

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

BEYONTTRA 356 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de acoramidis equivalente a 356 mg de acoramidis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película brancos, ovais, com aproximadamente, 15 mm × 7,5 mm, impressos com “BEYONTTRA” em tinta preta num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BEYONTTRA é indicado no tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou variante em doentes adultos com miocardiopatia (ATTR-CM).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doentes com amiloidose associada à transtirretina com miocardiopatia (ATTR-CM).

Posologia

A dose recomendada de acoramidis é de 712 mg (dois comprimidos, 356 mg) por via oral, duas vezes por dia, correspondendo a uma dose diária total de 1424 mg.

Não existem dados de eficácia em doentes com Classe IV da New York Heart Association (NYHA) (ver secção 5.1).

Dose em falta

Não devem ser tomadas doses duplas para compensar doses individuais em falta. A administração deve ser retomada na toma seguinte programada.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos (≥ 65 anos, ver secção 5.2).

Compromisso renal

Com base na depuração renal baixa de acoramidis, não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2). Os dados em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados (ver secções 4.4 e 5.2) e não existem dados para doentes em diálise. Por conseguinte, o acoramidis deve ser utilizado com precaução nesta população.

Compromisso hepático

A administração de acoramidis não foi estudada em doentes com compromisso hepático e, por conseguinte, não é recomendada a utilização nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de acoramidis na população pediátrica para a indicação “tratamento da amiloidose associada à transtirretina de tipo selvagem ou variante com miocardiopatia”.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros. BEYONTTRA pode ser tomado com água, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso hepático

O tratamento com acoramidis não foi estudado em doentes com compromisso hepático e, por conseguinte, não é recomendado a utilização nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Os dados em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados (ver secções 4.2 e 5.2) e não existem dados relativos a doentes em diálise. Por conseguinte, o acoramidis deve ser utilizado com precaução nesta população.

Parâmetros hemodinâmicos renais

Os doentes tratados com acoramidis tiveram uma diminuição inicial da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no primeiro mês de tratamento e um aumento correspondente na creatinina sérica medida (ver secção 5.1).

Esta alteração na TFGe e na creatinina sérica foi não progressiva, reversível nos doentes cujo tratamento foi interrompido, e não foi associada a lesão renal, consistente com um efeito hemodinâmico renal.

Informação sobre os excipientes

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de acoramidis noutros medicamentos

Sistemas de transportadores

Com base num estudo clínico em voluntários adultos saudáveis, não se espera que a inibição do transportador de aníões orgânicos (OAT)-1 e -3 resulte em interações medicamentosas clinicamente relevantes com substratos OAT-1 e OAT-3 (por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina).

Com base num estudo *in vitro*, não são de esperar interações medicamentosas com substratos da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) coadministrados, para as concentrações clinicamente relevantes.

Com base em estudos *in vitro*, é improvável que o acoramidis cause quaisquer interações clinicamente relevantes dependentes da uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronosiltransferase ou do citocromo P450. Contudo, o acoramidis demonstrou ser um inibidor do CYP2C8 e do CYP2C9 *in vitro*. Não foi efectuado qualquer estudo *in vivo*. Por conseguinte, a utilização concomitante de substratos CYP2C8 e CYP2C9 com um índice terapêutico estreito deve ser efectuada com precaução.

Efeitos de outros medicamentos no acoramidis

Diuréticos

Com base na análise farmacocinética (FC) populacional, o uso concomitante de diuréticos em doentes não afeta as concentrações plasmáticas de acoramidis no estado de equilíbrio estacionário.

Inibidores da proteína de resistência do cancro da mama

Acoramidis é um substrato da BCRP. Com base num estudo *in vitro*, não se prevê uma interação clinicamente relevante com inibidores da BCRP.

Agentes redutores do ácido gástrico

Não foi efectuado qualquer estudo específico *in vivo* de interação medicamentosa com agentes redutores do ácido gástrico. Assim, o efeito dos agentes redutores do ácido gástrico na farmacocinética do acoramidis é desconhecido. Apesar da acentuada solubilidade dependente do pH do acoramidis na gama de pH fisiológico, não foram observadas diferenças na exposição sistémica ao acoramidis ou no marcador farmacodinâmico (estabilização da TTR) no estudo de fase 3 entre os doentes que tomaram agentes redutores de ácido e os doentes que não tomaram agentes redutores de ácido.

