



**SKYCLARYS™**  
**omaveloxolona**

**Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.**

**Cápsula dura**

**50 mg omaveloxolona**

**SKYCLARYS™ (omaveloxolona)****Apresentações:**

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é apresentado na forma de cápsula dura com 50 mg de omaveloxolona, em frasco plástico contendo 90 cápsulas.

Cada cápsula contém 50 mg de omaveloxolona fornecido em cápsulas duras opacas, com o corpo verde claro e tampa azul, impressas com “RTA 408” em tinta branca no corpo e “50” em tinta branca na tampa.

**USO ORAL.****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS DE IDADE.****Composição:**

Cada cápsula de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) 50 mg contém:

omaveloxolona ..... 50 mg

Excipientes: Amido, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), azul brilhante 133 laca de alumínio (E133) e óxido de ferro amarelo (E712).

**1. INDICAÇÕES**

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é indicado para o tratamento da ataxia de Friedreich (AF) em adultos e adolescentes com 16 anos de idade ou mais.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e segurança de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no tratamento da ataxia de Friedreich foram avaliadas em duas partes de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Estudo 1 [NCT02255435; EudraCT 2015-002762-23]) e em uma extensão aberta do Estudo 1 (Estudo 2). Os dados primários de eficácia são provenientes da Parte 2 do Estudo 1 (n = 82).

*Parte 2 do Estudo 1*

A Parte 2 do Estudo 1 foi um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, que avaliou o uso de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em pacientes de 16 a 40 anos de idade com a ataxia de Friedreich durante 48 semanas de tratamento. Um total de 103 pacientes, incluindo 24 adolescentes, foram randomizados (1:1) para receber SKYCLARYS™ (omaveloxolona) 150 mg/dia (N=51) ou placebo (N=52).

Para ser elegível ao estudo, os pacientes incluídos deveriam ter uma pontuação estável na Escala modificada de Avaliação de Ataxia de Friedreich (*modified Friedreich Ataxia Rating Scale* - mFARS) entre 20 e 80 pontos, serem capazes de completar o teste de esforço máximo, ter uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pelo menos 40% e um nível de BNP (peptídeo natriurético tipo B)  $\leq$  200 pg/mL. Pacientes foram excluídos do Estudo 1 se tivessem histórico de doença hepática clinicamente significativa (por exemplo: fibrose, cirrose, hepatite) ou desvios clinicamente relevantes nos exames

laboratoriais de seleção, incluindo a ALT (alanina aminotransferase) e/ou AST (aspartato aminotransferase) > 1,5 vezes o limite superior normal (LSN), bilirrubina > 1,2 vezes o LSN, fosfatase alcalina > 2 vezes o LSN, ou albumina < limite inferior normal (LIN).

A randomização foi estratificada de acordo com o estado de pé cavo (com pé cavo e sem pé cavo). A população de pés cavos foi definida como tendo uma perda do apoio lateral e foi determinada caso a luz de uma lanterna pudesse ser vista sob o arco do pé do paciente quando descalço e suportando o peso do seu corpo.

No Estudo 1, 53% dos pacientes incluídos eram masculinos, 97% eram brancos, com a idade média de 24 anos quando entraram no estudo, a idade média de início da ataxia de Friedreich foi de 15,1 anos e 92% dos pacientes eram deambulantes. Embora a distribuição das características basais tenha sido, em geral, semelhante entre os grupos de tratamento, a coorte de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) apresentou a doença um pouco mais avançada, com pontuações médias mais altas na mFARS basal, repetições GAA1 mais longas e uma proporção maior de pacientes com histórico de cardiomiopatia.

A análise de desfecho primário da eficácia foi a alteração na pontuação da mFARS desde o início do estudo, em comparação com o placebo, até a Semana 48 no Conjunto de Análise Completa (*full analysis set* - FAS), incluindo pacientes sem pés cavos (n=82). A mFARS é uma ferramenta de avaliação clínica para avaliar a função do paciente, que consiste em 4 domínios para avaliar a função bulbar, coordenação dos membros superiores, a coordenação dos membros inferiores e estabilidade na posição em pé. A mFARS tem pontuação máxima de 99, na qual uma pontuação menor na mFARS significa um comprometimento físico menor.

No FAS, 53,7% eram do sexo masculino, 97,6% eram brancos, a idade média era de 23,9 anos no início do estudo, a idade média de início da ataxia de Friedreich era de 15,5 anos e 92,7% dos pacientes eram deambulantes. As pontuações iniciais na mFARS e nas Atividades da Vida Diária da Ataxia de Friedreich (*Friedreich's Ataxia-Activities of Daily Living* - FA-ADL) foram 39,84 e 10,29 pontos, respectivamente. O comprimento médio das repetições GAA1 foi de 714,8. No início do estudo, 37,8% tinham histórico de cardiomiopatia e 2,4% tinham histórico de diabetes mellitus.

O tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) resultou em uma diminuição significativa na pontuação mFARS (menor prejuízo) em relação ao placebo na Semana 48 (diferença da média dos mínimos quadrados de -2,41 (-4,32, -0,51);  $p = 0,0138$ ) (Figura 1). Divergências nas pontuações mFARS relativas ao placebo foram evidenciadas após a Semana 12, com uma separação contínua até a Semana 48. Todos os 4 componentes da avaliação da mFARS (bulbar, coordenação de membros superiores, coordenação de membros inferiores e estabilidade na posição em pé) favoreceram o grupo tratado com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em relação ao placebo.

**Tabela 1:** Parte 2 do Estudo 1: Resultados mFARS e alteração dos mínimos quadrados da linha de base até a Semana 48 (conjunto de análise completo)

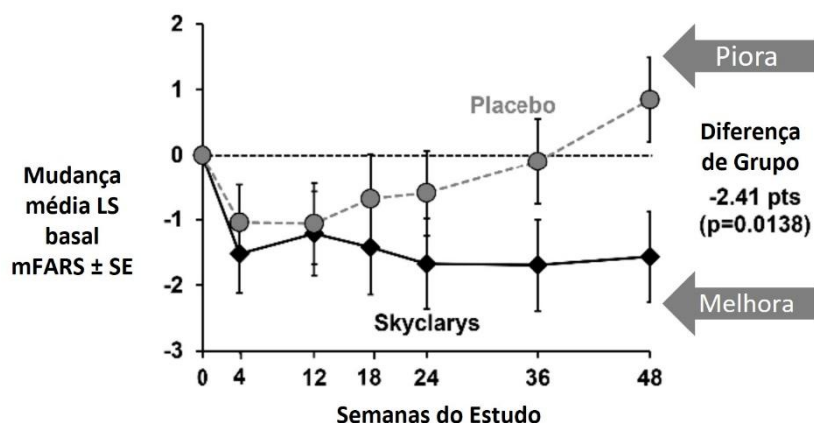
|                    | SKYCLARYS™<br>(omaveloxolona) (N=40) | Placebo (N=42) |
|--------------------|--------------------------------------|----------------|
| <b>Total mFARS</b> |                                      |                |
| Basal              |                                      |                |
| N                  | 40                                   | 42             |
| Média (DP)         | 40,95 (10,394)                       | 38,78 (11,025) |
| Mediana            | 39,15                                | 35,70          |
| Min, Máx           | 24,3; 59,3                           | 19,8; 63,0     |
| Semana 48          |                                      |                |
| n                  | 34                                   | 41             |

