

BEYONTTRA[®]
(cloridrato de acoramidis)

**GLOBAL REGULATORY PARTNERS
BRASIL LTDA.**

Comprimidos Revestidos

400 mg

Bula para o Profissional de Saúde

Modelo de bula para o profissional de saúde
Destinação Comercial

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAUDE

Beyontra® cloridrato de acoramidis

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Beyontra®

Nome genérico: cloridrato de acoramidis

APRESENTAÇÃO

Beyontra® 400 mg em embalagens contendo 120 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Beyontra® contém 400 mg de cloridrato de acoramidis que equivale a 356 mg de acoramidis.

Excipientes:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.

Revestimento: copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio (E171), monocaprilocaprato de glicerila, álcool polivinílico.

Tinta de impressão: óxido de ferro preto, propilenoglicol (E1520), hipromelose (2910).

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Beyontra® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina na sua forma selvagem ou na variante hereditária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

A eficácia do acoramidis foi demonstrada em um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 611 pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina na sua forma selvagem ou na variante hereditária.

Os participantes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber cloridrato de acoramidis 800 mg (n = 409) ou placebo correspondente (n = 202) duas vezes ao dia por 30 meses. A atribuição ao tratamento foi estratificada com base em se os participantes tinham amiloidose associada à transtirretina na forma variante (ATTRv-CM) ou na forma selvagem (ATTRwt-CM), bem como na gravidade da doença basal, ou seja, níveis de NT-proBNP e função renal, conforme definido pela taxa estimada de filtração glomerular (eGFR). Os valores de corte para NT-proBNP e eGFR correspondem aos utilizados para estadiar a doença no sistema de estadiamento do Centro Nacional de Amiloidose (NAC) (ver Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes e características basais (população com intenção de tratar modificada (mITT))

Característica	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Idade — anos		
Média (desvio padrão)	77,32 (6,474)	76,96 (6,739)
Sexo — número (%)		
Masculino	374 / 409 (91,4%)	181 / 202 (89,6%)
Feminino	35 / 409 (8,6%)	21 / 202 (10,4%)
Genótipo <i>TTR</i> * — número (%)		
ATTRv	39 / 409 (9,5%)	20 / 202 (9,9%)
ATTRwt	370 / 409 (90,5%)	182 / 202 (90,1%)
Classe NYHA — número (%)		
NYHA Classe I	51 / 409 (12,5%)	17 / 202 (8,4%)
NYHA Classe II	288 / 409 (70,4%)	156 / 202 (77,2%)
NYHA Classe III	70 / 409 (17,1%)	29 / 202 (14,4%)
eGFR* (mL/min/1,73 m ²)		
eGFR ≥45	344 / 409 (84,1%)	173 / 202 (85,6%)
eGFR <45	65 / 409 (15,9%)	29 / 202 (14,4%)
NT-proBNP* (pg/mL)		
≤3000	268 / 409 (65,5%)	133 / 202 (65,8%)
>3000	141 / 409 (34,5%)	69 / 202 (34,2%)
Estágio NAC ATTR-CM** — número (%)		
I	241 / 409 (58,9%)	120 / 202 (59,4%)
II	130 / 409 (31,8%)	66 / 202 (32,7%)
III	38 / 409 (9,3%)	16 / 202 (7,9%)
História de marcapasso definitivo – número (%)	77 / 409 (18,8%)	38 / 202 (18,8%)
História de fibrilação atrial - número (%)	236 / 409 (57,7%)	117 / 202 (57,9%)

Abreviações: ATTRv = variant transthyretin amyloid (doença amiloide associada à transtirretina variante), ATTRwt = wild-type transthyretin amyloid (doença amiloide associada à transtirretina forma selvagem), NYHA = New York Heart Association (Associação do Coração de Nova York), eGFR = estimated glomerular filtration rate (taxa estimada de filtração glomerular), NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio terminal-N do peptídeo natriurético cerebral), TTR = transthyretin (transtirretina), IXRS = Interactive Web Response Systems (Sistemas Interativos de Resposta à Web).

* IXRS stratification factors (fatores de estratificação).

** NAC = National Amyloidosis Centre Stage (Estadiamento Centro Nacional de Amiloidose) Estadiamento I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL e eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Estadiamento II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL e eGFR < 45 mL/min/1,73 m² ou NT proBNP > 3000 pg/mL e eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Estadiamento III (NT-proBNP > 3000 pg/mL e eGFR < 45 mL/min/1,73 m²).

Os participantes foram autorizados a iniciar um tratamento aberto com tafamidis se prescrito como um medicamento concomitante após 12 meses no estudo. Um total de 107 participantes recebeu tafamidis, 61 (14,9 %) no braço de acoramidis e 46 (22,8 %) no braço de placebo.

Análise Primária

A análise primária de eficácia incluiu 611 participantes com taxa estimada de filtração glomerular (eGFR) basal ≥ 30 mL/min/1,73 m² e aplicou o teste hierárquico de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de forma estratificada aos componentes de mortalidade por todas as causas (ACM), a frequência cumulativa de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares (CVH), alteração a partir do valor inicial no NT-proBNP (≥ 500 pg/mL dentro do par) e alteração a partir do valor inicial na distância caminhada em 6 minutos (6MWD) ao longo dos 30 meses do estudo.

A análise primária de eficácia utilizou o teste F-S, no qual cada participante foi comparado com todos

os outros participantes dentro de cada estrato de forma pareada. A abordagem analítica progressiva priorizou a ACM como a primeira etapa hierárquica, seguida pela frequência de CVH como a segunda etapa, a diferença clinicamente significativa (≥ 500 pg/mL) na mudança do valor inicial no NT-proBNP como a terceira etapa, e a diferença na mudança da linha de base na 6MWD como a quarta e última etapa. Nessa abordagem progressiva uma etapa subsequente foi considerada na hierarquia apenas quando o par de participantes a ser considerado não pôde ser diferenciado com base na variável da etapa anterior, ou seja, possíveis comparações pareadas avançaram para a próxima etapa apenas se a comparação anterior resultou em empate. A razão de ganho foi calculada para fornecer uma estimativa pontual e correspondente IC (Intervalo de Confiança) da diferença de tratamento e complementar os resultados da análise primária de eficácia do teste F-S (que gera um valor de p, mas não uma estimativa pontual).

O resultado da análise primária foi estatisticamente significante para acoramidis em comparação com placebo ao longo de 30 meses ($p < 0,0001$) com uma razão de vitória de 1,772 (IC 96 %: 1,402, 2,240) para acoramidis em relação ao placebo.

Para as comparações na análise primária de F-S, 28,1% foram desempatados pela ACM, 27,0 % pela CVH, 30,2 % pela mudança da linha de base no NT-proBNP, 14,3 % pela mudança da linha de base na 6MWD e 0,4 % das comparações permaneceram empatadas. A maioria dos empates para o teste F-S (55,1 %) foi desempatada após as comparações estratificadas pareadas de ACM e CVH, indicando que o efeito observado foi impulsionado principalmente por esses dois primeiros componentes. Uma taxa de sobrevida de 30 meses de 80,7 % foi observada para acoramidis *versus* 74,3 % com placebo. (vide Tabela 2).

Tabela 2: Análise de Finkelstein-Schoenfeld para Combinação Hierárquica de Mortalidade por Todas as Causas, Frequência Cumulativa de Hospitalização Relacionada a Doenças Cardiovasculares, Mudança da Linha de Base no NT-proBNP e Mudança da Linha de Base na 6MWD (População mITT)

	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Valor de p do método F-S de quatro componentes	<0,0001	
Resumo da mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada a doença Cardiovascular - CV		
Número e % de Indivíduos vivos* no Mês 30	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Hospitalização Relacionada a doença Cardiovascular - CV (por ano) entre os participantes vivos no Mês 30	0,132	0,293

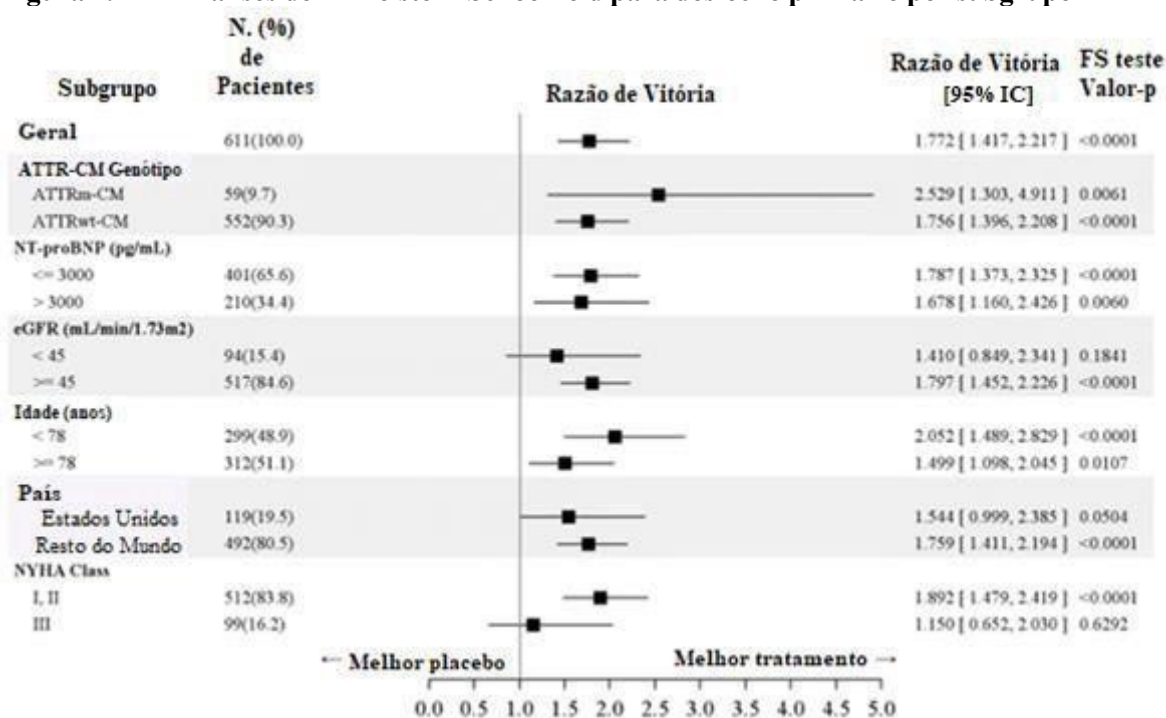
Abreviações: 6MWD = 6-minute Walk Distance (distância caminhada em 6 minutos); F-S = Finkelstein-Schoenfeld; CV = cardiovascular; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio terminal-N do peptídeo natriurético cerebral); mITT = modified intent-to-treat (intenção de tratamento modificada)

* O transplante cardíaco e o implante de dispositivo de assistência mecânica cardíaca são considerados indicadores de aproximação do estágio terminal. Dessa forma, esses sujeitos são tratados na análise como equivalentes à morte. Portanto, tais indivíduos não são incluídos na contagem do "Número de Indivíduos Vivos no Mês 30", mesmo que tais indivíduos estejam vivos com base em uma avaliação de 30 meses de acompanhamento do estado vital.