Efeito nos exames laboratoriais

Acoramidis pode diminuir as concentrações séricas de tiroxina livre sem uma alteração simultânea na hormona estimulante da tireoide (TSH). Não foram observados resultados clínicos correspondentes consistentes com disfunção da tireoide.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Os estudos em animais revelaram toxicidade no desenvolvimento com uma dose que também causou toxicidade materna (ver secção 5.3). Acoramidis não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se acoramidis ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes (ver secção 5.3). Acoramidis não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre fertilidade no ser humano. Não foi observado compromisso da fertilidade em estudos não clínicos em exposições supraterapêuticas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de BEYONTTRA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base no estudo clínico, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram a diarreia (11,6%) e a gota (11,2%).

Lista tabelada de reacções adversas

Os dados de segurança refletem a exposição de 421 participantes com ATTR-CM a acoramidis 712 mg (como dois comprimidos de 356 mg) administrado oralmente duas vezes por dia num estudo principal de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo com uma duração fixa de tratamento de 30 meses em doentes diagnosticados com ATTR-CM.

As reações adversas estão listadas a seguir por classes de sistemas de órgãos (CSO) e categorias de frequência do MedDRA utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$). As reações adversas listadas na tabela a seguir derivam de dados clínicos cumulativos em participantes com ATTR-CM.

Tabela 1: Lista de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Gota

Descrição de reações adversas selecionadas

A maioria dos acontecimentos de diarreia e gota foram categorizados como ligeiros e resolveram-se.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com sobredosagem.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica cardíaca, outras preparações cardíacas, código ATC: C01EB25.

Mecanismo de ação

A miocardiopatia amiloide por transtirretina é iniciada pela dissociação do tetrâmero de transtirretina (TTR) nos seus monómeros constituintes. Estes mudam de conformação e agregam-se sob a forma de precursores amiloides oligoméricos que se depositam no coração, onde se organizam como fibrilhas amiloides.

Acoramidis é um estabilizador específico da TTR. Acoramidis foi concebido para imitar a variante genética (T119M) protetora da doença, através da formação de ligações de hidrogénio com resíduos de serina adjacentes dentro de ambos os locais de ligação da tiroxina do tetrâmero. Esta interação aumenta a estabilidade do tetrâmero, inibindo a sua dissociação em monómeros, retardando assim o processo amiloidogénico que resulta na ATTR-CM.

Efeitos farmacodinâmicos

A estabilização quase completa da transtirretina foi observada com acoramidis no tipo selvagem e em todos os genótipos de variantes amiloidogénicas testados, incluindo os genótipos mais prevalentes V30M (p.V50M), T60A (p.T80A) e V122I (p.V142I). No estudo ATTRibute-CM, em doentes (ATTR do tipo selvagem e variante) tratados com acoramidis (712 mg duas vezes por dia), a estabilização TTR quase completa ($\geq 90\%$) foi observada na primeira avaliação pós-dose inicial (Dia 28) e mantida até ao Mês 30. Para todas as medições pós estado basal (do Dia 28 até ao Mês 30), o nível de TTR foi mais elevado no grupo acoramidis em comparação com placebo (no Mês 30, diferença média em relação ao início do estudo: 9,1 mg/dl com acoramidis *versus* 1,3 mg/dl com placebo).

No estudo ATTRibute-CM, o aumento da pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) no Mês 30 favoreceu o acoramidis e foi cerca de metade do aumento observado com o placebo. Foi igualmente observado um aumento inferior da troponina I com o acoramidis *versus* o placebo.

No ATTRibute-CM, a creatinina sérica média (e TFG estimada) no estado basal foi de 110,0 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 60,9 ml/min/1,73 m^2) no grupo acoramidis e 109,0 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 61,0 ml/min/1,73 m^2) no grupo placebo. No Dia 28, houve uma alteração em relação ao estado basal na creatinina sérica média (TFGe) que foi maior no grupo acoramidis (valores de creatinina sérica observados no Dia 28: 129,3 $\mu\text{mol/l}$, TFGe: 52,4 ml/min/1,73 m^2) em comparação com o grupo placebo (valores de creatinina sérica observados no Dia 28: 110,6 $\mu\text{mol/l}$, TFGe: 60,0 ml/min/1,73 m^2). Após o Dia 28, a creatinina sérica (TFGe) permaneceu estável no grupo de acoramidis durante o resto do estudo. Houve um aumento progressivo da creatinina sérica e uma diminuição progressiva correspondente da TFGe no grupo placebo desde o estado basal até ao Mês 30. No Mês 30, a creatinina sérica era de 123,4 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 55,1 ml/min/1,73 m^2) e 117,2 $\mu\text{mol/l}$ (TFGe: 57,2 ml/min/1,73 m^2) para acoramidis e placebo, respetivamente. O aumento observado na creatinina sérica e a correspondente diminuição na TFGe, observados em doentes tratados com acoramidis, foi reversível no caso de interrupção da terapêutica.