|                                      | <b>SKYCLARYS™<br/>(omaveloxolona) (N=40)</b> | <b>Placebo (N=42)</b> |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| Média (DP)                           | 39,17 (10,019)                               | 39,54 (11,568)        |
| Mediana                              | 38,10                                        | 38,70                 |
| Min, Máx                             | 26,0; 56,7                                   | 18,3; 64,5            |
| LS Diferença Média <sup>a</sup> (EP) | -2,41 (0,955)                                | -                     |
| IC 95%                               | -4,32; -0,51                                 | -                     |
| Valor de p vs. Placebo               | 0,0138                                       | -                     |

Abreviações: DP = desvio padrão; EP = erro padrão; IC = intervalo de confiança; LS = mínimos quadrados; Máx = máximo; mFARS = Escala modificada de Avaliação de Ataxia de Friedreich; Min = mínimo.

<sup>a</sup> A diferença média dos mínimos quadrados, na linha de base, é calculada como omaveloxolona – placebo.

**Figura 1:** Estudo 1: Mudança na mFARS até a Semana 48 (FAS)



A alteração média dos mínimos quadrados em relação ao valor basal é Skyclarys – placebo. FAS = Conjunto de Análise Completo; LS = mínimos quadrados; SE = erro padrão

Os resultados em toda população randomizada (N = 103), que incluíram todos os pacientes, independentemente da presença ou ausência do pé cavo, foram semelhantes aos da FAS, com pontuações mFARS mais baixas observadas em pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em comparação aos tratados com placebo (diferença da média dos mínimos quadrados de -1,94 [Intervalo de Confiança [IC] de 95%: -3,71, -0,16; *p* nominal = 0,0331).

Em análises de subgrupos, melhorias nas pontuações da mFARS favoreceram consistentemente SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em relação ao placebo nos subgrupos baseados em idade, nível de deambulação, e comprimento da repetição de GAA1 (Tabela 2).

**Tabela 2:** Estudo 1: Mudança na mFARS na Semana 48 nos subgrupos (FAS)

| <b>Subgrupos<sup>b</sup></b> | <b>Diferença Média dos Mínimos Quadrados<sup>a</sup><br/>(IC de 95%)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Idade</b>                 |                                                                          |                          |
| < 18 anos (n = 20)           | -4,21 (-8,48; 0,06)                                                      | 0,0532                   |
| ≥ 18 anos (n = 62)           | -1,59 (-3,77; 0,58)                                                      | 0,1486                   |
| <b>Sexo</b>                  |                                                                          |                          |
| Mulheres (n = 38)            | -1,61 (-4,63; 1,40)                                                      | 0,2901                   |
| Homens (n = 44)              | -3,18 (-5,90; -0,45)                                                     | 0,0232                   |

| Subgrupos <sup>b</sup>                   | Diferença Média dos Mínimos Quadrados <sup>a</sup><br>(IC de 95%) | Valor de <i>p</i> |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Comprimento da repetição GAA1 $\geq 675$ |                                                                   |                   |
| Sim (n = 39)                             | -4,27 (-6,96; -1,58)                                              | 0,0024            |
| Não (n = 28)                             | -1,95 (-5,20; 1,29)                                               | 0,2325            |
| Situação Ambulatorial                    |                                                                   |                   |
| Não-ambulatorial (n = 6)                 | -4,57 (-11,41; 2,27)                                              | 0,1864            |
| Ambulatorial (n = 76)                    | -2,20 (-4,22; -0,18)                                              | 0,0336            |

<sup>a</sup> A diferença da média dos mínimos quadrados basais são omaveloxolona - placebo. IC = Intervalo de Confiança; FAS = Conjunto de Análise Completo.

<sup>b</sup> O n reflete o número de pacientes que contribuíram para a análise. Se dados da Semana 48 estavam ausentes, o valor correspondente ao tempo anterior foi utilizado no cálculo.

Embora o Estudo 1 não tenha sido desenvolvido para detectar uma diferença nos principais desfechos secundários, a Impressão Global de Mudança do Paciente (*Patient Global Impression of Change* - PGIC) e a Impressão Clínica Global de Mudança (*Clinical Global Impression of Change* - CGIC), pontuações da PGIC e da CGIC na Semana 48 foram numericamente melhores nos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em relação ao placebo na população de análise primária (diferença média dos mínimos quadrados na PGIC = -0,43, diferença média dos mínimos quadrados na CGIC = -0,13). Além disso, o tratamento de pacientes com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) resultou em pontuações da FA-ADL numericamente melhores em relação ao placebo, com uma diferença média dos mínimos quadrados de -1,30 pontos (erro padrão = 0,629; *p* nominal = 0,0420).

