CVH-a omjer uspjeha (95 % CI) F-S ¹ p-vrijednost	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Broj (%) preživjelih sudionika u 30. mjesecu ²	330 (80,7 %)	150 (74,3 %)
Broj (%) sudionika s CVH-om Broj ukupnih događaja CVH-a Učestalost CVH-a godišnje po sudioniku (srednja vrijednost) ³	109 (26,7 %) 182 0,29	86 (42,6 %) 170 0,55
Omjer relativnog rizika ⁴ p-vrijednost	0,496 $p < 0,0001$	

Kratice: F-S = Finkelstein-Schoenfeld, ACM = smrtnost zbog svih uzroka, CVH = kardiovaskularna hospitalizacija, mITT = modificirana populacija s namjerom liječenja; CI = interval pouzdanosti

¹ Metoda F-S uspoređuje svaki par sudionika unutar svakog sloja na hijerarhijski način, počevši od

- ACM-a. Ako su parovi izjednačeni po ACM-u, onda se procjenjuju po CVH-u.
- 2 Transplantacija srca i implantacija uređaja za mehaničku pomoć srcu smatraju se pokazateljima približavanja terminalnoj fazi. Kao takvi, ti se događaji u analizi tretiraju kao ekvivalentni smrti. Stoga takvi ispitanici nisu uračunati u „Broj preživjelih sudionika u 30. mjesecu”, čak i ako su ti ispitanici bili živi tijekom 30-mjesečne procjene praćenja vitalnog statusa. Vitalni status u 30. mjesecu bio je poznat za sve ispitanike.
 - 3 CVH po godini za svakog ispitanika izračunava se kao (ukupan broj promatranih CVH-a ispitanika) / (trajanje praćenja u godinama) i uključuje događaje od kliničkog interesa (engl. *events of clinical interest*, EOCI). EOCI se definira kao liječnički posjeti (npr. hitna služba/odjel, klinika za hitnu pomoć, dnevna klinika) u trajanju < 24 sata za intravensku diuretsku terapiju za liječenje dekompenziranog zatajivanja srca.
 - 4 Iz negativnog binomnog regresijskog modela.

Slika 1: Vrijeme do smrtnosti zbog svih uzroka ili prve hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga



Ispitanici kod kojih još postoji rizik (kumulativni događaji)

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

Udaljenost prijeđena u 6-minutnom testu hoda (6MWD) i KCCQ

Učinak liječenja akoramidisom na funkcionalni kapacitet i zdravstveno stanje procijenjen je prema testu 6MWD i sažetom ukupnom rezultatu upitnika KCCQ (KCCQ-OS); sastavljen je od domena fizičkog ograničenja, simptoma, socijalnih ograničenja i kvalitete života (tablica 4). Učinak liječenja u korist akoramidisa prvi je put primijećen za 6MWD u 18. mjesecu, a za KCCQ-OS u 3. mjesecu te se održao tijekom 30 mjeseci.

Tablica 4: Rezultati za 6MWD i KCCQ-OS

Mjere ishoda*	Početna srednja vrijednost (SD)		Promjena od početne vrijednosti do 30. mjeseca, srednja vrijednost izračunata metodom najmanjih kvadrata (SE)		Razlika u liječenju u odnosu na placebo, srednja vrijednost izračunata metodom najmanjih kvadrata (96 % CI)	p-vrijednost
	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202	Akoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (u metrima)	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	70,48	-11,48	-21,42	9,94	< 0,0001