Eletrofisiologia cardíaca

A dose máxima de acoramidis, 1780 mg, estudada em dose única em voluntários adultos saudáveis não teve um efeito clinicamente relevante na condução ou repolarização cardíaca (não se observou um efeito de concentração-QTc). Estas observações indicam um baixo risco de pró-arritmia.

Eficácia clínica

O ATTRibute-CM foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo realizado em 632 participantes com ATTR-CM de tipo selvagem ou variante (hereditária ou *de novo*) e insuficiência cardíaca de Classe I-III da NYHA, com sintomas atuais ou anteriores de insuficiência cardíaca. Os participantes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber 712 mg de acoramidis (n = 421), ou placebo correspondente (n = 211) duas vezes por dia durante 30 meses. A atribuição do tratamento foi estratificada mediante os participantes terem a ATTR-CM variante (ATTRv-CM) ou ATTR-CM de tipo selvagem (ATTRwt-CM) e a gravidade da doença no estado basal, ou seja, nível de NT-proBNP e função renal, conforme definido pela TFGe. Os doentes com TFGe < 15 ml/min/1,73 m² foram excluídos da participação no estudo.

Tabela 2: Dados demográficos e características na situação basal (população mITT¹)

Característica	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Idade — anos		
Média (desvio padrão)	77,3 (6,5)	77,0 (6,7)
Sexo — número (%)		
Masculino	374 (91,4)	181 (89,6)
Feminino	35 (8,6)	21 (10,4)
Genótipo TTR ² — número (%)		
ATTRv	39 (9,5)	20 (9,9)
ATTRwt	370 (90,5)	182 (90,1)
Classe NYHA — número (%)		
NYHA classe I	51 (12,5)	17 (8,4)
NYHA classe II	288 (70,4)	156 (77,2)
NYHA classe III	70 (17,1)	29 (14,4)
TFGe ² (ml/min/1,73 m ²) — número (%)		
TFGe ≥ 45	344 (84,1)	173 (85,6)
TFGe < 45	65 (15,9)	29 (14,4)
NT-proBNP ² (pg/ml) — número (%)		
≤ 3000	268 (65,5)	133 (65,8)
> 3000	141 (34,5)	69 (34,2)
Estádio NAC da ATTR ³ — número (%)		
I	241 (58,9)	120 (59,4)
II	130 (31,8)	66 (32,7)
III	38 (9,3)	16 (7,9)
Historial de pacemaker permanente — número (%)	77 (18,8)	38 (18,8)
Historial de fibrilação auricular — número (%)	236 (57,7)	117 (57,9)

Abreviaturas: ATTRv = amiloide por transtirretina variante, ATTRwt = amiloide por transtirretina de tipo selvagem, NAC = National Amyloidosis Centre (Londres, Reino Unido), NYHA = New York Heart Association, TFGe = taxa de filtração glomerular estimada, NT-proBNP = pró-hormona N-terminal do peptídeo natriurético cerebral, TTR = transtirretina

¹ mITT = intenção de tratar modificada (TFGe no início do estudo ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

² Fatores de estratificação.

³ NAC Estádio I (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml e TFGe ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Fase II (NT-proBNP ≤ 3000 pg/ml e TFGe < 45 ml/min/1,73 m² ou NT proBNP > 3000 pg/ml e TFGe ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Fase III (NT-proBNP > 3000 pg/ml e TFGe < 45 ml/min/1,73 m²).

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

O objetivo primário do estudo era estabelecer a superioridade de acoramidis *versus* placebo num parâmetro de avaliação hierárquico que incluía a mortalidade por todas as causas (ACM, *all-cause mortality*) e a frequência cumulativa de hospitalização cardiovascular (CVH, *cardiovascular-related hospitalization*). Os objetivos secundários incluíam a avaliação da ACM, CVH, distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, pontuação do resumo global do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (uma medida da qualidade de vida), nível sérico de TTR e NT-proBNP. As principais análises de eficácia foram realizadas nos 611 participantes na população por intenção de tratar modificada (mITT) sem qualquer ajuste para a introdução de tafamidis em regime aberto.