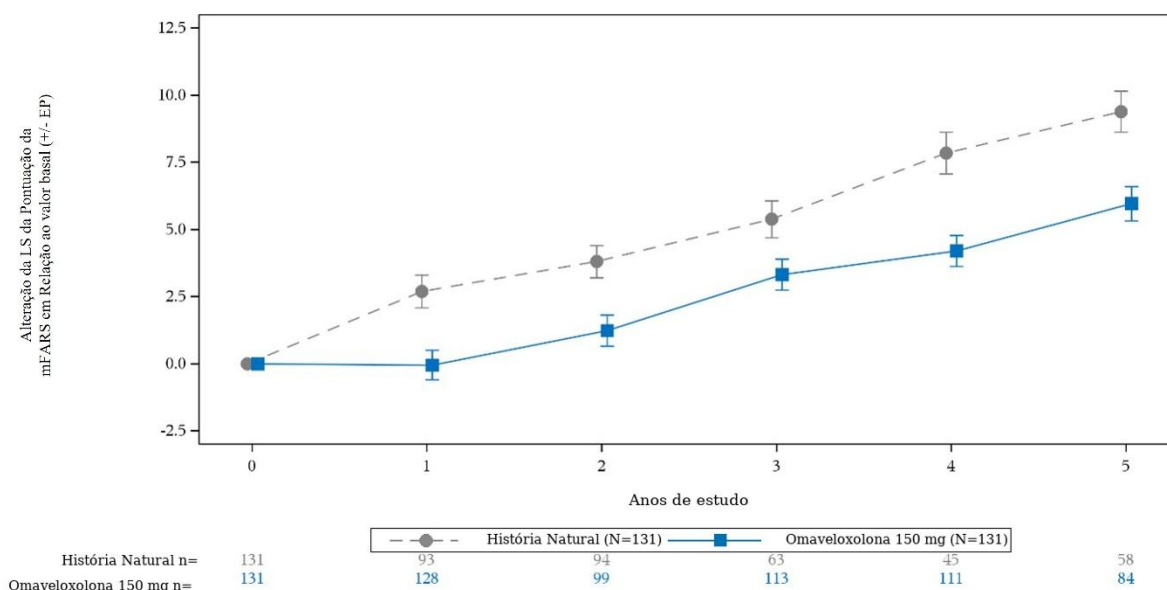
## Estudo 2

Um estudo de extensão aberto com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi realizado para avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo. Os pacientes elegíveis após a conclusão do Estudo 1 ou do estudo de variação de dose, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em pacientes com Ataxia de Friedreich, foram inscritos, independentemente do tratamento prévio designado. No total, 149 pacientes foram incluídos e acompanhados por até 360 semanas (aproximadamente 6,9 anos), com a maioria permanecendo no estudo por pelo menos 240 semanas (aproximadamente 4,6 anos).

## Análise de pareamento pela pontuação de propensão entre a extensão aberta e dados de história natural

Em uma análise de pareamento pela pontuação de propensão, *post hoc*, do tratamento aberto de longo prazo com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) tiveram uma pontuação mais baixa na mFARS (menor comprometimento físico) ao fim de até 5 anos, comparado com o grupo de história natural da doença correspondente (Resultados Clínicos do Estudo da Ataxia de Friedreich [FA-COMS]) (Figura 2). Esta análise exploratória deve ser interpretada com cautela dadas as limitações dos dados coletados fora de um estudo controlado.

**Figura 2:** Gráfico de Linhas da Alteração da Média dos Mínimos Quadrados Basais da Pontuação Total da Escala Modificada de Avaliação de Ataxia de Friedreich (mFARS)  $\pm$  EP por Ano, com base na Análise MMRM –População Primária Agrupada



Nota 1: A média LS é baseada no modelo MMRM, que inclui o valor basal, grupo de tratamento, interações entre o tratamento e tempo, e a interação entre o valor basal e o tempo.

Nota 2: O valor basal para pacientes tratados com omaveloxolona foi definido no início do estudo OLE.

LS = mínimos quadrados; MMRM = modelo misto para medidas repetidas; EP = erro padrão

## Referências:

LYNCH, David R. *et al.* Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, vol. 11, p. 4-16, ago 2023.

LYNCH, David R. *et al.* Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Movement Disorders*, vol. 38, No. 2, p. 313-320, 2023.

LYNCH, David R. *et al.* Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Annals of Neurology*, vol. 89, p. 212-225, fev 2021.

LYNCH, David R. *et al.* Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, vol. 6, p. 15-26, 2018.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Descrição da Doença

A ataxia de Friedreich é uma doença rara, genética, progressiva, neurodegenerativa, causada pela quantidade insuficiente da proteína frataxina (FXN). A frataxina é necessária para a síntese de cofatores que são importantes para a função de muitas proteínas envolvidas na produção de energia mitocondrial.

### Mecanismo de Ação

A proteína 1 associada ao ECH semelhante a Kelch (Keap1) é uma proteína que regula a atividade do fator nuclear derivado do eritroide 2 (NFE2L2, mais comumente conhecido como Nrf2), um fator de transcrição que regula muitos aspectos do metabolismo celular e bioenergético, desempenhando um

papel importante na restauração da função mitocondrial. Há evidências substanciais de que os níveis e a atividade do Nrf2 são suprimidos nas células de pacientes com ataxia de Friedreich.

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um análogo triterpenoide biodisponível por via oral e um potente ativador de Nrf2. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) liga-se seletivamente e reversivelmente a Keap1, permitindo a translocação nuclear do Nrf2 e a transcrição de seus genes alvo. Em fibroblastos isolados de pacientes com ataxia de Friedreich, SKYCLARYS™ (omaveloxolona) demonstrou restaurar os níveis de proteína Nrf2, aumentar a atividade do Nrf2, resgatar a disfunção mitocondrial e restaurar o equilíbrio redução-oxidação (*redox*). Em modelos de neurônios de camundongos com ataxia de Friedreich, SKYCLARYS™ (omaveloxolona) demonstrou a capacidade de resgatar a disfunção mitocondrial, restaurar o equilíbrio redox e prevenir a morte celular. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual SKYCLARYS™ (omaveloxolona) exerce efeitos terapêuticos em pacientes com ataxia de Friedreich é desconhecido.

### Efeitos Farmacodinâmicos (PD)

Evidências de atividade farmacodinâmica foram observadas em pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), com alterações dependentes da dose, nos produtos de vários genes alvo do Nrf2, incluindo ferritina sérica e gama glutamil transferase (GGT), na faixa de doses de 20 mg a 300 mg. Os pacientes que receberam 160 mg de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) geralmente apresentaram maior aumento em relação ao valor basal para esses marcadores séricos.

#### *Ferritina Sérica e Gama Glutamil Transferase (GGT)*

Em um estudo de variação de dose, a evidência da atividade farmacodinâmica (indução do gene alvo Nrf2) de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi avaliada pela análise de marcadores farmacodinâmicos de ativação do Nrf2 que foram predefinidos no protocolo. O Nrf2 regula diretamente a produção (transcrição) dos genes que codificam as proteínas ferritina e GGT, que foram medidas nas amostras de soro deste estudo. Na semana 4, a indução dependente da dose dessas proteínas alvo transcricionais diretas de Nrf2 foi observada em doses de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) tão baixas quanto 20 mg, e sua alteração em relação à linha de base atingiu significância estatística em doses de 80 mg e doses superiores. A mudança foi máxima em doses de 160 mg a 300 mg.

No Estudo 1, um aumento na média da ferritina sérica foi observado no início do tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) (Semana 2, média  $\pm$  DP mudança da linha basal =  $34,41 \pm 54,724$   $\mu$ g/L), com uma separação sustentada do placebo durante todo o período de tratamento (Semana 48, média  $\pm$  DP mudança na linha basal =  $17,03 \pm 39,680$   $\mu$ g/L). O aumento da ferritina observado no Estudo 1, parece sugerir um efeito do mecanismo de farmacodinâmica. Não houve correlação aparente entre o aumento da ferritina e a alteração na mFARS na semana 48.