Análise de subgrupos

Os resultados do método F-S (complementados pela razão de vitória) e seus componentes (ACM, CVH, mudança no NT-proBNP e mudança na 6MWD) favoreceram consistentemente o acoramidis *versus* placebo em todos os subgrupos pré-especificados e parâmetros de estratificação (idade, região geográfica, tipo selvagem, variante, NT-proBNP basal, função renal basal e classe NYHA) (ver Figura 1).

Figura 1: Análises de Finkelstein-Schoenfeld para desfecho primário por subgrupo*



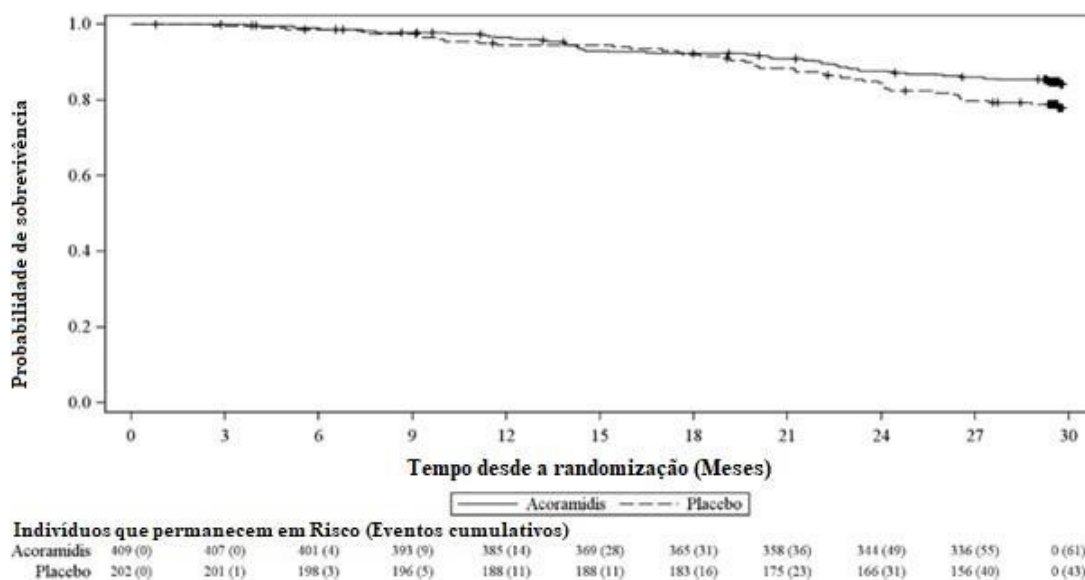
Abreviações: 6MWD = 6-minute walk distance (distância caminhada em 6 minutos); ATTRm-CM = mutant ATTR-CM (mutante ATTR-CM) (por exemplo, ATTRvCM); eGFR = estimated glomerular filtration rate (taxa estimada de filtração glomerular); F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio terminal-N do peptídeo natriurético cerebral); NYHA = New York Heart Association (Associação do Coração de Nova York).

* Os resultados da F-S apresentados usando a razão de vitória (com base na mortalidade por todas as causas e na frequência de hospitalização relacionada a doença cardiovascular, a mudança em relação à linha de base no NT-proBNP (≥ 500 pg/mL dentro do par) e a mudança da linha de base na 6MWD. A razão de vitória é o número de pares de "vitórias" de pacientes tratados com acoramidis, dividido pelo número de pares de "vitórias" de pacientes tratados com placebo.

Mortalidade Cardiovascular

A maioria (79 %) dos eventos de mortalidade foi relacionada a doenças cardiovasculares (CV). A mortalidade relacionada ao CV foi relatada em 14,9 % e 21,3 % dos participantes nos grupos acoramidis e placebo, respectivamente, resultando uma redução de risco relativo de 30 % numericamente favorável e clinicamente importante para acoramidis em comparação com placebo (Figura 2). A razão de risco correspondente do modelo de riscos proporcionais de Cox para mortalidade relacionada ao CV foi de 0,709 (IC 95 %: 0,476, 1,054, $p = 0,0889$).

Figura 2: Mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares no Mês 30



Nota: A mortalidade relacionada ao sistema cardiovascular incluiu transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência mecânica cardíaca (CMAD).

Hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares

As hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares (CVH) foram significativamente reduzidas com acoramidis em comparação com placebo, com uma redução do risco relativo de 50,4 % (Tabela 3).

Tabela 3: Frequência de hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares

	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Número Total (%) de Indivíduos com Hospitalizações Cardiovasculares	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Frequência de hospitalizações relacionadas com o CV por ano*	0,29	0,55
Razão de Risco Relativo**	0,496	
p-valor	< 0,0001	

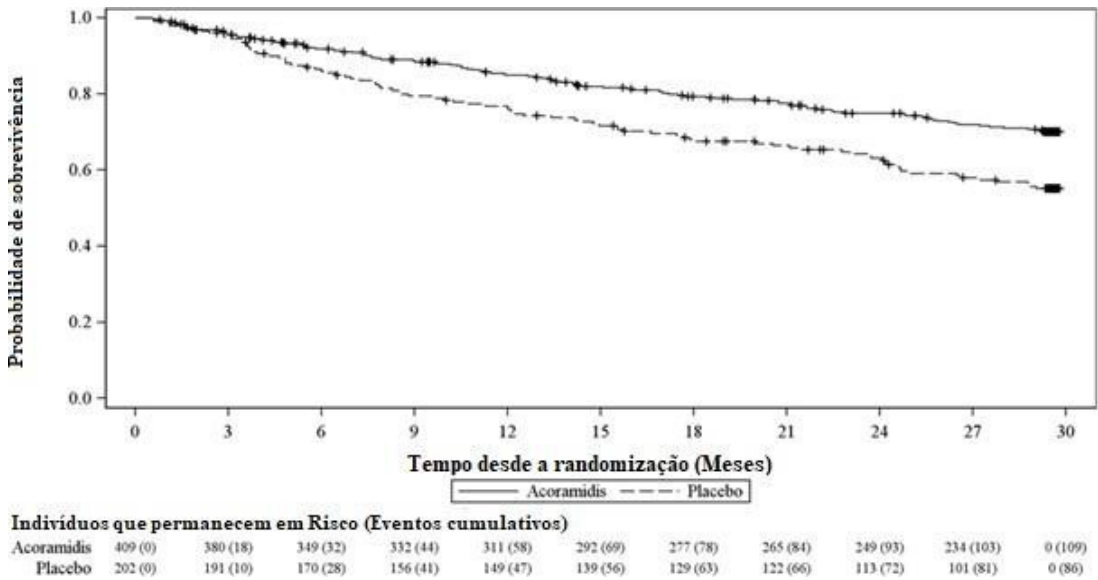
Abreviações: IC = Intervalo de Confiança, EOCI = events of clinical interest (eventos de interesse clínico)

* Hospitalização relacionada a doença Cardiovascular - CV por ano para cada indivíduo é calculada como (número total de CVH observado do indivíduo) / (duração do acompanhamento em anos); As hospitalizações relacionadas a CV são aquelas que foram julgadas como relacionadas a CV e não eletivas pelo Comitê de Eventos Clínicos e também incluíram eventos de interesse clínico (EOCI). EOCI é definido como visitas médicas (por exemplo, departamento de emergência/enfermaria, clínica de atendimento de urgência, day clinic) de < 24 horas para terapia diurética intravenosa para o manejo da insuficiência cardíaca descompensada.

** A partir do modelo de regressão binomial negativo.

A separação nas curvas de Kaplan-Meier foi observada no Mês 3 e divergiu progressivamente até o Mês 30 (ver Figura 3).

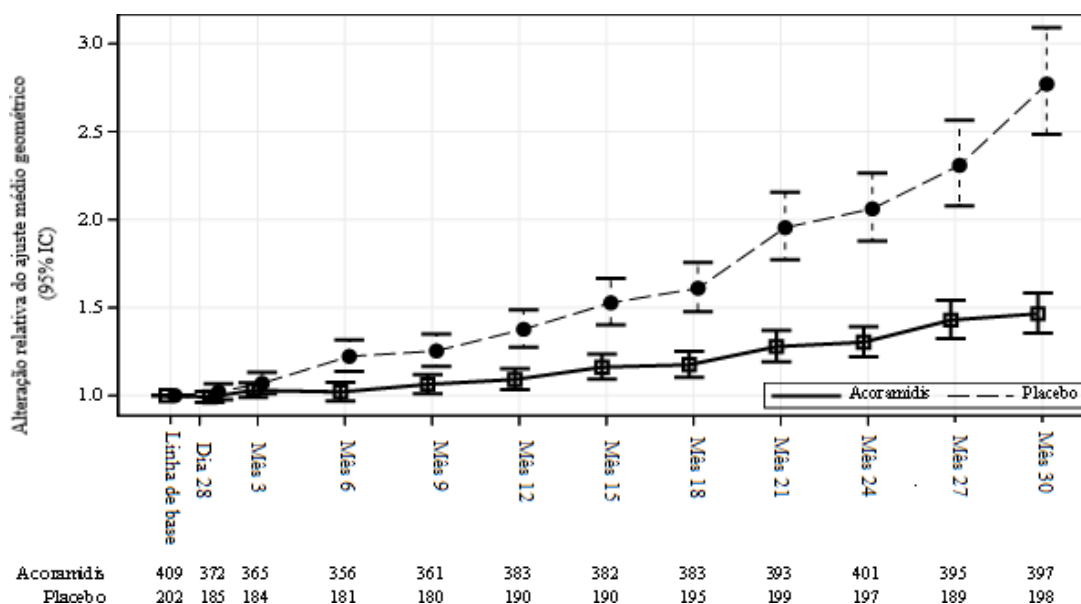
Figura 3: Tempo até a primeira hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares no Mês 30



NT-proBNP

O aumento progressivo modelado no NT-proBNP ao longo de 30 meses observado com placebo (um aumento de 2,771 vezes de 2650 pg/mL para 7343 pg/mL) foi reduzido quase pela metade com acoramidis (um aumento de 1,465 vezes de 2865 pg/mL para 4197 pg/mL; Figura 4). Isso corresponde a uma razão de 0,529 de variação geométrica média ajustada do aumento da linha de base para o Mês 30 em favor do acoramidis em relação ao placebo ($p < 0,0001$).