Análise de eficácia

A análise de eficácia aplicou o teste de Finkelstein-Schoenfeld (F-S) estratificado hierarquicamente à ACM e à CVH, ao longo do estudo de 30 meses. O método comparou cada participante com todos os outros participantes dentro de cada estrato de forma emparelhada. Nesta abordagem hierárquica, os participantes em cada par eram primeiro comparados quanto à ACM e depois quanto à CVH, apenas se a comparação da ACM resultasse num empate. O resultado desta análise foi estatisticamente significativo (Tabela 3).

Foi comunicada a mortalidade por todas as causas em 19,3% e 25,7% dos participantes nos grupos de acoramidis e placebo, respectivamente. A maioria (79%) das mortes foram relacionadas com doenças cardiovasculares (CV), tendo o acoramidis demonstrado uma redução do risco relativo de 30% na mortalidade relacionada com CV em comparação com o placebo. A mortalidade relacionada com CV foi relatada em 14,9% e 21,3% dos participantes nos grupos acoramidis e placebo, respectivamente; razão de risco: 0,709 (IC 95%: 0,476; 1,054; $p = 0,0889$, modelo de riscos proporcionais de Cox).

Uma análise de regressão de Cox indicou uma diminuição de 35,5% no risco do composto de ACM ou na primeira hospitalização por questões CV (razão de risco: 0,645 [IC 95%: 0,500; 0,832; $p = 0,0008$]). A separação nas curvas de Kaplan-Meier foi observada no Mês 3 e divergiu constantemente até ao Mês 30 (Figura 1).

Os resultados de eficácia em ACM e CVH demonstrados na população mITT foram também observados na população ITT (todos os indivíduos aleatorizados, independentemente da TFG basal).

Tabela 3: Resultados de eficácia na análise de Finkelstein-Schoenfeld, mortalidade por todas as causas e hospitalização cardiovascular ao Mês 30 em ATTRibute-CM (população mITT)

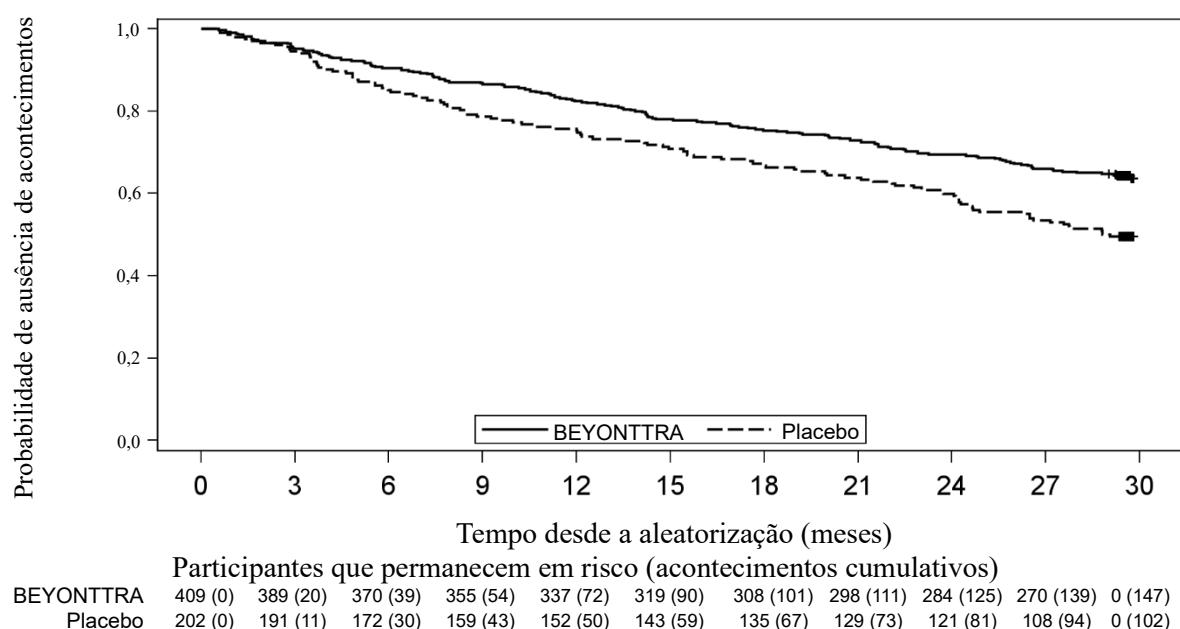
Parâmetro	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202
Combinação de ACM e frequência cumulativa de CVH Relação de ganho (IC de 95%) Valor-p do F-S ¹	1,464 (1,067; 2,009) $p = 0,0182$	
Número (%) de participantes vivos no Mês 30 ²	330 (80,7%)	150 (74,3%)
Número (%) de participantes com CVH Número total de acontecimentos CVH Frequência de CVH por ano por participante (média) ³	109 (26,7%) 182 0,29	86 (42,6%) 170 0,55
Razão de risco relativo ⁴ Valor-p	0,496 $p < 0,0001$	