#### *Efeito de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no intervalo QT*

A análise da concentração-QT (C-QT) foi conduzida utilizando dados de farmacocinética e do eletrocardiograma de 12 derivações de um estudo de efeito alimentar em indivíduos saudáveis que receberam doses únicas de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) (até 150 mg) e de um estudo de interação medicamentosa entre pacientes saudáveis que receberam SKYCLARYS™ (omaveloxolona) (150 mg). O efeito de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no intervalo QT corrigido pela linha de base da fórmula de Fridericia ( $\Delta$ QTcF) foi descartado em pacientes saudáveis em tratamento com a dose terapêutica de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) (150 mg/dia [em jejum]) e nos piores cenários clínicos de exposição (150 mg dose única [alimentado] e 150 mg/dia [alimentado]).

## Farmacocinética

### *Características Gerais do Insumo Farmacêutico Ativo*

A farmacocinética da administração de dose única e múltipla de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) após a administração oral foi bem caracterizada em indivíduos saudáveis e com insuficiência hepática, ataxia de Friedreich, ou miopatia mitocondrial. A absorção de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é lenta e variável na circulação sistêmica, com o tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) variando de 7 a 14 horas após a administração da dose única de 150 mg em pacientes saudáveis em jejum. Aqueles com ataxia de Friedreich demonstraram uma absorção 2,3 vezes mais rápida de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) do que indivíduos saudáveis em jejum. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) segue absorção de primeira ordem e comportamento farmacocinético linear. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é metabolizado principalmente pela CYP3A4 com dois metabólitos principais (M17, M22) que não são farmacologicamente ativos. As concentrações plasmáticas diminuem de forma bifásica, com uma meia-vida plasmática terminal média aparente de 64 horas.

### *Absorção*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi absorvido após a administração oral de 150 mg, em pacientes saudáveis em jejum, com as concentrações médias máximas observadas em 7 a 14 horas após a dose. Pacientes com ataxia de Friedreich demonstraram uma absorção 2,3 vezes mais rápida de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) do que indivíduos saudáveis em jejum.

A coadministração com uma refeição rica em gordura resultou em um pequeno aumento (1,15 vezes) na área sob a curva da concentração plasmática ( $AUC_{(0-inf)}$ ) mas causou um aumento de 4,5 vezes na concentração máxima ( $C_{max}$ ) em comparação com as condições de jejum. É recomendado que SKYCLARYS™ (omaveloxolona) seja administrado sem alimentos e com o estômago vazio.

A exposição plasmática total ( $AUC$ ) ao SKYCLARYS™ (omaveloxolona) aumentou de maneira dependente da dose e proporcionalmente a dose, mas a  $C_{max}$  aumentou de maneira menos proporcional à dose em indivíduos saudáveis em jejum.

A  $C_{max}$  e a  $AUC_{(0-inf)}$  de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foram semelhantes, após uma dose oral única de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg), quando o conteúdo das cápsulas foi misturado ao purê de maçã ou ao iogurte com baixo teor de gordura (exceto iogurte do tipo Grego), ou quando administrados nas cápsulas intactas. A mediana  $T_{max}$  de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi reduzida de aproximadamente 10 horas para 6 horas quando misturado ao purê de maçã e de aproximadamente 18 horas para 5 horas quando polvilhado sobre o iogurte com baixo teor de gordura, que não seja o iogurte do tipo Grego.

A biodisponibilidade absoluta ou relativa de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não foi determinada em estudo clínico.

### *Distribuição*

A ligação de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) às proteínas do plasma humano é de 97%. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) apresenta permeabilidade de membrana baixa a moderada. O volume aparente médio de distribuição é de 7,361 L (105 L/kg).

### *Metabolismo*

Após uma dose oral única de [14C]-SKYCLARYS™ (omaveloxolona) administrada a indivíduos saudáveis do sexo masculino, verificou-se que SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é eliminado pelo metabolismo via CYP3A4 originando uma série de 30 metabólitos, dos quais 7 metabólitos foram quantificados e identificados. Os metabólitos M22 e M17 foram os principais metabólitos plasmáticos representando 18,6% e 10,9% da radioatividade plasmática total, respectivamente. Os outros metabólitos foram menores, cada um representando menos de 10% da exposição total à radioatividade plasmática. Nenhum dos metabólitos possui atividade farmacológica significativa.

#### *Eliminação/Excreção*

Após uma dose oral única de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) radiomarcado administrada a indivíduos saudáveis do sexo masculino, aproximadamente 92,5% da radioatividade dosada foi recuperada em um período de coleta de 528 horas: 92,4% pelas fezes e 0,1% pela urina. A maior parte (90,7%) da dose administrada foi recuperada nas fezes nas 96 horas após a administração.

A depuração plasmática aparente média de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é de 109 L/h e a meia-vida terminal plasmática aparente média é de 64 horas (32-94 horas).

### **Características em Populações Específicas de Pacientes**

#### *Idosos*

Simulações farmacocinéticas populacionais demonstram que não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) com base na idade (16 a 71 anos). Portanto, não é necessário ajuste de dose com base na idade.

#### *Pediátricos*

A farmacocinética de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não foi estabelecida em pacientes pediátricos com menos de 16 anos de idade.

#### *Insuficiência Renal*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é excretado predominantemente pelas fezes, com excreção urinária mínima (0,1%). Assim, não foi realizado um estudo farmacocinético formal sobre insuficiência renal. A análise farmacocinética populacional confirmou que os valores estimados da taxa de filtração glomerular  $\geq 63$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> não tiveram um efeito significativo na farmacocinética de SKYCLARYS™ (omaveloxolona); portanto, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência renal leve. O efeito da insuficiência renal moderada ou grave na farmacocinética de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é desconhecido.

#### *Insuficiência Hepática*

Em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Classe B e C de Child-Pugh), a depuração de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi reduzida, resultando em maior exposição plasmática de SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Indivíduos com insuficiência hepática moderada exibiram um aumento de até 65% na AUC e um aumento de 83% na C<sub>máx</sub> em comparação com indivíduos com função hepática normal. Em indivíduos com insuficiência hepática grave, a AUC do SKYCLARYS™ (omaveloxolona) aumentou 117% em comparação com indivíduos com função hepática normal. No entanto, os dados em indivíduos com insuficiência hepática grave são limitados. Em indivíduos com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh), não houve alteração na AUC e apenas um

aumento de 29% na  $C_{\text{máx}}$ . A posologia recomendada para pacientes com insuficiência hepática está descrita na Seção 8. Posologia e Modo de Administração.

#### *Relação(ões) Farmacocinética/Farmacodinâmica*

As análises farmacocinéticas populacionais indicam que não há efeito clinicamente significativo da idade (16-71 anos), sexo, ou peso corporal na farmacocinética de SKYCLARYS™ (omaveloxolona), portanto, não é necessário o ajuste de dose com base nesses fatores.

### **Informações Pré-clínicas**

Os dados não-clínicos, baseados nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, e potencial carcinogênico, não indicaram riscos adicionais para humanos.