Figura 4: Alteração da linha de base no NT proBNP ao longo do tempo



Abreviações: IC = intervalo de confiança; LS = least squares (mínimos quadrados); MMRM = Mixed Model Repeated Measures analysis (Análise de Medidas Repetidas de Modelo Misto); NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral).

Média geométrica= retro transformada a partir da média LS com base no modelo MMRM em escala logarítmica. A mesma transformação é aplicada ao IC 95 %. Ns representam pontos de dados observados e imputados.

Em uma análise *post-hoc* que contabilizou observações ausentes, no Mês 30, uma diminuição no NT-proBNP em relação à linha de base foi observada em 31,1 % dos participantes no grupo acoramidis, em comparação com 5,9 % no grupo placebo.

Distância caminhada em 6 minutos (6MWD) e KCCQ

O efeito do tratamento do acoramidis sobre a capacidade funcional e o estado de saúde foi avaliado pelo 6MWD e pelo escore Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (composto pelos domínios Limitação Física, Sintomas, Limitação Social, Qualidade de Vida e Autoeficácia), respectivamente (Tabela 4). Um efeito de tratamento favorável ao acoramidis foi observado pela primeira vez para 6MWD e KCCQ-OS no Mês 18 e no Mês 3, respectivamente, e foram mantidos até o Mês 30.

Efeitos de tratamento estatisticamente significantes e clinicamente significativos foram observados aos 30 meses nos desfechos secundários de mudança em relação à linha de base na 6MWD (diferença de 40 m, $p < 0,0001$) e mudança em relação à linha de base no KCCQ-OS (diferença de 10 pontos, $p < 0,0001$).

Tabela 4: Escores 6MWD e KCCQ-OS

Extremidade	Média basal (SD)		Mudança da Linha de Base para o Mês 30, Média LS (SE)		Diferença de tratamento da média do placebo LS (IC 96%)	p-valor
	Acoramidis N=409	Placebo N=202	Acoramidis N=409	Placebo N=202		
6MWD (metros)	362,78 (103,501)	351,51 (93,828)	-64,65 (5,508)	-104,29 (7,772)	39,64 (20,18, 59,10)	<0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,369)	70,48 (20,651)	-11,48 (1,181)	-21,42 (1,651)	9,94 (5,79, 14,10)	<0,0001

Abreviações: 6MWD = 6-minute walk distance (distância caminhada em 6 minutos); IC = intervalo de confiança; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score (Escore Sumário Geral do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City), LS = least squares (mínimos quadrados), SD = standard deviation (desvio padrão), SE = standard error (erro padrão).

* Valores mais altos indicam melhor estado de saúde.

Em uma análise *post-hoc* que contabilizou observações ausentes, no Mês 30, foi observado um aumento na 6MWD em relação à linha de base em 26,2 % dos participantes no grupo de tratamento com acoramidis, em comparação com 13,4 % no grupo placebo.

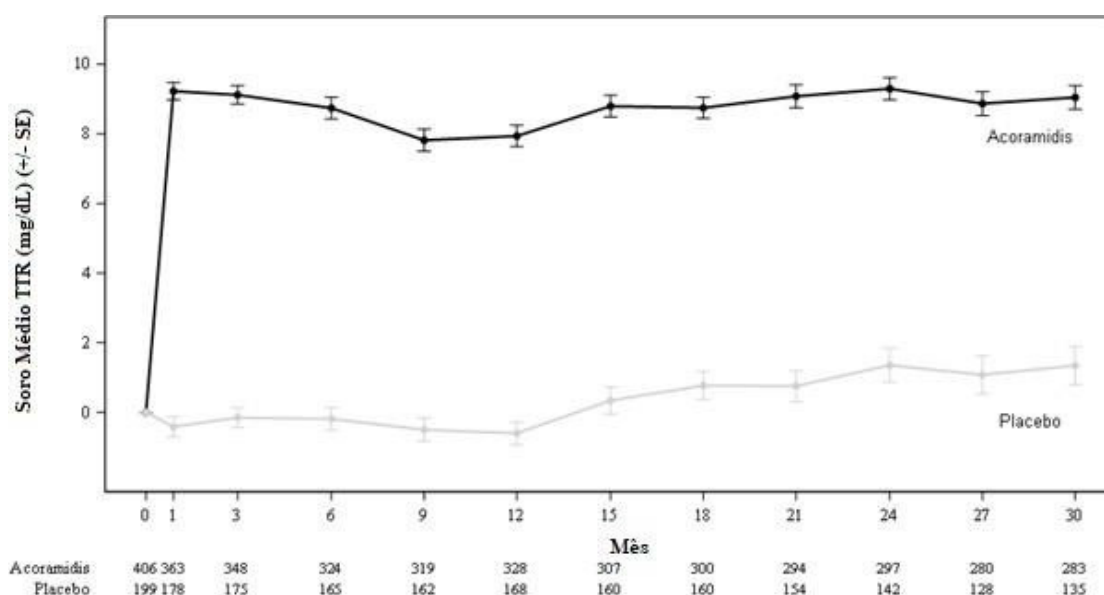
Em uma análise *post-hoc* semelhante que contabilizou observações ausentes, no Mês 30, um aumento no KCCQ-OS em relação à linha de base foi observado em 30,8 % dos participantes no grupo acoramidis, em comparação com 17,8 % no grupo placebo.

Transtirretina (TTR)

Mudanças estatisticamente significantes foram observadas do início ao Mês 30 no TTR sérico (diferença de 7,1 mg/dL, $p < 0,0001$).

O gráfico de linha de mudança em relação à linha de base no nível médio de TTR sérico observado por visita na população com intenção de tratar modificada (mITT) é fornecido na Figura 5. No início do estudo, o TTR foi semelhante entre os grupos de tratamento. Do Dia 28 (primeira medição) até o Mês 30, o nível de TTR foi maior no grupo acoramidis em comparação com o placebo.

Figura 5: Mudança da linha de base no TTR sérico médio ao longo do tempo



Abreviações: SE = standard error (erro padrão); TTR = transthyretin (transtirretina)

Classe NYHA e Estágio NAC ATTR-CM

Foram realizadas análises pós-hoc comparando Classe NYHA e Estágio da NAC ATTR-CM, levando em consideração as observações ausentes no Mês 30 no grupo de acoramidis em comparação com o placebo. Observou-se proporção menor de participantes recebendo acoramidis com piora na classe NYHA (acoramidis, 39,9%; placebo, 56,4%) e mais participantes recebendo acoramidis demonstrando melhora na classe NYHA (acoramidis, 12,5%; placebo, 4,5%). Um menor número de participantes no grupo acoramidis pioraram o Estágio da NAC ATTR-CM (acoramidis, 47,9%; placebo, 56,9%) e mais participantes nesse grupo melhoraram o Estágio da NAC ATTR-CM (acoramidis, 5,1%; placebo, 3,5%).

Referências:

Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, and al. , Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024;390: 132-142

Buxbaum J, Jacobson DR, Tagoe C, Alexander A, Kitzman DW, Greenberg B, Thaneemit-Chen S, Lavori P, et al. Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8): 1724-1725.

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39(30):2799-806.

Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.

Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokaveva T, et al. Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. Circ Heart Fail. 2018;11(2):e004000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Acoramidis é um potente e seletivo estabilizador de transtirretina (TTR). As constantes de ligação para os dois sítios de ligação da tiroxina são $K_{d1} = 4,8 \text{ nM}$ e $K_{d2} = 314 \text{ nM}$. Acoramidis liga TTR e impede a dissociação do tetrâmero TTR em seus monômeros constituintes, a etapa limitante da amiloidogênese. O modo de ligação do acoramidis é conduzido por entalpia e envolve ligação de hidrogênio e fortes interações com resíduos específicos de aminoácidos (Serine117) que imitam os efeitos estabilizadores da variante TTR protetora contra a doença, T119M.

Efeitos farmacodinâmicos

Ensaio de estabilização da TTR foram utilizados como marcadores farmacodinâmicos, e a estabilidade do tetrâmero TTR foi avaliada *ex vivo*. O nível sérico circulante de TTR foi utilizado como marcador farmacodinâmico da estabilização de TTR *in vivo*.

Níveis séricos elevados de TTR podem ser um marcador prognóstico útil associado a melhores desfechos clínicos no ATTR-CM. *In vitro*, o acoramidis alcançou estabilização quase completa ($\geq 90\%$) da TTR em concentrações clinicamente relevantes, independente do genótipo da TTR.

Os efeitos farmacodinâmicos de acoramidis foram avaliados em pacientes com ATTR-CM e os níveis séricos de TTR mostraram um aumento relacionado à dose num estudo de 28 dias.

Em pacientes com ATTR-CM (ATTR selvagem e variante) tratados com cloridrato de acoramidis (800 mg duas vezes por dia), a estabilização TTR quase completa ($\geq 90\%$) foi observada já no Dia 28 e até ao Mês 30.