Abreviaturas: F-S = Finkelstein-Schoenfeld; ACM = mortalidade por todas as causas; CVH = hospitalização cardiovascular; mITT = intenção de tratar modificada; IC = intervalo de confiança

¹ O método F-S compara cada par de participantes dentro de cada estrato de forma hierárquica, começando com ACM. Se os pares estiverem empatados quanto à ACM, são em seguida avaliados quanto à CVH.

- ² O transplante cardíaco e a implantação de dispositivo de assistência mecânica cardíaca são considerados indicadores de aproximação do estágio final. Como tal, estes participantes são tratados na análise como equivalentes a morte. Portanto, esses acontecimentos não são incluídos na contagem de "Número de participantes vivos no Mês 30", mesmo que esses participantes estejam vivos com base na avaliação de seguimento do estado vital de 30 meses. O estado vital no Mês 30 era conhecido para todos os participantes.
- ³ A CVH por ano para cada participante é calculada como (número total de CVH observadas pelo participante) / (duração do seguimento em anos) e inclui acontecimentos de interesse clínico (EOCI). O EOCI é definido como consultas médicas (por exemplo, serviço/enfermaria de emergência, clínica de cuidados urgentes, clínica de dia) de < 24 horas para terapêutica diurética intravenosa para gestão da insuficiência cardíaca descompensada
- ⁴ Do modelo de regressão binomial negativa.

Figura 1: Tempo para mortalidade por todas as causas ou primeira hospitalização relacionada com doenças cardiovasculares



Distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos (6MWD) e KCCQ

O efeito do tratamento de acoramidis na capacidade funcional e no estado de saúde foi avaliado pelo 6MWD e pela pontuação do Resumo Global do KCCQ (KCCQ-OS); composto pelos domínios limitação física, sintomas, limitação social e qualidade de vida, respetivamente (Tabela 4). Foi observado pela primeira vez um efeito de tratamento a favor do acoramidis para o 6MWD e o KCCQ-OS no Mês 18 e Mês 3, respetivamente, e foi mantido até ao Mês 30.

Tabela 4: pontuações de 6MWD KCCQ-OS

Parâmetros de avaliação*	Média basal (DP)		Alteração desde o início do estudo até ao Mês 30, Média LS (SE)		Diferença do tratamento em relação à média LS de placebo (IC 96%)	valor p
	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202	Acoramidis N = 409	Placebo N = 202		
6MWD (metros)	362,78 (103,50)	351,51 (93,83)	-64,65 (5,51)	-104,29 (7,77)	39,64 (20,18, 59,10)	< 0,0001
KCCQ-OS	71,73 (19,37)	70,48 (20,65)	-11,48 (1,18)	-21,42 (1,65)	9,94 (5,79, 14,10)	< 0,0001