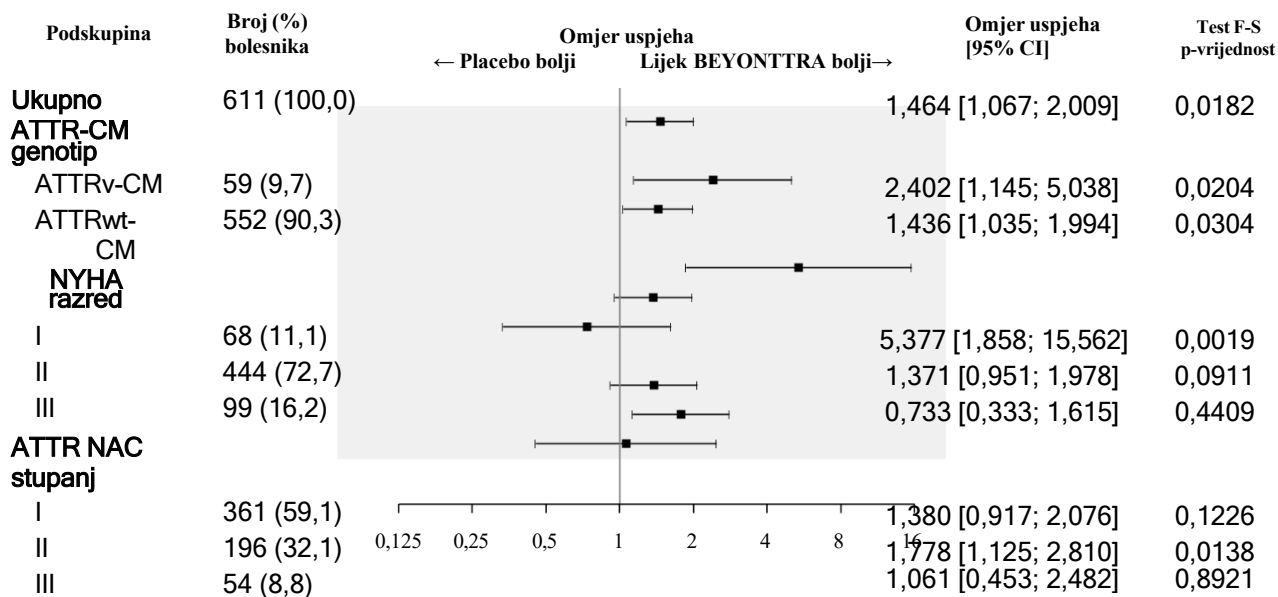
Kratice: 6MWD = udaljenost prijeđena u 6-minutom testu hoda; CI = interval pouzdanosti; KCCQ-OS = sažeti ukupni rezultat upitnika za kardiomiopatiju Kansas Cityja, SD = standardna devijacija, SE = standardna pogreška

* Više vrijednosti označavaju bolje zdravstveno stanje.

Analiza podskupina

Rezultati F-S testa primijenjenog na ACM i CVH (dopunjeni omjerom uspjeha) dosljedno su davali prednost akoramidisu u odnosu na placebo u podskupinama stratifikacijskog parametra (divlji tip ili varijantni oblik), NYHA razred i stadij ATTR-a prema Nacionalnom centru za amiloidozu (NAC) (slika 2).

Slika 2: Hijerarhijska kombinacija smrtnosti zbog svih uzroka i hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga, rezultati Finkelstein-Schoenfeldovog testa i omjer uspjeha u svih ispitanika zajedno i po podskupinama (mITT populacija)¹



Kratice: ACM = smrtnost zbog svih uzroka, ATTRwt-CM = divlji tip ATTR-CM-a, ATTRv-CM = varijantni ATTR-CM, CVH = hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga, F-S = Finkelstein-Schoenfeld, NAC = Nacionalni centar za amiloidozu (London, UK); NYHA = Njujorško udruženje za srce; NAC stupanj I (NT- proBNP ≤ 3000 pg/ml i eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stupanj II (NT- proBNP ≤ 3000 pg/ml i eGFR < 45 ml/min/1,73 m² ili NT-proBNP > 3000 pg/ml i eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²), stupanj III (NT- proBNP > 3000 pg/ml i eGFR < 45 ml/min/1,73 m²)

¹ Omjer uspjeha je broj parova „uspjeha” sudionika liječenih akoramidisom podijeljen s brojem parova „uspjeha” sudionika liječenih placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja za lijek BEYONTTRA u svim podskupinama pedijatrijske populacije za ATTR-CM (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Povećanje parametara izloženosti (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme [AUC] i maksimalna koncentracija [C_{max}]) bilo je manje od proporcionalnog dozi pri jednokratnoj (do 1780 mg) ili višekratnoj primjeni doze (do 712 mg) dvaput na dan.

Nakon peroralne primjene akoramidis se brzo apsorbira i vršna koncentracija nepromijenjenog akoramidisa u plazmi obično se postiže unutar 1 sata. Primijećeno je povećanje koncentracije u plazmi za doze akoramidisa od 44,5 mg jedanput na dan do 712 mg jedanput na dan. Čini se da dolazi do zasićenja izloženosti u plazmi pri dozama akoramidisa od 712 mg do 1068 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 10. dana doziranja pri 712 mg dvaput na dan, a ponovljeno doziranje rezultira manjim (približno 1,3 do 1,6 puta) nakupljanjem akoramidisa.

Apsolutna bioraspoloživost nije poznata; međutim, najmanje 75-80 % jednokratne doze od 712 mg

**Odobreno
ALMBIH
6.8.2026.**

primijenjene peroralno apsorbira se na temelju ispitivanja ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje) u ljudi.

Unos hrane ne utječe na ukupni opseg apsorpcije akoramidisa.

Distribucija

Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene 712 mg akoramidisa dvaput na dan iznosi 654 litara. *In vitro* vezanje akoramidisa na proteine ljudske plazme iznosi 96,4 %. Akoramidis se u prvom redu veže za TTR.