O tratamento com acoramidis restaurou e/ou manteve os níveis séricos de TTR dentro da faixa de referência no Dia 28 e manteve os níveis dentro da faixa de referência ao longo do ensaio de 30 meses. O TTR sérico em participantes tratados com acoramidis estava abaixo do limite inferior do intervalo de referência (< 20 mg/dL) em 24,6 % dos participantes no início do estudo e em 2,8 % dos participantes que completaram o estudo no Mês 30. Entre os participantes com variante ATTR-CM (ATTRv-CM), o TTR sérico em participantes tratados com acoramidis estava abaixo do limite inferior do intervalo de referência em 55,3 % dos participantes na início do estudo e 4,2 % dos participantes que completaram o estudo no Mês 30.

Acoramidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina livre sem uma alteração concomitante no hormônio estimulante da tireoide (TSH). Não foi observado impacto clinicamente significativo do acoramidis na função tireoidiana.

A alteração nos biomarcadores associados à insuficiência cardíaca (pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral [NT-proBNP] e troponina I) favoreceu o acoramidis em relação ao placebo. NT-proBNP é um preditor independente de mortalidade em ATTR-CM.

Eletrofisiologia cardíaca

A dose máxima de cloridrato de acoramidis, 2000 mg, estudada em dose única em voluntários adultos saudáveis não teve um efeito clinicamente relevante na condução cardíaca ou na repolarização (não foi observado qualquer efeito concentração-QTc). Essas observações indicam baixo risco de pró-arritmia.

No estudo AG10-301, não houve evidência de efeito do QTc induzido por drogas com extensa coleta e análise de eletrocardiograma (ECG).

Propriedades Farmacocinéticas

O aumento dos parâmetros de exposição (AUC e C_{max}) foi menor do que a dose proporcional em doses únicas (até 2000 mg) ou múltiplas (até 800 mg) de cloridrato de acoramidis duas vezes por dia.

Absorção

Após administração oral, o acoramidis é rapidamente absorvido e o pico da concentração plasmática de acoramidis inalterado é geralmente atingido dentro de 1 hora. Foram observados aumentos na concentração plasmática para doses de cloridrato de acoramidis de 50 mg uma vez por dia (QD) até 800 mg QD. As exposições plasmáticas pareceram saturar em doses de cloridrato de acoramidis superiores a 800 mg a 1200 mg. Um estado de equilíbrio é alcançado em 10 dias de administração com 800 mg duas vezes ao dia, e a administração repetida resulta em um acúmulo menor (aproximadamente 1,3 a 1,6 vezes) de acoramidis.

A extensão global da absorção de acoramidis não é influenciada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição em estado de equilíbrio de 800 mg de cloridrato de acoramidis administrado duas vezes ao dia é de 654 litros. A ligação in vitro do acoramidis às proteínas plasmáticas humanas é de 96,4%. O acoramidis se liga principalmente à TTR..

Biotransformação

O metabolismo do acoramidis foi caracterizado após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-acoramidis a voluntários adultos saudáveis. O acoramidis é metabolizado predominantemente por glucuronidação, sendo o acoramidis-β-D-glucuronida (acoramidis acilglucuronida, acoramidis-AG) o metabolito predominante (7,64 % da radioatividade total circulante). Acoramidis-AG é aproximadamente 3 vezes menos farmacologicamente ativo do que acoramidis, tem um baixo potencial de ligação covalente e não contribui significativamente para a atividade farmacológica.

Eliminação e excreção

A meia-vida terminal de acoramidis é de aproximadamente 27 horas após uma dose única. No estado estacionário, a depuração oral aparente de acoramidis é de 15,6 L/h.

Após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-acoramidis a voluntários adultos saudáveis, aproximadamente 34 % da radioatividade da dose foi recuperada nas fezes (sendo o acoramidis o principal componente) e aproximadamente 68 % foi recuperada na urina. A porcentagem de acoramidis inalterada na urina foi menor que 10%.

Populações Específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do acoramidis com base na idade, raça/etnia (incluindo japoneses e não japoneses), sexo ou comprometimento renal.

Acoramidis não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicologia do desenvolvimento e da reprodução (fertilidade e desenvolvimento embrionário/fetal).

Os efeitos em estudos não clínicos (toxicidade por dose repetida no rato e no cão e num estudo pré e pós-natal no rato) só foram observados numa exposição considerada suficientemente superior à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica.

Não foram realizados estudos de transferência placentária e excreção de leite em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Beyontra[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de acoramidis ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de acoramidis em mulheres grávidas.

Os dados em animais não demonstraram risco de desenvolvimento associado à utilização de acoramidis na gravidez (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Beyontra[®] é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o acoramidis ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos/lactentes (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Fertilidade

Não foi observado qualquer comprometimento da fertilidade em estudos não clínicos (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico e farmacocinético, acredita-se que o acoramidis tenha influência nula ou desprezível na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Acoramidis não demonstrou quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Efeito de acoramidis em outras drogas

Em um estudo clínico em voluntários adultos saudáveis, após a administração de cloridrato de acoramidis (800 mg, duas vezes por dia), os resultados mostraram aumento de < 1,2 vezes na exposição ao transportador de ânions orgânicos-1 (OAT1) substrato (adefovir) e nenhum aumento na exposição ao substrato OAT3 (carboxilato de oseltamivir).

Não se espera que a inibição desses transportadores resulte em interações medicamentosas clinicamente relevantes.

O uso concomitante de diuréticos em pacientes não afeta as concentrações plasmáticas de acoramidis em estado estacionário.

Acoramidis é um substrato para a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Nenhuma interação medicamentosa com substratos ou inibidores de BCRP coadministrados é esperada em concentrações clinicamente relevantes.

Acoramidis inibe OAT1 e OAT3. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada para substratos OAT1 e OAT3 coadministrados.

Indutores de UDP-glucuronosiltransferases (UGT) e Indutores Fortes do CYP3A:

Acoramidis é metabolizado por glucuronidação mediada pela enzima UGT. O uso concomitante de indutores de UGT pode potencialmente diminuir a exposição ao acoramidis. Embora o acoramidis não seja metabolizado pelo CYP3A, indutores fortes do CYP3A também podem induzir as enzimas UGT. Evite o uso concomitante de BEYONTTRA® com indutores de UGT e indutores fortes do CYP3A.

Substratos sensíveis do citocromo P450 2C9 (CYP2C9):

Acoramidis inibe o CYP2C9 e pode resultar em um aumento nas concentrações do substrato do CYP2C9 quando esses medicamentos são administrados concomitantemente. Considere o monitoramento mais frequente dos pacientes quanto a evidências de aumento da exposição (por exemplo, sinais de toxicidade relacionada à exposição) quando BEYONTTRA® for administrado concomitantemente com substratos sensíveis do CYP2C9.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Beyontra® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e pode ser utilizado por 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimidos revestidos brancos, ovais, com aproximadamente 15 mm, com o logotipo da empresa BridgeBio seguido de “ACOR” impressos em tinta preta em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de cloridrato de acoramidis é de 800 mg (dois comprimidos, 400 mg) por via oral, duas vezes ao dia.

O tratamento com acoramidis confere benefício clínico em um amplo espectro de gravidade da doença e deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico. Em todo o espectro da gravidade da doença, a decisão de iniciar ou manter o tratamento deve ser tomada por um médico com conhecimento no tratamento de pacientes com amiloidose cardíaca ATTR (ver seção Propriedades Farmacodinâmicas).

Nenhuma dose deve ser tomada em dobro para compensar as doses individuais perdidas.

Populações especiais

Idoso

Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos (≥ 65 anos, ver seção Propriedades Farmacocinéticas).

Comprometimento hepático

Acoramidis não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático (ver seção Propriedades Farmacocinéticas).

Comprometimento renal

Pacientes com comprometimento renal grave (taxa estimada de filtração glomerular entre 15 e 30 ml/minuto/1,73 m²) foram incluídos no estudo de fase 3. Os dados disponíveis em pacientes com comprometimento renal grave são limitados.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de acoramidis na população pediátrica.

Modo de administração

Uso oral.

Os comprimidos revestidos devem ser engolidos inteiros. Acoramidis pode ser tomado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança refletem a exposição de 421 participantes com ATTR-CM a 800 mg de cloridrato de acoramidis (sob a forma de dois comprimidos de 400 mg) administrados por via oral duas vezes ao dia num ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de Fase 3 de duração fixa do tratamento de 30 meses em pacientes diagnosticados com ATTR-CM.

Proporções semelhantes de participantes tratados com acoramidis e tratados com placebo interromperam o medicamento do estudo devido a um evento adverso.

Houve uma frequência maior de reações adversas gastrointestinais (GI), como diarreia (11,6% versus 7,6%) e dor abdominal superior (5,5% versus 1,4%) no grupo BEYONTTRA® versus placebo, respectivamente. A maioria dessas reações adversas gastrointestinais foi categorizada como leve e resolvida sem a descontinuação do medicamento.

Aumento da creatinina sérica e diminuição da eGFR: O início do tratamento com BEYONTTRA® causa um aumento da creatinina sérica e uma diminuição da eGFR, que geralmente ocorre dentro de 4 semanas após o início da terapia e se estabiliza. Em um estudo com adultos com ATTR-CM, observou-se um aumento médio da creatinina sérica de 0,2 e 0,0 mg/dL e uma diminuição média da eGFR de 8,2 e 0,7 mL/min/1,73 m² nos grupos BEYONTTRA® e placebo, respectivamente, no 28º dia. As alterações na creatinina sérica e na eGFR foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica com superdose.

Em caso de suspeita de superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7678.0003

Importado e Registrado por: Global Regulatory Partners Brasil LTDA

Endereço: Avenida Frei Caneca n. 486, Bairro Nossa Senhora das Graças, Uberlândia, Minas Gerais.

- CNPJ: 29.190.430/0001-03

SAC: 0800 940 9444

Produzido por: Rottendorf Pharma GmbH

Endereço: Ennigerloh, Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/05/2026

Modelo de bula para o profissional de saúde
Destinação Governamental

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAUDE

Beyontra® **cloridrato de acoramidis**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Beyontra®

Nome genérico: cloridrato de acoramidis

APRESENTAÇÃO

Beyontra® 400 mg em embalagens contendo 120 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Beyontra® contém 400 mg de cloridrato de acoramidis que equivale a 356 mg de acoramidis.