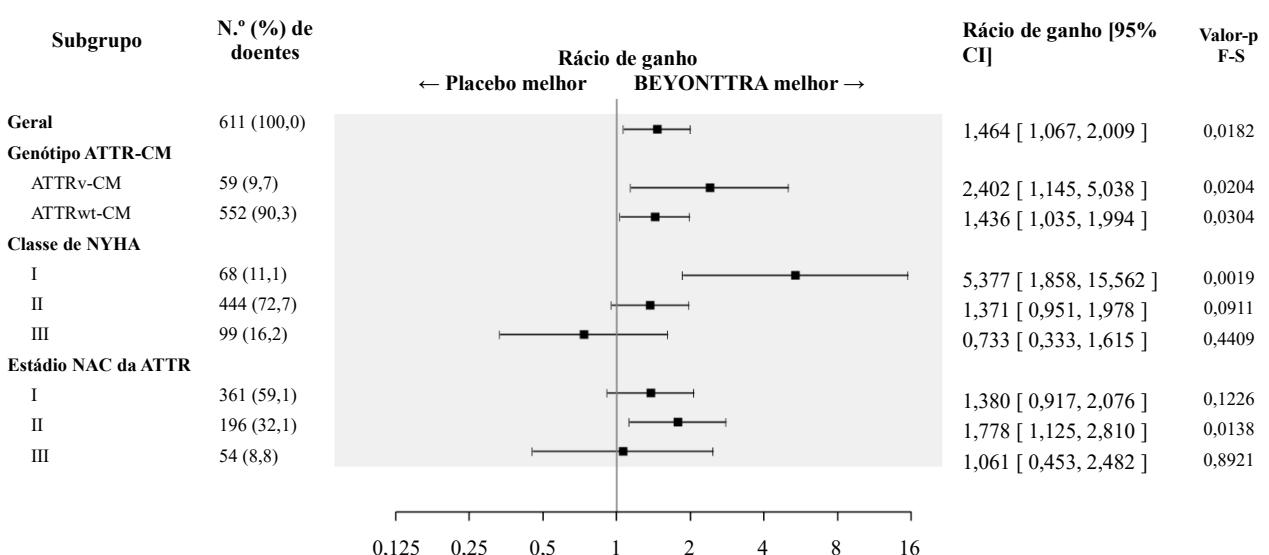
Abreviaturas: 6MWD = distância percorrida no teste de marcha de seis minutos; IC = intervalo de confiança; KCCQ-OS = pontuação do resumo global do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, LS = mínimos quadrados, DP = desvio padrão, SE = erro padrão

* Valores mais elevados indicam melhor estado de saúde.

Análise de subgrupos

Os resultados do teste F-S aplicado a ACM e CVH (complementado pela relação de ganho) favoreceram consistentemente acoramidis versus placebo em todos os subgrupos do parâmetro de estratificação (tipo selvagem ou variante), classe da NYHA e subgrupos de estádio de ATTR do National Amyloidosis Centre (NAC) (Figura 2).

Figura 2: Combinação hierárquica da mortalidade por todas as causas e hospitalização CV, teste de Finkelstein-Schoenfeld e resultados do rácio de ganho global e por subgrupos (população mITT)¹



Abreviaturas: ACM = mortalidade por todas as causas; ATTRwt-CM = ATTR-CM de tipo selvagem; ATTRv-CM = ATTR-CM variante; CVH = hospitalização relacionada com questões cardiovasculares; F-S = Finkelstein-Schoenfeld; NAC = National Amyloidosis Centre (Londres, Reino Unido); NYHA = New York Heart Association; NAC, Estágio I (NT-proBNP \leq 3000 pg/ml e TFG e \geq 45 ml/min/1,73 m 2), Estágio II (NT-proBNP \leq 3000 pg/ml e TFG e $<$ 45 ml/min/1,73 m 2 ou NT proBNP $>$ 3000 pg/ml e TFG e \geq 45 ml/min/1,73 m 2), Estágio III (NT-proBNP $>$ 3000 pg/ml e TFG e $<$ 45 ml/min/1,73 m 2)

¹ O rácio de ganho é o número de pares com “ganhos” de participantes tratados com acoramidis dividido pelo número de pares com “ganhos” de participantes tratados com placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com BEYONTTRA em todos os subgrupos da população pediátrica na ATTR-CM (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O aumento dos parâmetros de exposição (área sob a curva [AUC] e concentração máxima [C_{max}]) foi menor que proporcional à dose em relação a doses únicas (até 1780 mg) ou múltiplas (até 712 mg), duas vezes por dia.

Após administração oral, o acoramidis é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima de acoramidis inalterado é geralmente atingida em 1 hora. Foram observados aumentos na concentração plasmática para as doses de acoramidis de 44,5 mg uma vez por dia a 712 mg uma vez por dia. As exposições plasmáticas pareceram saturar com doses de acoramidis entre 712 mg a 1068 mg. O estado estacionário é atingido após 10 dias de administração de 712 mg duas vezes por dia, e a administração repetida resulta numa pequena acumulação (aproximadamente 1,3 a 1,6 vezes) de acoramidis.