Biotransformacija

Metabolizam akoramidisa utvrđen je nakon peroralne primjene jednokratne doze [¹⁴C]-akoramidisa zdravim odraslim dobrovoljcima. Akoramidis se metabolizira pretežno glukuronidacijom, pri čemu je akoramidis-β-D-glukuronid (akoramidis-AG) prevladavajući metabolit (7,6 % ukupne radioaktivnosti u cirkulaciji). Akoramidis-AG približno je 3 puta manje farmakološki aktivan od akoramidisa, ima nizak potencijal za kovalentno vezanje i ne doprinosi značajno farmakološkom djelovanju.

Eliminacija i izlučivanje

Terminalni poluvijek akoramidisa približno je 27 sati nakon jedne doze. U stanju dinamičke ravnoteže prividni peroralni klirens akoramidisa iznosi 15,6 l/h.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze [¹⁴C]-akoramidisa u zdravih odraslih dobrovoljaca, približno 34 % doze radioaktivnosti otkriveno je u stolici (akoramidis je glavna komponenta), a približno 68% u mokraći. Postotak nepromijenjenog akoramidisa u mokraći iznosio je < 10 %.

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici akoramidisa na temelju dobi (18,0 - 89,3 godine), rase/etničke pripadnosti (uključujući Japance i ne-Japance), spola ili oštećenja funkcije bubrega (eGFR 25,4 - 157 ml/min/1,73 m²).

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, AUC akoramidisa u stanju dinamičke ravnoteže bio je 37 % viši za zdrave ispitanike nego za populaciju bolesnika. Također, u odnosu na ispitanike bijele rase, AUC u stanju dinamičke ravnoteže bio je 23 % viši za ispitanike crne rase i 38 % viši za ispitanike koji nisu bijele ili crne rase. Ti su učinci unutar raspona interindividualne varijabilnosti (CV = 38 %). Model je također predvidio nedostatak klinički značajnih razlika u farmakokinetici akoramidisa zbog tjelesne mase, unutar raspona tjelesne mase od 50,9 do 133 kg.

Nije provedeno posebno ispitivanje vezano za oštećenje funkcije bubrega jer se akoramidis ne eliminira značajno putem bubrega. Međutim, usprkos tome što glavni metabolit (akoramidis-AG) nema klinički značajan doprinos farmakološkom djelovanju u ispitivanoj populaciji, podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni te nema podataka za bolesnike na dijalizi. Na klirens akoramidisa-AG, metabolita akoramidisa, može utjecati teško oštećenje funkcije bubrega, što može potencijalno rezultirati većom sistemskom izloženosti akoramidisu-AG. Premda se ne očekuje da će ovo potencijalno povećanje izloženosti akoramidisu-AG imati klinički značajan doprinos farmakološkom djelovanju, akoramidis se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Akoramidis nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, razvojne i reproduktivne toksičnosti (plodnost i embrio-fetalni razvoj).

U ispitivanju utjecaja akoramidisa na prenatalni i postnatalni razvoj štakora, opaženo je smanjeno

preživljenje mladunčadi, smanjena tjelesna masa mladunčadi i poteškoće u učenju nakon primjene doze od 1000 mg/kg na dan majci tijekom trudnoće i dojenja. Pri ovoj dozi opažena je i teška toksičnost za majku, uključujući smrtnost i smanjenje tjelesne težine tijekom razdoblja organogeneze. Razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) u ispitivanju toksičnosti za prenatalni i postnatalni razvoj u štakora utvrđena je pri ispitivanoj dozi od 350 mg/kg akoramidisa na dan (vrijednosti AUC-a bile su približno 21 put veće od izloženosti u ljudi pri kliničkoj dozi akoramidisa).

Nisu provedena ispitivanja prijenosa kroz posteljicu i izlučivanja u mlijeko u životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E 460) karmelozanatrij,
umrežena (E 468)
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani (E 551)
magnezijev stearat (E 470b)

Ovojnica tablete

makrogolpoli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani (E 1209) talk
(E 553b)
titanijev dioksid (E 171)
glicerilmonokaprilokaprat, vrsta I (E 471)
poli(vinilni alkohol) (E 1203)

Tinta za označavanje

crni željezov oksid (E 172)
propilenglikol (E 1520)
hipromeloza 2910 (E 464)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja - termoformirani PVC/PCTFE blisteri s dvostrukom jažicom i pokriveni aluminijskom folijom

Veličine pakiranja: 120 tableta u 6 blistera, od kojih svaki ima 10 jažica (2 tablete po jažici)

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Odobreno
ALMBIH
6.8.2026.

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA: (administrativno sjedište)

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee-1
51373 Leverkusen, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanje lijeka u promet)

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

Bayer farmacevtska družba d.o.o.,
Bravničarjeva ulica 13,
Ljubljana, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

BEYONTTRA filmom obložene tablete, 120x356 mg: 04-07.3-1-1164/26, od 20.05.2026.godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.08.2026.godine

**Odobreno
ALMBIH
6.8.2026.**