Com base em um painel de testes *in vitro* e *in vivo* para avaliar a mutagenicidade, SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi considerado com baixo potencial carcinogênico. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não demonstrou ser carcinogênico em um estudo de 6 meses em camundongos machos e fêmeas transgênicos rasH2, em doses que correspondiam a, aproximadamente, 14,6 vezes e 54,5 vezes, respectivamente, a dose humana máxima recomendada (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD) e à exposição sistêmica (AUC) em pacientes com ataxia de Friedreich.

Em um estudo de carcinogenicidade em ratos foi administrado omaveloxolona em doses de 0,1, 0,3, ou 1 mg/kg/dia, por até 87 semanas em machos, ou 0,3, 1, ou 3 mg/kg/dia, por até 85 semanas em fêmeas. Notou-se incidência de achados neoplásicos no fígado (ducto biliar), mamas, testículos e reto. Não houve achados neoplásicos em machos com  $\leq 0,3$  mg/kg/dia, e sem achados neoplásicos em fêmeas com 0,3 mg/kg/dia. A margem de segurança baseada na AUC foi menor do que uma vez a exposição humana na MRHD.

Dados pré-clínicos revelaram toxicidades relacionadas ao SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Em ratos, achados de lesão renal irreversível (degeneração/regeneração tubular renal multifocal acompanhada de proteinúria) foram observados em níveis de dose clinicamente relevantes após 28 dias de exposição oral diária até 6 meses. Além disso, observações reversíveis de hiperplasia do trato gastrointestinal (estômago anterior, esôfago, laringe) já tinham sido observadas após 28 dias de administração, até 6 ou 9 meses em ratos e macacos, respectivamente. Em um rato macho, do grupo com a dose alta, no tempo de 6 meses, a hiperplasia epitelial escamosa foi associada com um carcinoma de célula escamosa, envolvendo o estômago glandular e aglandular.

#### *Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial*

Omaveloxolona não alterou a fertilidade de machos ou fêmeas quando administrado oralmente, em doses de 1, 3, e 10 mg/kg/dia, a ratos machos por 28 dias antes do acasalamento e ao longo do período de acasalamento, e a ratas fêmeas por 14 dias antes do acasalamento, ao longo do período de acasalamento, e até o dia 7 da gestação. Entretanto, a perda de embriões pré e pós-implantação, reabsorção, e uma redução no número de embriões viáveis, ocorreram em doses que correspondem a, aproximadamente, 6 vezes a MRHD com base na exposição sistêmica. Não ocorreram efeitos na perda pré e pós-implantação em doses de, aproximadamente, duas vezes a MRHD com base na exposição sistêmica.

#### *Desenvolvimento embriofetal*

Em um estudo de toxicidade embriofetal em ratos, não foi detectada toxicidade materna ou anormalidades embriofetais em ratos que receberam uma dose oral correspondente a, aproximadamente,

6 vezes a MRHD com base na exposição sistêmica. Entretanto, em doses que atingiram níveis de exposição 19 vezes a MRHD foi observada nas ratas a perda pós-implantação, reabsorção, assim como redução no número de fetos viáveis, no tamanho da ninhada, e no peso corpóreo do feto. Avaliações embriofetais em coelhos demonstraram toxicidade materna, a qual foi associada com partos prematuros e interrupção da gestação, e também com o baixo peso corpóreo do feto, em doses que correspondem a exposição mais baixa (0,7 vezes) do que a MRHD. Porém, no mesmo estudo, não foram observadas más formações do feto em doses, aproximadamente, 1,4 vezes a MRHD com base na exposição sistêmica.

#### *Desenvolvimento pré e pós-natal*

Em avaliações pré e pós-natal em ratos, a administração de omaveloxolona durante o período de organogêneses através da lactação, em doses de 1, 3, e 10 mg/kg/dia, foi associada ao aumento na porcentagem de ninhadas com filhotes natimortos, redução na sobrevivência de filhotes da primeira geração, e diminuição na média de peso corpóreo dos filhotes. Foi observada diminuição na função reprodutiva (número médio reduzido de corpos lúteos e locais de implantação) em fêmeas do F1 e retardo na maturação sexual de machos do F1 em doses de, aproximadamente, 6 vezes a MRHD com base na exposição sistêmica. Não foram observadas reações adversas em doses de, aproximadamente, 2 vezes a MRHD baseado na exposição sistêmica. Foram observados, em filhotes, aumentos dependentes de dose na concentração plasmática de omaveloxolona devido a excreção da substância no leite. Os efeitos foram relacionados diretamente à exposição ao omaveloxolona.

## **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Elevação de Aminotransferases**

O tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) pode causar elevação das transaminases hepáticas (ALT e AST). No Estudo 1, a incidência de elevações de ALT ou AST acima de 5 vezes e 3 vezes o limite superior do normal (LSN) em pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi de 16% e 31%, respectivamente. Não houve casos de elevação concomitante de transaminases e bilirrubina total observados no Estudo 1. Aumentos máximos de ALT e AST ocorreram dentro de 12 semanas após o início de SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Os aumentos nas aminotransferases séricas foram geralmente assintomáticos e reversíveis após a descontinuação de SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Pacientes com doença hepática clinicamente significativa foram excluídos do Estudo 1.

A ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitoradas, antes de iniciar SKYCLARYS™ (omaveloxolona), mensalmente durante os primeiros 3 meses de tratamento e periodicamente a partir de então, conforme indicação clínica. Se as transaminases aumentarem para níveis superiores a 5 vezes o LSN ou superiores a 3 vezes o LSN com evidência de disfunção hepática (por exemplo, bilirrubina elevada), SKYCLARYS™ (omaveloxolona) deve ser descontinuado imediatamente e exames de função hepática devem ser repetidos o mais rápido possível. Se os níveis de transaminases estabilizarem ou se resolverem, SKYCLARYS™ (omaveloxolona) poderá ser reiniciado com uma frequência aumentada de monitoramento da função hepática (ver Seção 9. Reações Adversas).

**Elevação do Peptídeo Natriurético Tipo B**

O tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) pode causar aumento do BNP, marcador da função cardíaca. No Estudo 1, um total de 14% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) tiveram um aumento do BNP em relação ao valor basal e níveis de BNP acima do LSN (100 pg/mL), em comparação com 4% dos pacientes que receberam placebo. A incidência de elevação do BNP acima de 200 pg/mL foi de 4% em pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Os pacientes foram excluídos do Estudo 1 se tivessem níveis de BNP > 200 pg/mL antes da entrada no estudo, ou histórico de doença cardíaca clinicamente significativa, com exceção de cardiomiopatia leve a moderada associada a ataxia de Friedreich. Não está claro se as elevações do BNP no Estudo 1 estão relacionadas ao SKYCLARYS™ (omaveloxolona) ou à doença cardíaca associada à ataxia de Friedreich.