A biodisponibilidade absoluta é desconhecida. No entanto, segundo um estudo humano de ADME (absorção, distribuição, metabolismo, excreção), pelo menos 75-80% da dose única de 712 mg administrada por via oral é absorvida.

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

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado estacionário de 712 mg de acoramidis administrado duas vezes por dia é de 654 litros. *In vitro*, a ligação de acoramidis às proteínas plasmáticas humanas é de 96,4%. O acoramidis liga-se 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-glucuronido (acoramidis-AG) o metabolito predominante (7,6% da radioatividade circulante total). O 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

A semi-vida terminal do 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 componente principal) e aproximadamente 68% foi recuperada na urina. A percentagem de acoramidis inalterado na urina foi < 10%.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do acoramidis com base na idade (18,0-89,3 anos), raça/etnia (incluindo japoneses e não japoneses), sexo ou compromisso renal (TFGe 25,4-157 ml/min/1,73 m²).

Com base na modelação farmacocinética populacional, a AUC do acoramidis no estado estacionário foi 37% mais elevada para indivíduos saudáveis do que para a população de doentes. Além disso, quando comparada com os resultados de indivíduos de raça branca, a AUC no estado estacionário foi 23% superior em indivíduos negros e 38% superior em indivíduos não brancos e não negros. Estes efeitos estão dentro do intervalo de variabilidade interindividual (CV = 38%). O modelo também previu a ausência de diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de acoramidis devido ao peso corporal, dentro do intervalo de pesos corporais de 50,9 a 133 kg.

Não foi realizado um estudo específico de compromisso renal porque o acoramidis não é substancialmente eliminado por via renal. Contudo, apesar de o metabolito principal (acoramidis-AG) não ter uma contribuição clinicamente relevante para a atividade farmacológica na população

estudada, os dados relativos a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) são limitados e não existem dados relativos a doentes em diálise. A depuração do metabolito do acoramidis, o acoramidis-AG, pode ser afetada pela insuficiência renal grave, resultando potencialmente numa maior exposição sistémica do acoramidis-AG. Embora não se espere que este potencial aumento da exposição ao acoramidis-AG tenha uma contribuição clinicamente significativa para a atividade farmacológica, o acoramidis deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave.

Acoramidis não foi estudado em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade de desenvolvimento e reprodutiva (fertilidade e desenvolvimento do feto/embrião).

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos com acoramidis, foi observada uma diminuição da sobrevivência das crias, redução do peso das crias e défices de aprendizagem após a administração da dose materna durante a gravidez e aleitamento com acoramidis a 1000 mg/kg/dia. Foi também observada toxicidade materna grave, incluindo mortalidade e perda de peso durante o período de organogénese, com esta dose. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) no estudo de toxicidade do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos foi estabelecido na dose testada de 350 mg/kg/dia de acoramidis (os valores de AUC foram aproximadamente 21 vezes a exposição humana na dose clínica de acoramidis).

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460)
Croscarmelose sódica (E 468)
Sílica coloidal hidratada (E 551)
Esterato de magnésio (E 470b)

Revestimento de película

Copolímero de enxerto de macrogol poli (álcool vinílico) (E 1209)
Talco (E 553b)
Dióxido de titânio (E 171)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo I (E 471)
Poli(vinil álcool) (E 1203)

Tinta de impressão

Óxido de ferro negro (E 172)
Propilenoglicol (E 1520)
Hipromelose 2910 (E 464)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters – Blisters termoformados de dupla cavidade de PVC/PCTFE com cobertura em folha de alumínio

Tamanho das embalagens: 120 comprimidos em 6 tiras de blisters, cada uma com 10 cavidades (2 comprimidos por cavidade)

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1906/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de fevereiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR**

Embalagem blister - comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

BEYONTTRA 356 mg comprimidos revestidos por película
acoramidis

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de acoramidis equivalente a 356 mg de acoramidis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

O comprimido revestido por película tem de ser engolido inteiro.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1906/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

BEYONTTRA 356 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

FOLHA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

BEYONTTRA 356 mg comprimidos revestidos por película
acoramidis

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG (*logótipo da Bayer*)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

BEYONTTRA 356 mg comprimidos revestidos por película acoramidis

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BEYONTTRA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar BEYONTTRA
3. Como tomar BEYONTTRA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BEYONTTRA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BEYONTTRA e para que é utilizado

BEYONTTRA contém a substância ativa acoramidis (como cloridrato).