Excipientes:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio.

Revestimento: copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio (E171), monocaprilocaprato de glicerila, álcool polivinílico.

Tinta de impressão: óxido de ferro preto, propilenoglicol (E1520), hipromelose (2910).

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Beyontra® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina na sua forma selvagem ou na variante hereditária.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

A eficácia do acoramidis foi demonstrada em um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 611 pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina na sua forma selvagem ou na variante hereditária.

Os participantes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber cloridrato de acoramidis 800 mg (n = 409) ou placebo correspondente (n = 202) duas vezes ao dia por 30 meses. A atribuição ao tratamento foi estratificada com base em se os participantes tinham amiloidose associada à transtirretina na forma variante (ATTRv-CM) ou na forma selvagem (ATTRwt-CM), bem como na gravidade da doença basal, ou seja, níveis de NT-proBNP e função renal, conforme definido pela taxa estimada de filtração glomerular (eGFR). Os valores de corte para NT-proBNP e eGFR correspondem aos utilizados para estadiar a doença no sistema de estadiamento do Centro Nacional de Amiloidose (NAC) (ver Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes e características basais (população com intenção de tratar modificada (mITT))

Característica	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Idade — anos		
Média (desvio padrão)	77,32 (6,474)	76,96 (6,739)
Sexo — número (%)		
Masculino	374 / 409 (91,4%)	181 / 202 (89,6%)
Feminino	35 / 409 (8,6%)	21 / 202 (10,4%)
Genótipo <i>TTR</i> * — número (%)		
ATTRv	39 / 409 (9,5%)	20 / 202 (9,9%)
ATTRwt	370 / 409 (90,5%)	182 / 202 (90,1%)
Classe NYHA — número (%)		
NYHA Classe I	51 / 409 (12,5%)	17 / 202 (8,4%)
NYHA Classe II	288 / 409 (70,4%)	156 / 202 (77,2%)
NYHA Classe III	70 / 409 (17,1%)	29 / 202 (14,4%)
eGFR* (mL/min/1,73 m ²)		
eGFR ≥45	344 / 409 (84,1%)	173 / 202 (85,6%)
eGFR <45	65 / 409 (15,9%)	29 / 202 (14,4%)
NT-proBNP* (pg/mL)		
≤3000	268 / 409 (65,5%)	133 / 202 (65,8%)
>3000	141 / 409 (34,5%)	69 / 202 (34,2%)
Estágio NAC ATTR-CM** — número (%)		
I	241 / 409 (58,9%)	120 / 202 (59,4%)
II	130 / 409 (31,8%)	66 / 202 (32,7%)
III	38 / 409 (9,3%)	16 / 202 (7,9%)
História de marcapasso definitivo – número (%)	77 / 409 (18,8%)	38 / 202 (18,8%)
História de fibrilação atrial - número (%)	236 / 409 (57,7%)	117 / 202 (57,9%)

Abreviações: ATTRv = variant transthyretin amyloid (doença amiloide associada à transtirretina variante), ATTRwt = wild-type transthyretin amyloid (doença amiloide associada à transtirretina forma selvagem), NYHA = New York Heart Association (Associação do Coração de Nova York), eGFR = estimated glomerular filtration rate (taxa estimada de filtração glomerular), NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio terminal-N do peptídeo natriurético cerebral), TTR = transthyretin (transtirretina), IXRS = Interactive Web Response Systems (Sistemas Interativos de Resposta à Web).

* IXRS stratification factors (fatores de estratificação).

** NAC = National Amyloidosis Centre Stage (Estadiamento Centro Nacional de Amiloidose) Estadiamento I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL e eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Estadiamento II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL e eGFR < 45 mL/min/1,73 m² ou NT proBNP > 3000 pg/mL e eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m²), Estadiamento III (NT-proBNP > 3000 pg/mL e eGFR < 45 mL/min/1,73 m²).

Os participantes foram autorizados a iniciar um tratamento aberto com tafamidis se prescrito como um medicamento concomitante após 12 meses no estudo. Um total de 107 participantes recebeu tafamidis, 61 (14,9 %) no braço de acoramidis e 46 (22,8 %) no braço de placebo.

Análise Primária

A análise primária de eficácia incluiu 611 participantes com taxa estimada de filtração glomerular (eGFR) basal ≥ 30 mL/min/1,73 m² e aplicou o teste hierárquico de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) de forma estratificada aos componentes de mortalidade por todas as causas (ACM), a frequência cumulativa de hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares (CVH), alteração a partir do valor inicial no NT-proBNP (≥ 500 pg/mL dentro do par) e alteração a partir do valor inicial na distância caminhada em 6 minutos (6MWD) ao longo dos 30 meses do estudo.

A análise primária de eficácia utilizou o teste F-S, no qual cada participante foi comparado com todos

os outros participantes dentro de cada estrato de forma pareada. A abordagem analítica progressiva priorizou a ACM como a primeira etapa hierárquica, seguida pela frequência de CVH como a segunda etapa, a diferença clinicamente significativa (≥ 500 pg/mL) na mudança do valor inicial no NT-proBNP como a terceira etapa, e a diferença na mudança da linha de base na 6MWD como a quarta e última etapa. Nessa abordagem progressiva uma etapa subsequente foi considerada na hierarquia apenas quando o par de participantes a ser considerado não pôde ser diferenciado com base na variável da etapa anterior, ou seja, possíveis comparações pareadas avançaram para a próxima etapa apenas se a comparação anterior resultou em empate. A razão de ganho foi calculada para fornecer uma estimativa pontual e correspondente IC (Intervalo de Confiança) da diferença de tratamento e complementar os resultados da análise primária de eficácia do teste F-S (que gera um valor de p, mas não uma estimativa pontual).

O resultado da análise primária foi estatisticamente significante para acoramidis em comparação com placebo ao longo de 30 meses ($p < 0,0001$) com uma razão de vitória de 1,772 (IC 96 %: 1,402, 2,240) para acoramidis em relação ao placebo.

Para as comparações na análise primária de F-S, 28,1% foram desempatados pela ACM, 27,0 % pela CVH, 30,2 % pela mudança da linha de base no NT-proBNP, 14,3 % pela mudança da linha de base na 6MWD e 0,4 % das comparações permaneceram empatadas. A maioria dos empates para o teste F-S (55,1 %) foi desempatada após as comparações estratificadas pareadas de ACM e CVH, indicando que o efeito observado foi impulsionado principalmente por esses dois primeiros componentes. Uma taxa de sobrevida de 30 meses de 80,7 % foi observada para acoramidis *versus* 74,3 % com placebo. (vide Tabela 2).

Tabela 2: Análise de Finkelstein-Schoenfeld para Combinação Hierárquica de Mortalidade por Todas as Causas, Frequência Cumulativa de Hospitalização Relacionada a Doenças Cardiovasculares, Mudança da Linha de Base no NT-proBNP e Mudança da Linha de Base na 6MWD (População mITT)

	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Valor de p do método F-S de quatro componentes	<0,0001	
Resumo da mortalidade por todas as causas e hospitalização relacionada a doença Cardiovascular - CV		
Número e % de Indivíduos vivos* no Mês 30	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Hospitalização Relacionada a doença Cardiovascular - CV (por ano) entre os participantes vivos no Mês 30	0,132	0,293

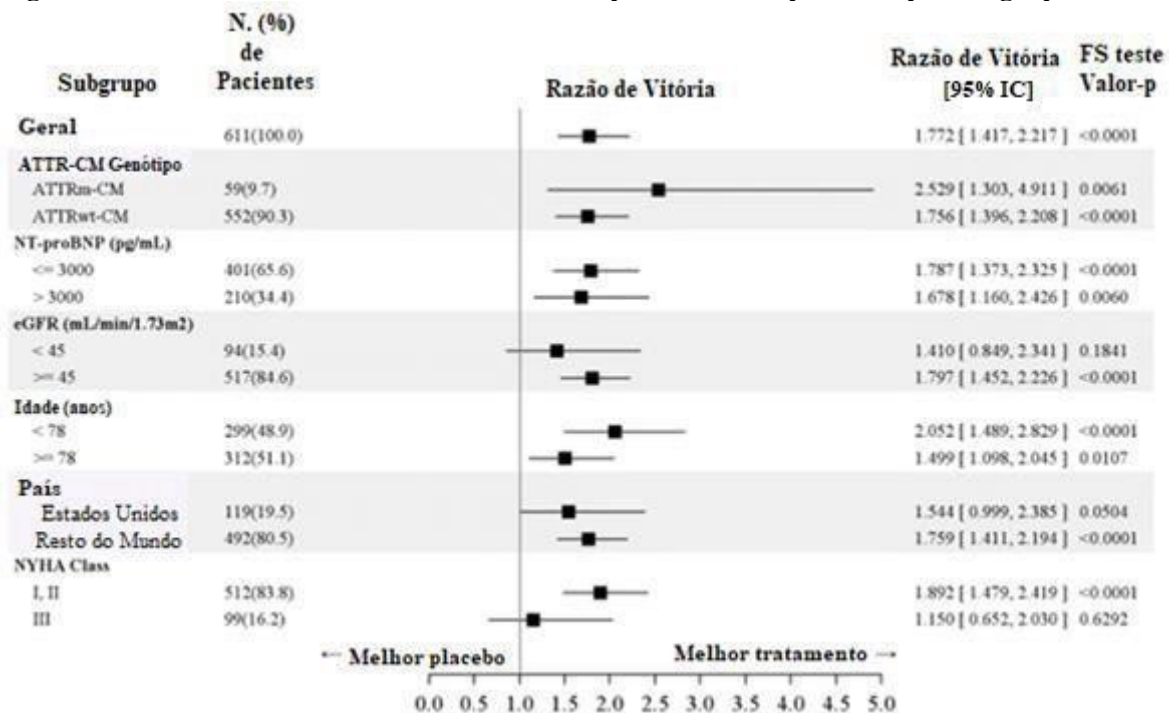
Abreviações: 6MWD = 6-minute Walk Distance (distância caminhada em 6 minutos); F-S = Finkelstein-Schoenfeld; CV = cardiovascular; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio terminal-N do peptídeo natriurético cerebral); mITT = modified intent-to-treat (intenção de tratamento modificada)

* O transplante cardíaco e o implante de dispositivo de assistência mecânica cardíaca são considerados indicadores de aproximação do estágio terminal. Dessa forma, esses sujeitos são tratados na análise como equivalentes à morte. Portanto, tais indivíduos não são incluídos na contagem do "Número de Indivíduos Vivos no Mês 30", mesmo que tais indivíduos estejam vivos com base em uma avaliação de 30 meses de acompanhamento do estado vital.