Cardiomiopatia e diabetes mellitus são comuns em pacientes com ataxia de Friedreich. O BNP deve ser monitorado antes do início do SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e durante o tratamento. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de hipervolemia, como aumento repentino de peso (~1,36 kg ou mais de ganho de peso em um dia, ou ~2,27 kg ou mais de ganho de peso em uma semana), edema periférico, palpitações e falta de ar. Se desenvolverem sinais e sintomas de hipervolemia, e estes piorarem ou exigirem hospitalização, avaliar o BNP ou a NTproBNP (porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B) e a função cardíaca, e manejar de acordo com a prática médica. O manejo da hipervolemia e da insuficiência cardíaca pode exigir a descontinuação de SKYCLARYS™ (omaveloxolona).

De acordo com o critério clínico, recomenda-se fortemente o monitoramento mais frequente de pacientes com hospitalização recente por hipervolemia devido a cardiomiopatia subjacente, doença renal crônica diabética em estágio IV, ou outras etiologias.

**Diminuição do peso corporal**

O tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi associado a leves diminuições no peso corporal. Aconselhe os pacientes a monitorarem seu peso regularmente. Avaliar detalhadamente o paciente se houver diminuição de peso corporal inexplicável ou clinicamente significativa.

**Anormalidades Lipídicas**

O tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) pode causar alterações no colesterol. No Estudo 1, 29% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) relataram colesterol elevado acima do LSN em um ou mais momentos. Aumentos médios foram observados dentro de 2 semanas após o início de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e retornaram aos valores basais dentro de 4 semanas após a interrupção do tratamento. Um total de 16% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) teve um aumento no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) desde o início, em comparação com 8% dos pacientes que receberam placebo. O aumento médio do LDL-C para todos os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi de 23,5 mg/dL em 48 semanas. Um total de 6% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) apresentou reduções no colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) desde o início, em comparação com 4% dos pacientes que receberam placebo. A diminuição média do HDL-C para todos os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) foi de 5,3 mg/dL em 48 semanas.

Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados antes do início do uso de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e monitorados periodicamente durante o tratamento. As anomalias lipídicas devem ser tratadas de acordo com as diretrizes clínicas.

### **Fertilidade ou Comprometimento da Fertilidade**

Não existem dados sobre os efeitos de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) na fertilidade humana. Para interações com contraceptivos hormonais, consulte a Seção 6. Interações medicamentosas.

#### *Dados em animais*

Estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial não indicaram comprometimento dos índices reprodutivos ou de fertilidade. Um aumento na perda pré e pós-implantação, aumento de reabsorções precoces e tardias, diminuição do número de locais de implantação e diminuição do número de embriões viáveis foram observados em exposições superiores à dose humana máxima recomendada (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD). No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, os dados em animais não indicaram comprometimento da fertilidade masculina ou feminina dos pais; no entanto, atraso na maturação sexual em machos e redução da função reprodutiva em fêmeas foram observados em filhotes expostos ao SKYCLARYS™ (omaveloxolona) (ver abaixo Informações Pré-clínicas, Comprometimento da Fertilidade).

### **Gravidez**

Não existem dados sobre o uso de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em mulheres grávidas. O tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos. Os pacientes devem usar métodos contraceptivos eficazes antes de iniciar o tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), durante o tratamento e por 28 dias após a descontinuação do tratamento.

Para interações com contraceptivos hormonais, consulte a Seção 6. Interações medicamentosas.

#### *Dados em animais*

No estudo principal de desenvolvimento embriofetal em ratos, não foram observadas malformações ou efeitos no desenvolvimento. Da mesma forma, no estudo principal de desenvolvimento embriofetal em coelhos, não foram observadas malformações ou efeitos no desenvolvimento; no entanto, foram observados resultados precários na gravidez devido à toxicidade materna em exposições semelhantes à MRHD. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, foi observado um aumento do número de natimortos, atraso na maturação sexual na descendência masculina e redução da função reprodutiva na descendência feminina em níveis de dose que não estavam relacionados com a toxicidade materna (ver abaixo Informações Pré-clínicas, Toxicologia).

**Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Pacientes que suspeitem da possibilidade de gravidez devem ser advertidas a informar os seus médicos imediatamente.**

### **Lactação**

Não existem dados sobre a presença de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no leite humano.

Os efeitos na produção de leite e no bebê amamentado são desconhecidos.

Não pode ser excluído um risco para o recém-nascido. Os pacientes devem descontinuar SKYCLARYS™ (omaveloxolona) durante a amamentação.

#### *Dados em animais*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) está presente no leite de ratas lactantes e resultou em efeitos relacionados ao tratamento na prole (ver abaixo Informações Pré-clínicas, Toxicologia).

### **Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas**

Não foram realizados estudos dos efeitos na capacidade de dirigir ou usar máquinas durante o tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona). No entanto, os pacientes que apresentarem fadiga após administração de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas (consulte a Seção 9. Reações adversas).

**Atenção: Contém os corantes: dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio e óxido de ferro amarelo.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de SKYCLARYS™ (omaveloxolona)**

#### *Inibidores Fortes ou Moderados da CYP3A4*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um substrato da CYP3A4. Espera-se que o uso concomitante de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) com inibidores moderados ou fortes da CYP3A4 resulte em aumento clinicamente significativo da exposição de SKYCLARYS™ (omaveloxolona), o que pode aumentar o risco de reações adversas (ver modificações de dose recomendadas na Tabela 4).

Em um estudo clínico, o uso concomitante de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) com itraconazol, um forte inibidor da CYP3A4, aumentou a área sob a curva ( $AUC_{(0-inf)}$ ) e a concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) em aproximadamente 4 vezes e 3 vezes, respectivamente. Em outro estudo clínico em indivíduos saudáveis, o uso concomitante de verapamil (120 mg uma vez ao dia) com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no estado estacionário aumentou a  $AUC_{(0-inf)}$  em aproximadamente 1,24 vezes e a  $C_{máx}$  em aproximadamente 1,28 vezes. O verapamil é um conhecido inibidor do transportador P-gp e um inibidor moderado da CYP3A4. Se o uso concomitante de inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 for inevitável, a redução da dosagem de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) deve ser considerada com monitoramento (veja Seção 8. Posologia e modo de usar). Alguns exemplos de inibidores fortes e moderados do CYP3A4 são claritromicina, itraconazol, cetoconazol, ciprofloxacino, ciclosporina, fluconazol e fluvoxamina.

Como a toranja e o suco de toranja são inibidores da CYP3A4, os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) devem ser avisados para evitar bebidas de toranja e suco de toranja enquanto tomam este medicamento.