É utilizado para tratar adultos com miocardiopatia (uma doença que afeta o músculo cardíaco) resultante da amiloidose por transtirretina (ATTR-CM).

Nas pessoas com amiloidose por transtirretina, uma proteína chamada transtirretina (TTR) não funciona corretamente, o que faz com que se separe e forme aglomerações fibrosas chamadas amiloïdes. Quando os amiloïdes se formam no coração, o músculo cardíaco fica rígido e o coração deixa de conseguir funcionar normalmente. BEYONTTRA estabiliza a TTR, o que impede que se separe e forme amiloïdes. Isto ajuda pessoas cujo coração foi afetado pela miocardiopatia amiloïde por transtirretina.

2. O que precisa de saber antes de tomar BEYONTTRA

Não tome BEYONTTRA

Se tem alergia ao acoramidis ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar BEYONTTRA, especialmente se tiver problemas de fígado ou de rins graves.

Ao iniciar o seu tratamento poderá ter alterações nas análises ao sangue que avaliam a função renal, mas estas alterações não devem ser nocivas para os seus rins.

Crianças e adolescentes

BEYONTTRA não é utilizado em crianças e adolescentes. A sua utilização não foi estudada nesta população.

Outros medicamentos e BEYONTTRA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

BEYONTTRA pode alterar as análises ao sangue que avaliam a função tiroideia, mas estas alterações não devem ser nocivas para a sua função tiroideia.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento pois desconhece-se se BEYONTTRA pode ser prejudicial para o feto.

Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não existem dados sobre a utilização de BEYONTTRA em mulheres grávidas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O BEYONTTRA não tem qualquer influência ou tem uma influência negligenciável na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar BEYONTTRA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de dois comprimidos revestidos por película (712 mg) tomados por via oral duas vezes por dia. A dose diária total é de 1424 mg de acoramidis.

Os comprimidos de BEYONTTRA devem ser engolidos inteiros. Pode tomá-los com água, com ou sem alimentos.

Se tomar mais BEYONTTRA do que deveria

Não tome mais comprimidos do que o indicado pelo seu médico. Contacte o seu médico se pensa que tomou este medicamento em excesso.

Caso se tenha esquecido de tomar BEYONTTRA

Caso se tenha esquecido de tomar os seus comprimidos, tome-os na hora habitual seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar BEYONTTRA

Não pare de tomar BEYONTTRA sem falar primeiro com o seu médico. A sua doença pode progredir se parar de tomar BEYONTTRA.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis possíveis são:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- diarreia
- inflamação dolorosa nas articulações (gota)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BEYONTTRA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BEYONTTRA

- A substância ativa é o acoramidis (como cloridrato). Cada comprimido contém cloridrato de acoramidis equivalente a 356 mg de acoramidis.
- Os outros componentes são: celulose microcristalina (E 460), croscarmelose sódica (E 468), sílica coloidal hidratada (E 551), estearato de magnésio (E 470b), copolímero enxertado de macrogol poli(vinil álcool) (E 1209), talco (E 553b), dióxido de titânio (E 171), monocaprilocaprato de glicerol tipo (E 471), poli(vinil álcool) (E 1203), óxido de ferro negro (E 172), propilenoglicol (E 1520), hipromelose 2910 (E 464).
- Ver secção 2 para informação relativa ao sódio.

Qual o aspetto de BEYONTTRA e conteúdo da embalagem

BEYONTTRA 356 mg comprimidos revestidos da película (comprimidos) são comprimidos brancos e ovais, aproximadamente, 15 mm de comprimento × 7,5 mm de largura, impressos com “BEYONTTRA” em tinta preta num dos lados.

BEYONTTRA está disponível em blisters de dupla cavidade de PVC/PCTFE com cobertura em folha de alumínio numa embalagem com 120 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Fabricante
Bayer AG 51368 Leverkusen Alemanha	Rottendorf Pharma GmbH Ostenfelder Strasse 51-61 Ennigerloh, 59320 Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

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

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

France
Bayer HealthCare
Tél (Nº vert): +33-(0)800 87 54 54

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

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

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

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

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

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

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

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

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

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

România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

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

Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>