Análise de subgrupos

Os resultados do método F-S (complementados pela razão de vitória) e seus componentes (ACM, CVH, mudança no NT-proBNP e mudança na 6MWD) favoreceram consistentemente o acoramidis *versus* placebo em todos os subgrupos pré-especificados e parâmetros de estratificação (idade, região geográfica, tipo selvagem, variante, NT-proBNP basal, função renal basal e classe NYHA) (ver Figura 1).

Figura 1: Análises de Finkelstein-Schoenfeld para desfecho primário por subgrupo*



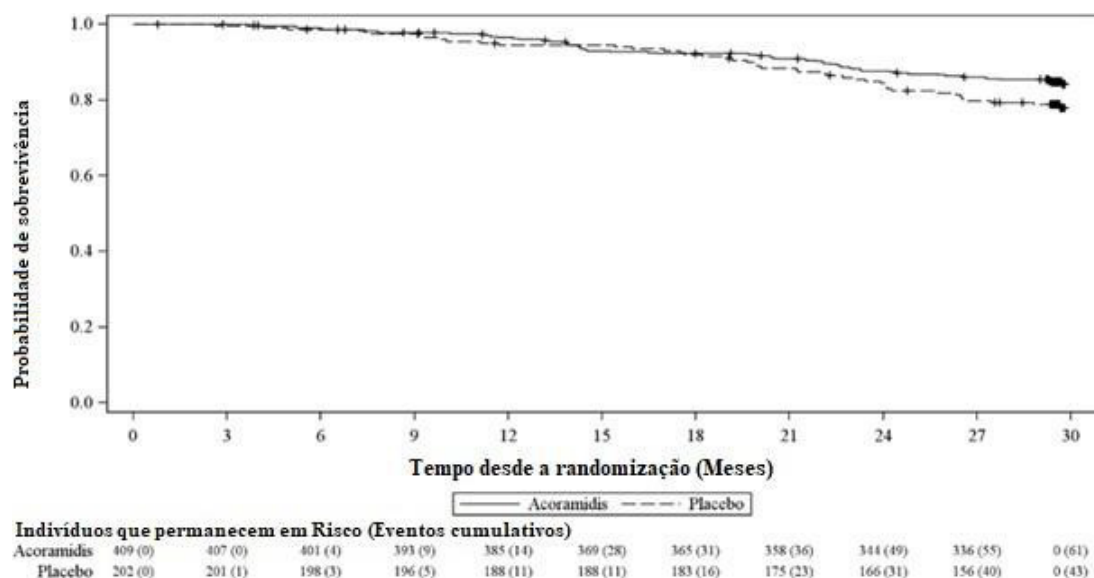
Abreviações: 6MWD = 6-minute walk distance (distância caminhada em 6 minutos); ATTRm-CM = mutant ATTR-CM (mutante ATTR-CM) (por exemplo, ATTRvCM); eGFR = estimated glomerular filtration rate (taxa estimada de filtração glomerular); F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio terminal-N do peptídeo natriurético cerebral); NYHA = New York Heart Association (Associação do Coração de Nova York).

* Os resultados da F-S apresentados usando a razão de vitória (com base na mortalidade por todas as causas e na frequência de hospitalização relacionada a doença cardiovascular, a mudança em relação à linha de base no NT-proBNP (≥ 500 pg/mL dentro do par) e a mudança da linha de base na 6MWD. A razão de vitória é o número de pares de "vitórias" de pacientes tratados com acoramidis, dividido pelo número de pares de "vitórias" de pacientes tratados com placebo.

Mortalidade Cardiovascular

A maioria (79 %) dos eventos de mortalidade foi relacionada a doenças cardiovasculares (CV). A mortalidade relacionada ao CV foi relatada em 14,9 % e 21,3 % dos participantes nos grupos acoramidis e placebo, respectivamente, resultando uma redução de risco relativo de 30 % numericamente favorável e clinicamente importante para acoramidis em comparação com placebo (Figura 2). A razão de risco correspondente do modelo de riscos proporcionais de Cox para mortalidade relacionada ao CV foi de 0,709 (IC 95 %: 0,476, 1,054, $p = 0,0889$).

Figura 2: Mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares no Mês 30



Nota: A mortalidade relacionada ao sistema cardiovascular incluiu transplante cardíaco e implante de dispositivo de assistência mecânica cardíaca (CMAD).

Hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares

As hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares (CVH) foram significativamente reduzidas com acoramidis em comparação com placebo, com uma redução do risco relativo de 50,4 % (Tabela 3).

Tabela 3: Frequência de hospitalizações relacionadas com doenças cardiovasculares

	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Número Total (%) de Indivíduos com Hospitalizações Cardiovasculares	109 (26,7%)	86 (42,6%)
Frequência de hospitalizações relacionadas com o CV por ano*	0,29	0,55
Razão de Risco Relativo**	0,496	
p-valor	< 0,0001	

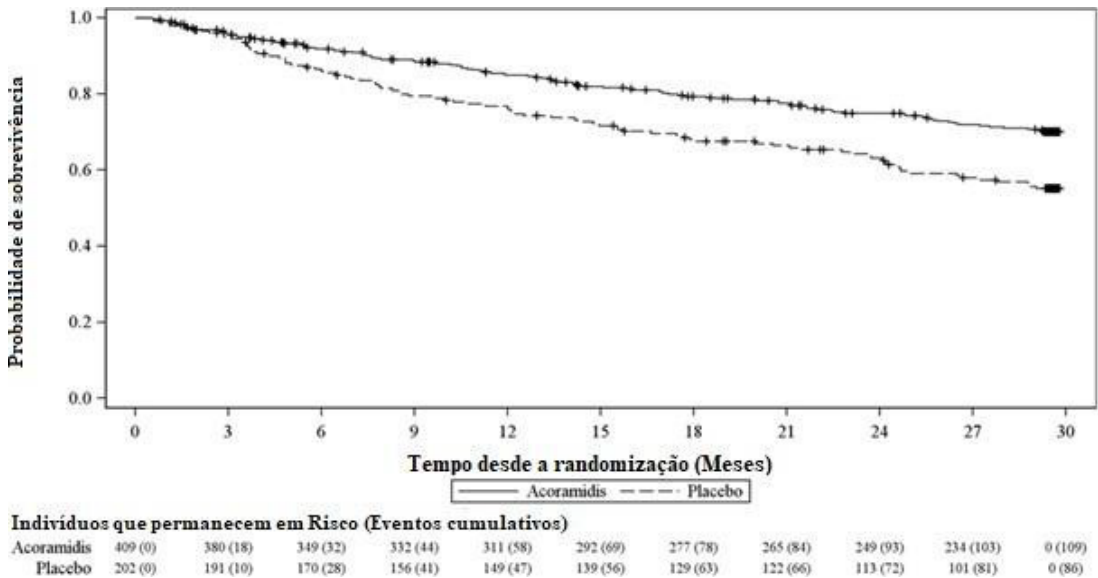
Abreviações: IC = Intervalo de Confiança, EOCI = events of clinical interest (eventos de interesse clínico)

* Hospitalização relacionada a doença Cardiovascular - CV por ano para cada indivíduo é calculada como (número total de CVH observado do indivíduo) / (duração do acompanhamento em anos); As hospitalizações relacionadas a CV são aquelas que foram julgadas como relacionadas a CV e não eletivas pelo Comitê de Eventos Clínicos e também incluíram eventos de interesse clínico (EOCI). EOCI é definido como visitas médicas (por exemplo, departamento de emergência/enfermaria, clínica de atendimento de urgência, day clinic) de < 24 horas para terapia diurética intravenosa para o manejo da insuficiência cardíaca descompensada.

** A partir do modelo de regressão binomial negativo.

A separação nas curvas de Kaplan-Meier foi observada no Mês 3 e divergiu progressivamente até o Mês 30 (ver Figura 3).

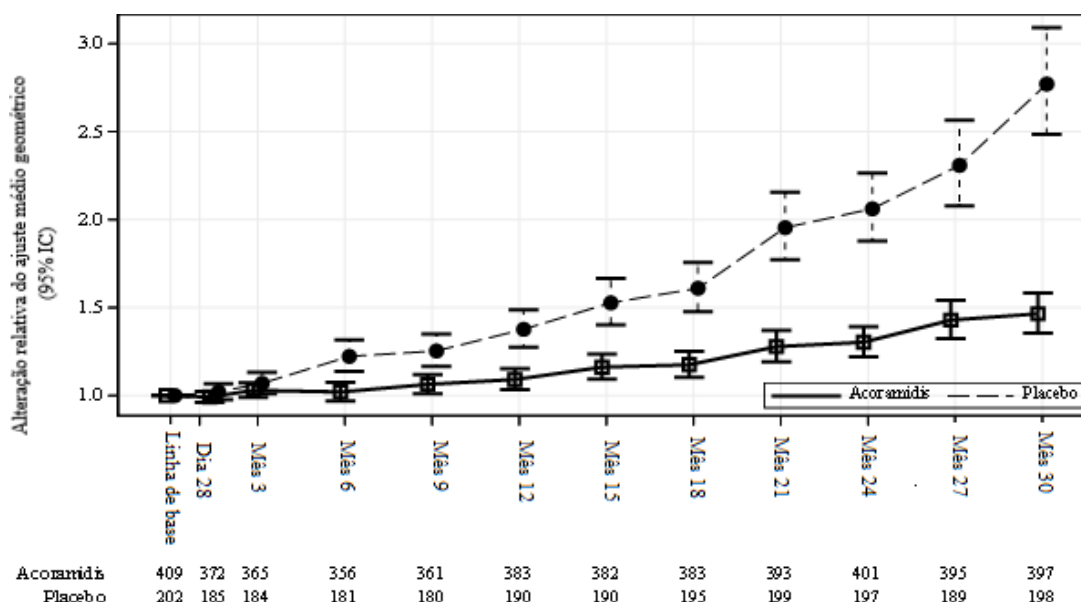
Figura 3: Tempo até a primeira hospitalização relacionada a doenças cardiovasculares no Mês 30



NT-proBNP

O aumento progressivo modelado no NT-proBNP ao longo de 30 meses observado com placebo (um aumento de 2,771 vezes de 2650 pg/mL para 7343 pg/mL) foi reduzido quase pela metade com acoramidis (um aumento de 1,465 vezes de 2865 pg/mL para 4197 pg/mL; Figura 4). Isso corresponde a uma razão de 0,529 de variação geométrica média ajustada do aumento da linha de base para o Mês 30 em favor do acoramidis em relação ao placebo ($p < 0,0001$).