#### *Indutores Fortes ou Moderados da CYP3A4*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um substrato da CYP3A4. Com base no aumento significativo na exposição ao SKYCLARYS™ (omaveloxolona) quando usado concomitantemente com um forte inibidor da CYP3A4 (itraconazol), espera-se que o uso concomitante de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) com indutores moderados ou fortes da CYP3A4 diminua significativamente a exposição do SKYCLARYS™ (omaveloxolona), o que pode reduzir sua eficácia. Devido à potencial perda de eficácia, os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) devem ser avisados para evitar o uso de indutores fortes ou moderados do CYP3A4 enquanto estiverem tomando SKYCLARYS™ (omaveloxolona), e alternativas devem ser consideradas, se possível. Alguns exemplos de indutores fortes ou moderados do CYP3A4 são carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, erva de São João e efavirenz.

O efeito de indutores fortes ou moderados do CYP3A4 não foi avaliado num estudo clínico.

#### *Inibidores do Transportador P-gp*

Em um estudo clínico com indivíduos saudáveis, o uso concomitante de verapamil com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no estado estacionário aumentou a  $AUC_{(0-inf)}$  em aproximadamente 1,24 vezes e a  $C_{max}$  em aproximadamente 1,28 vezes. O verapamil é um conhecido inibidor do transportador P-gp e um inibidor moderado da CYP3A4.

#### *Inibidores da CYP2C8*

Em um estudo clínico em indivíduos saudáveis, a exposição de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não foi afetada pela genfibrozila, um inibidor da CYP2C8.

### **Efeito do SKYCLARYS™ (omaveloxolona) com outros medicamentos**

Foram avaliadas em estudos clínicos com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) 150 mg, em indivíduos saudáveis, as seguintes substâncias:

#### *Substratos da CYP3A4*

A AUC de midazolam, um substrato da CYP3A4, foi reduzido em aproximadamente 45% quando usado concomitantemente com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), indicando que SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um indutor fraco da CYP3A4 e pode reduzir a exposição dos substratos da CYP3A4.

#### *Contraceptivos Hormonais*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um indutor fraco da CYP3A4. O uso concomitante de anticoncepcionais hormonais com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) pode reduzir a eficácia dos anticoncepcionais hormonais. Aconselhe os pacientes a evitar o uso concomitante com contraceptivos hormonais combinados (por exemplo, pílula, adesivo, anel), implantes e pílulas contendo apenas progestágenos e a considerar um método contraceptivo alternativo (por exemplo, dispositivo intrauterino não hormonal, preservativos) enquanto estiver tomando SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e por 28 dias após a descontinuação de SKYCLARYS™ (omaveloxolona).

#### *Substratos da CYP2C8*

A AUC da repaglinida, um substrato da CYP2C8, foi reduzida em aproximadamente 35% quando usado concomitantemente com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), indicando que SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um indutor fraco da CYP2C8 e pode reduzir a exposição dos substratos da CYP2C8.

#### *Substratos BCRP e OATP1B1*

A AUC da rosuvastatina, um substrato BCRP e OATP1B1, foi reduzida em aproximadamente 30% quando usada concomitantemente com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), indicando que SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um indutor fraco do BCRP e OATP1B1, e pode reduzir a exposição de substratos BCRP e OATP1B1.

#### *Substratos P-gp e OCT1*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não afetou a exposição da digoxina, um substrato da P-gp, ou da metformina, um substrato da OCT1.

### **Estudos *in vitro***

#### *Enzimas CYP*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não é um inibidor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um indutor da CYP3A4 e CYP2C19. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não é um indutor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9.

#### *Enzimas UGT*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não é um indutor de UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7 e UGT2B17.

#### *Transportadores de medicamento*

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não é um inibidor de BCRP, BSEP, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 e MATE2-K. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) inibiu o transportador renal OAT1. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é um indutor de MRP4. SKYCLARYS™ (omaveloxolona) não é um indutor de P-gp, BCRP, MRP2 ou MRP3.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Prazo de validade: 48 meses.

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

**Após aberto, válido por 30 dias.**

**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.**

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é fornecido como uma cápsula dura opaca, com o corpo verde claro e a tampa azul, impressas com “RTA 408” em tinta branca no corpo e “50” em tinta branca na tampa.

O recipiente é um frasco de polietileno de alta densidade com fecho de selo de indução resistente a crianças.

A embalagem contém 90 cápsulas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Dose**

A dose recomendada de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é de 150 mg (3 cápsulas de 50 mg cada), ingeridas oralmente, uma vez ao dia.

### **Método de Administração**

Este medicamento é para uso oral.

SKYCLARYS™ (omaveloxolona) deve ser tomado de estômago vazio, pelo menos 1 hora antes de comer ou 2 horas depois de comer (veja Seção 3. Características Farmacológicas).

As cápsulas de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) devem ser engolidas inteiras e não devem ser esmagadas ou mastigadas.

Para pacientes que não conseguirem engolir as cápsulas inteiras, as cápsulas de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) podem ser abertas e espalhadas em 2 colheres de sopa (30 mL) de purê de maçã ou 1 colher de sopa (15 mL) de iogurte com baixo teor de gordura/sem gordura e misturadas homogêaneamente. Os pacientes devem consumir imediatamente toda a mistura de purê de maçã/iogurte com o medicamento com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes de comer ou 2 horas após comer. A mistura de purê de maçã/iogurte com o medicamento não deve ser armazenada para uso futuro (Seção 3. Características Farmacológicas).

### **Testes recomendados antes e durante o tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona)**

ALT, AST, bilirrubina, BNP, e parâmetros lipídicos devem ser monitorados antes de iniciar o tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e durante o tratamento (veja Seção 5. Advertências e Precauções).

### **Dose perdida**

Se a dose de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) for perdida, a próxima dose deve ser administrada no horário marcado no próximo dia. Não se deve tomar uma dose duplicada para compensar uma dose esquecida.

Se a dose de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) for perdida por vômito, a dose não deve ser repostada por uma dose adicional.

### **Uso concomitante com inibidores e indutores da CYP3A4**

As doses recomendadas para uso concomitante de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) com inibidores fortes ou moderados ou indutores do citocromo P450 (CYP) 3A4 são descritos na Tabela 3 (veja Seção 6. Interações medicamentosas).