Figura 4: Alteração da linha de base no NT proBNP ao longo do tempo



Abreviações: IC = intervalo de confiança; LS = least squares (mínimos quadrados); MMRM = Mixed Model Repeated Measures analysis (Análise de Medidas Repetidas de Modelo Misto); NT-proBNP = N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral). Média geométrica= retro transformada a partir da média LS com base no modelo MMRM em escala logarítmica. A mesma transformação é aplicada ao IC 95 %. Ns representam pontos de dados observados e imputados.

Em uma análise *post-hoc* que contabilizou observações ausentes, no Mês 30, uma diminuição no NT-proBNP em relação à linha de base foi observada em 31,1 % dos participantes no grupo acoramidis, em comparação com 5,9 % no grupo placebo.

Distância caminhada em 6 minutos (6MWD) e KCCQ

O efeito do tratamento do acoramidis sobre a capacidade funcional e o estado de saúde foi avaliado pelo 6MWD e pelo escore Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) (composto pelos domínios Limitação Física, Sintomas, Limitação Social, Qualidade de Vida e Autoeficácia), respectivamente (Tabela 4). Um efeito de tratamento favorável ao acoramidis foi observado pela primeira vez para 6MWD e KCCQ-OS no Mês 18 e no Mês 3, respectivamente, e foram mantidos até o Mês 30.

Efeitos de tratamento estatisticamente significantes e clinicamente significativos foram observados aos 30 meses nos desfechos secundários de mudança em relação à linha de base na 6MWD (diferença de 40 m, $p < 0,0001$) e mudança em relação à linha de base no KCCQ-OS (diferença de 10 pontos, $p < 0,0001$).

Tabela 4: Escores 6MWD e KCCQ-OS

Extremidade	Média basal (SD)		Mudança da Linha de Base para o Mês 30, Média LS (SE)		Diferença de tratamento da média do placebo LS (IC 96%)	p-valor
	Acoramidis N=409	Placebo N=202	Acoramidis N=409	Placebo N=202		
6MWD (metros)	362,78 (103,501)	351,51 (93,828)	-64,65 (5,508)	-104,29 (7,772)	39,64 (20,18, 59,10)	<0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,369)	70,48 (20,651)	-11,48 (1,181)	-21,42 (1,651)	9,94 (5,79, 14,10)	<0,0001

Abreviações: 6MWD = 6-minute walk distance (distância caminhada em 6 minutos); IC = intervalo de confiança; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score (Escore Sumário Geral do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City), LS = least squares (mínimos quadrados), SD = standard deviation (desvio padrão), SE = standard error (erro padrão).

* Valores mais altos indicam melhor estado de saúde.

Em uma análise *post-hoc* que contabilizou observações ausentes, no Mês 30, foi observado um aumento na 6MWD em relação à linha de base em 26,2 % dos participantes no grupo de tratamento com acoramidis, em comparação com 13,4 % no grupo placebo.

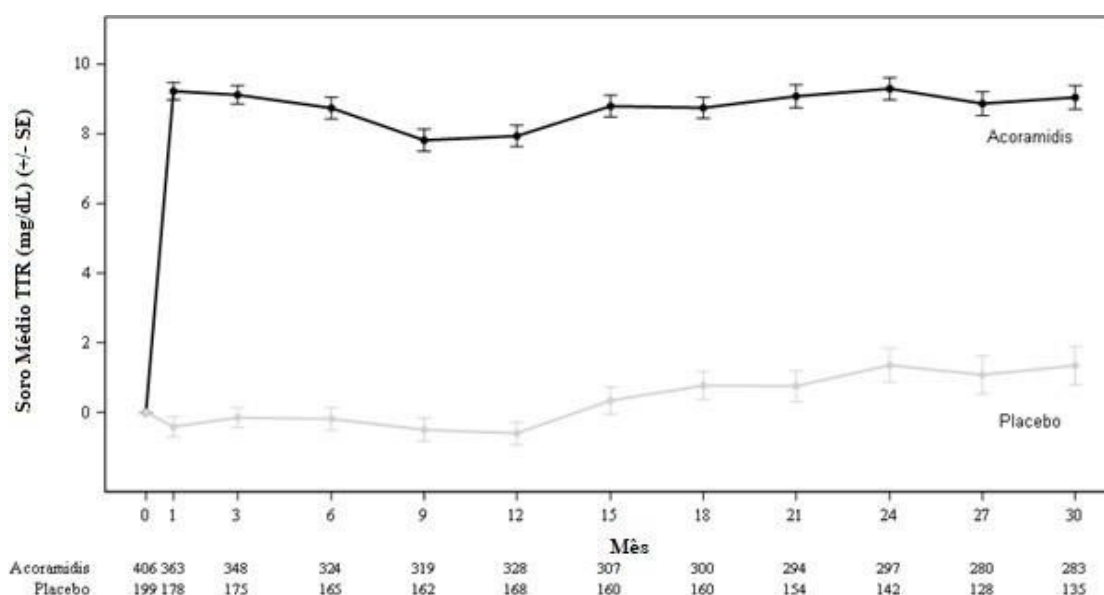
Em uma análise *post-hoc* semelhante que contabilizou observações ausentes, no Mês 30, um aumento no KCCQ-OS em relação à linha de base foi observado em 30,8 % dos participantes no grupo acoramidis, em comparação com 17,8 % no grupo placebo.

Transtirretina (TTR)

Mudanças estatisticamente significantes foram observadas do início ao Mês 30 no TTR sérico (diferença de 7,1 mg/dL, $p < 0,0001$).

O gráfico de linha de mudança em relação à linha de base no nível médio de TTR sérico observado por visita na população com intenção de tratar modificada (mITT) é fornecido na Figura 5. No início do estudo, o TTR foi semelhante entre os grupos de tratamento. Do Dia 28 (primeira medição) até o Mês 30, o nível de TTR foi maior no grupo acoramidis em comparação com o placebo.

Figura 5: Mudança da linha de base no TTR sérico médio ao longo do tempo



Abreviações: SE = standard error (erro padrão); TTR = transthyretin (transtirretina)

Classe NYHA e Estágio NAC ATTR-CM

Foram realizadas análises pós-hoc comparando Classe NYHA e Estágio da NAC ATTR-CM, levando em consideração as observações ausentes no Mês 30 no grupo de acoramidis em comparação com o placebo. Observou-se proporção menor de participantes recebendo acoramidis com piora na classe NYHA (acoramidis, 39,9%; placebo, 56,4%) e mais participantes recebendo acoramidis demonstrando melhora na classe NYHA (acoramidis, 12,5%; placebo, 4,5%). Um menor número de participantes no grupo acoramidis pioraram o Estágio da NAC ATTR-CM (acoramidis, 47,9%; placebo, 56,9%) e mais participantes nesse grupo melhoraram o Estágio da NAC ATTR-CM (acoramidis, 5,1%; placebo, 3,5%).

Referências:

Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, Grogan M, and al. , Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2024;390: 132-142

Buxbaum J, Jacobson DR, Tagoe C, Alexander A, Kitzman DW, Greenberg B, Thaneemit-Chen S, Lavori P, et al. Transthyretin V122I in African Americans with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8): 1724-1725.

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39(30):2799-806.

Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.

Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokaveva T, et al. Use of Serum Transthyretin as a Prognostic Indicator and Predictor of Outcome in Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin. Circ Heart Fail. 2018;11(2):e004000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Acoramidis é um potente e seletivo estabilizador de transtirretina (TTR). As constantes de ligação para os dois sítios de ligação da tiroxina são $K_{d1} = 4,8 \text{ nM}$ e $K_{d2} = 314 \text{ nM}$. Acoramidis liga TTR e impede a dissociação do tetrâmero TTR em seus monômeros constituintes, a etapa limitante da amiloidogênese. O modo de ligação do acoramidis é conduzido por entalpia e envolve ligação de hidrogênio e fortes interações com resíduos específicos de aminoácidos (Serine117) que imitam os efeitos estabilizadores da variante TTR protetora contra a doença, T119M.

Efeitos farmacodinâmicos

Ensaio de estabilização da TTR foram utilizados como marcadores farmacodinâmicos, e a estabilidade do tetrâmero TTR foi avaliada *ex vivo*. O nível sérico circulante de TTR foi utilizado como marcador farmacodinâmico da estabilização de TTR *in vivo*.

Níveis séricos elevados de TTR podem ser um marcador prognóstico útil associado a melhores desfechos clínicos no ATTR-CM. *In vitro*, o acoramidis alcançou estabilização quase completa ($\geq 90\%$) da TTR em concentrações clinicamente relevantes, independente do genótipo da TTR.

Os efeitos farmacodinâmicos de acoramidis foram avaliados em pacientes com ATTR-CM e os níveis séricos de TTR mostraram um aumento relacionado à dose num estudo de 28 dias.

Em pacientes com ATTR-CM (ATTR selvagem e variante) tratados com cloridrato de acoramidis (800 mg duas vezes por dia), a estabilização TTR quase completa ($\geq 90\%$) foi observada já no Dia 28 e até ao Mês 30.

O tratamento com acoramidis restaurou e/ou manteve os níveis séricos de TTR dentro da faixa de referência no Dia 28 e manteve os níveis dentro da faixa de referência ao longo do ensaio de 30 meses. O TTR sérico em participantes tratados com acoramidis estava abaixo do limite inferior do intervalo de referência (< 20 mg/dL) em 24,6 % dos participantes no início do estudo e em 2,8 % dos participantes que completaram o estudo no Mês 30. Entre os participantes com variante ATTR-CM (ATTRv-CM), o TTR sérico em participantes tratados com acoramidis estava abaixo do limite inferior do intervalo de referência em 55,3 % dos participantes na início do estudo e 4,2 % dos participantes que completaram o estudo no Mês 30.

Acoramidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina livre sem uma alteração concomitante no hormônio estimulante da tireoide (TSH). Não foi observado impacto clinicamente significativo do acoramidis na função tireoidiana.

A alteração nos biomarcadores associados à insuficiência cardíaca (pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral [NT-proBNP] e troponina I) favoreceu o acoramidis em relação ao placebo. NT-proBNP é um preditor independente de mortalidade em ATTR-CM.

Eletrofisiologia cardíaca

A dose máxima de cloridrato de acoramidis, 2000 mg, estudada em dose única em voluntários adultos saudáveis não teve um efeito clinicamente relevante na condução cardíaca ou na repolarização (não foi observado qualquer efeito concentração-QTc). Essas observações indicam baixo risco de pró-arritmia.

No estudo AG10-301, não houve evidência de efeito do QTc induzido por drogas com extensa coleta e análise de eletrocardiograma (ECG).

Propriedades Farmacocinéticas

O aumento dos parâmetros de exposição (AUC e C_{max}) foi menor do que a dose proporcional em doses únicas (até 2000 mg) ou múltiplas (até 800 mg) de cloridrato de acoramidis duas vezes por dia.

Absorção

Após administração oral, o acoramidis é rapidamente absorvido e o pico da concentração plasmática de acoramidis inalterado é geralmente atingido dentro de 1 hora. Foram observados aumentos na concentração plasmática para doses de cloridrato de acoramidis de 50 mg uma vez por dia (QD) até 800 mg QD. As exposições plasmáticas pareceram saturar em doses de cloridrato de acoramidis superiores a 800 mg a 1200 mg. Um estado de equilíbrio é alcançado em 10 dias de administração com 800 mg duas vezes ao dia, e a administração repetida resulta em um acúmulo menor (aproximadamente 1,3 a 1,6 vezes) de acoramidis.

A extensão global da absorção de acoramidis não é influenciada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição em estado de equilíbrio de 800 mg de cloridrato de acoramidis administrado duas vezes ao dia é de 654 litros. A ligação in vitro do acoramidis às proteínas plasmáticas humanas é de 96,4%. O acoramidis se liga principalmente à TTR..

Biotransformação

O metabolismo do acoramidis foi caracterizado após a administração de uma dose oral única de [14 C]-acoramidis a voluntários adultos saudáveis. O acoramidis é metabolizado predominantemente por glucuronidação, sendo o acoramidis- β -D-glucuronida (acoramidis acilglucuronida, acoramidis-AG) o metabolito predominante (7,64 % da radioatividade total circulante). Acoramidis-AG é aproximadamente 3 vezes menos farmacologicamente ativo do que acoramidis, tem um baixo potencial de ligação covalente e não contribui significativamente para a atividade farmacológica.

Eliminação e excreção

A meia-vida terminal de acoramidis é de aproximadamente 27 horas após uma dose única. No estado estacionário, a depuração oral aparente de acoramidis é de 15,6 L/h.

Após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-acoramidis a voluntários adultos saudáveis, aproximadamente 34 % da radioatividade da dose foi recuperada nas fezes (sendo o acoramidis o principal componente) e aproximadamente 68 % foi recuperada na urina. A porcentagem de acoramidis inalterada na urina foi menor que 10%.

Populações Específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do acoramidis com base na idade, raça/etnia (incluindo japoneses e não japoneses), sexo ou comprometimento renal.

Acoramidis não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicologia do desenvolvimento e da reprodução (fertilidade e desenvolvimento embriofetal).

Os efeitos em estudos não clínicos (toxicidade por dose repetida no rato e no cão e num estudo pré e pós-natal no rato) só foram observados numa exposição considerada suficientemente superior à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica.

Não foram realizados estudos de transferência placentária e excreção de leite em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Beyontra[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de acoramidis ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de acoramidis em mulheres grávidas.

Os dados em animais não demonstraram risco de desenvolvimento associado à utilização de acoramidis na gravidez (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Beyontra[®] é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não se sabe se o acoramidis ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos/lactentes (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Fertilidade

Não foi observado qualquer comprometimento da fertilidade em estudos não clínicos (ver seção Dados de segurança pré-clínicos).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico e farmacocinético, acredita-se que o acoramidis tenha influência nula ou desprezível na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Acoramidis não demonstrou quaisquer interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Efeito de acoramidis em outras drogas

Em um estudo clínico em voluntários adultos saudáveis, após a administração de cloridrato de acoramidis (800 mg, duas vezes por dia), os resultados mostraram aumento de < 1,2 vezes na exposição ao transportador de ânions orgânicos-1 (OAT1) substrato (adefovir) e nenhum aumento na exposição ao substrato OAT3 (carboxilato de oseltamivir).

Não se espera que a inibição desses transportadores resulte em interações medicamentosas clinicamente relevantes.

O uso concomitante de diuréticos em pacientes não afeta as concentrações plasmáticas de acoramidis em estado estacionário.

Acoramidis é um substrato para a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Nenhuma interação medicamentosa com substratos ou inibidores de BCRP coadministrados é esperada em concentrações clinicamente relevantes.

Acoramidis inibe OAT1 e OAT3. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante é esperada para substratos OAT1 e OAT3 coadministrados.

Indutores de UDP-glucuronosiltransferases (UGT) e Indutores Fortes do CYP3A:

Acoramidis é metabolizado por glucuronidação mediada pela enzima UGT. O uso concomitante de indutores de UGT pode potencialmente diminuir a exposição ao acoramidis. Embora o acoramidis não seja metabolizado pelo CYP3A, indutores fortes do CYP3A também podem induzir as enzimas UGT. Evite o uso concomitante de BEYONTTRA® com indutores de UGT e indutores fortes do CYP3A.

Substratos sensíveis do citocromo P450 2C9 (CYP2C9):

Acoramidis inibe o CYP2C9 e pode resultar em um aumento nas concentrações do substrato do CYP2C9 quando esses medicamentos são administrados concomitantemente. Considere o monitoramento mais frequente dos pacientes quanto a evidências de aumento da exposição (por exemplo, sinais de toxicidade relacionada à exposição) quando BEYONTTRA® for administrado concomitantemente com substratos sensíveis do CYP2C9.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Beyontra® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e pode ser utilizado por 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimidos revestidos brancos, ovais, com aproximadamente 15 mm, com o logotipo da empresa BridgeBio seguido de “ACOR” impressos em tinta preta em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de cloridrato de acoramidis é de 800 mg (dois comprimidos, 400 mg) por via oral, duas vezes ao dia.

O tratamento com acoramidis confere benefício clínico em um amplo espectro de gravidade da doença e deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico. Em todo o espectro da gravidade da doença, a decisão de iniciar ou manter o tratamento deve ser tomada por um médico com conhecimento no tratamento de pacientes com amiloidose cardíaca ATTR (ver seção Propriedades Farmacodinâmicas).

Nenhuma dose deve ser tomada em dobro para compensar as doses individuais perdidas.

Populações especiais

Idoso

Não é necessário ajuste posológico em pacientes idosos (≥ 65 anos, ver seção Propriedades Farmacocinéticas).

Comprometimento hepático

Acoramidis não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático (ver seção Propriedades Farmacocinéticas).

Comprometimento renal

Pacientes com comprometimento renal grave (taxa estimada de filtração glomerular entre 15 e 30 ml/minuto/1,73 m²) foram incluídos no estudo de fase 3. Os dados disponíveis em pacientes com comprometimento renal grave são limitados.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de acoramidis na população pediátrica.

Modo de administração

Uso oral.

Os comprimidos revestidos devem ser engolidos inteiros. Acoramidis pode ser tomado com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança refletem a exposição de 421 participantes com ATTR-CM a 800 mg de cloridrato de acoramidis (sob a forma de dois comprimidos de 400 mg) administrados por via oral duas vezes ao dia num ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de Fase 3 de duração fixa do tratamento de 30 meses em pacientes diagnosticados com ATTR-CM.

Proporções semelhantes de participantes tratados com acoramidis e tratados com placebo interromperam o medicamento do estudo devido a um evento adverso.

Houve uma frequência maior de reações adversas gastrointestinais (GI), como diarreia (11,6% versus 7,6%) e dor abdominal superior (5,5% versus 1,4%) no grupo BEYONTTRA® versus placebo, respectivamente. A maioria dessas reações adversas gastrointestinais foi categorizada como leve e resolvida sem a descontinuação do medicamento.

Aumento da creatinina sérica e diminuição da eGFR: O início do tratamento com BEYONTTRA® causa um aumento da creatinina sérica e uma diminuição da eGFR, que geralmente ocorre dentro de 4 semanas após o início da terapia e se estabiliza. Em um estudo com adultos com ATTR-CM, observou-se um aumento médio da creatinina sérica de 0,2 e 0,0 mg/dL e uma diminuição média da eGFR de 8,2 e 0,7 mL/min/1,73 m² nos grupos BEYONTTRA® e placebo, respectivamente, no 28º dia. As alterações na creatinina sérica e na eGFR foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica com superdose.

Em caso de suspeita de superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7678.0003

Importado e Registrado por: Global Regulatory Partners Brasil LTDA

Endereço: Avenida Frei Caneca n. 486, Bairro Nossa Senhora das Graças, Uberlândia, Minas Gerais.
- CNPJ: 29.190.430/0001-03

SAC: 0800 940 9444

Produzido por: Rottendorf Pharma GmbH

Endereço: Ennigerloh, Alemanha

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 04/05/2026

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

[illegible]