**Tabela 3:** Dose recomendada de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no uso concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4

| Classe de Medicamento Concomitante  | Dose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forte inibidor da CYP3A4            | <p>Uso concomitante deve ser evitado.</p> <p>Se o uso concomitante não puder ser evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) deve ser reduzida para 50 mg uma vez ao dia, com monitoramento rigoroso de reações adversas.</li> <li>Se ocorrerem reações adversas, a coadministração com inibidores potentes da CYP3A4 deve ser descontinuada.</li> </ul>                   |
| Inibidor moderado da CYP3A4         | <p>Uso concomitante deve ser evitado.</p> <p>Se o uso concomitante não puder ser evitado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) deve ser reduzida para 100 mg uma vez ao dia, com monitoramento rigoroso de reações adversas.</li> <li>Se ocorrerem reações adversas, a dose de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) deve ser reduzida ainda mais para 50 mg uma vez ao dia.</li> </ul> |
| Forte ou moderado indutor da CYP3A4 | Uso concomitante deve ser evitado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### Pediátrico

A segurança e eficácia de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

### Idosos

A segurança e eficácia de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em pacientes com 65 anos ou mais não foram estabelecidas. Não é necessário ajuste posológico com base na idade (ver Seção 3. Características Farmacológicas).

### Pacientes com insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal moderada e grave na farmacocinética do SKYCLARYS™ (omaveloxolona) é desconhecido (ver Seção 3. Características Farmacológicas).

### Pacientes com insuficiência hepática

As dosagens recomendadas para pacientes com insuficiência hepática estão descritas na Tabela 4.

**Tabela 4:** Ajuste de dose recomendado para pacientes com insuficiência hepática

| Classificação de deficiência (Child-Pugh) | Dose                                                                                                                    |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grave (Child-Pugh Classe C)               | O uso deve ser evitado.                                                                                                 |
| Moderada (Child-Pugh Classe B)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg uma vez ao dia com monitoramento rigoroso de reações adversas.</li> </ul> |

| Classificação de deficiência (Child-Pugh) | Dose                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ocorrerem reações adversas, deve ser considerada uma dose mais baixa de 50 mg uma vez por dia.</li> </ul> |
| Leve (Child-Pugh Classe A)                | 150 mg uma vez ao dia                                                                                                                               |

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas observadas no Estudo 1, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 51 pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) 150 mg/dia por 48 semanas (exposição média: 0,92 pacientes-ano) estão listadas na Tabela 5 por classe de sistema de órgãos.

As reações adversas mais frequentemente observadas com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) são: aumento de ALT e dor de cabeça (37,3% cada); peso diminuído (34,0%); náusea (33,3%); AST aumentado e fadiga (21,6% cada); diarreia (19,6%); dor orofaríngea (17,6%); vômito (15,7%); dor nas costas, espasmos musculares e gripe (13,7% cada); e diminuição do apetite (11,8%).

### Lista tabelada de reações adversas

A incidência das reações adversas abaixo é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum (> 1/10)
- Comum (> 1/100 to ≤ 1/10)
- Incomum (> 1/1,000 to ≤ 1/100)

**Tabela 5:** Resumo das reações adversas a medicamentos observadas no tratamento com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em pacientes com a ataxia de Friedreich (Estudo 1)

| Classe Sistema de Orgãos (SOC)                           | Termo Preferencial                               | Categoria de Frequência |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Infecções e Infestações                                  | Influenza                                        | Muito Comum             |
|                                                          | Infecção do trato urinário                       | Comum                   |
| Metabolismo e Distúrbios Nutricionais                    | Diminuição do apetite                            | Muito Comum             |
|                                                          | Hipertrigliceridemia                             | Comum                   |
|                                                          | Aumento de lipoproteína de densidade muito baixa | Comum                   |
| Distúrbios do Sistema Nervoso                            | Dor de cabeça                                    | Muito Comum             |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais       | Dor orofaríngea                                  | Muito Comum             |
| Distúrbios gastrointestinais                             | Náusea                                           | Muito Comum             |
|                                                          | Diarreia                                         | Muito Comum             |
|                                                          | Dor abdominal superior                           | Comum                   |
|                                                          | Dor abdominal                                    | Comum                   |
|                                                          | Vômito                                           | Muito Comum             |
| Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos | Dor nas costas                                   | Muito Comum             |
|                                                          | Dor musculoesquelética                           | Muito Comum             |
|                                                          | Espasmos musculares                              | Muito Comum             |
| Sistema reprodutivo e distúrbios mamários                | Dismenorreia                                     | Comum                   |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração  | Fadiga                                           | Muito Comum             |
| Distúrbios hepatobiliares                                | Aumento ALT                                      | Muito Comum             |

| Classe Sistema de Órgãos (SOC)                       | Termo Preferencial              | Categoria de Frequência |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
|                                                      | Aumento AST                     | Muito Comum             |
|                                                      | Aumento GGT                     | Comum                   |
| Investigações                                        | Aumento BNP <sup>a</sup>        | Comum                   |
|                                                      | Diminuição de peso <sup>b</sup> | Muito Comum             |
| Lesões, envenenamento e complicações do procedimento | Lesão nos membros               | Comum                   |
| Distúrbios do Sistema Imune                          | Erupção cutânea                 | Muito Comum             |

<sup>a</sup> Com base em avaliações laboratoriais com valores >200 pg/mL.

<sup>b</sup> com base no peso medido na clínica com perda de peso em tratamento ≥5%.

Abreviações: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; GGT = gama-glutamilttransferase; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

O perfil de segurança observado no estudo de extensão aberto (ver Seção 3. Características Farmacológicas) foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo.

## Descrição dos eventos adversos

### *Distúrbio gastrointestinal*

Entre os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 33,3% dos pacientes apresentaram náusea, 19,6% dos pacientes tiveram diarreia, 15,7% dos pacientes apresentaram vômito, 9,8% dos pacientes com dor abdominal superior, e 7,8% dos pacientes com dor abdominal. Todos os eventos foram avaliados como leves ou moderados em gravidade, e 75,8% dos eventos ocorreram dentro das primeiras 12 semanas de tratamento.

### *Elevação da aminotransferase*

Entre os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, as reações adversas relacionadas a elevação da aminotransferase incluíram: ALT aumentada em 37,3% dos pacientes, AST aumentada em 21,6% dos pacientes, e gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada em 5,9% dos pacientes. A interrupção do tratamento devido a elevação da aminotransferase ocorreu em 11,8% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Um paciente (2%) foi descontinuado pela elevação da aminotransferase de acordo com o protocolo.

Em pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), a incidência de elevação da ALT ou AST ≥ 3 vezes o ULN durante o tratamento foi de 29,4%, com 15,7% dos pacientes apresentando elevações ≥ 5 vezes o ULN. As elevações ≥ 3 vezes o ULN foram, em geral, transientes e reversíveis, com 80% destes pacientes apresentando níveis máximos dentro das primeiras 12 semanas de tratamento. Nenhum destes pacientes teve ALT ou AST com níveis ≥ 3 vezes o ULN na visita de descontinuação. Os valores médios geralmente diminuíram para a linha de base com o tratamento contínuo ou após a interrupção do tratamento. Nenhum paciente teve elevação concomitante de bilirrubina total >1,5 vez o ULN.

### *Elevação do BNP*

No estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi observado um aumento nas avaliações laboratoriais do BNP em pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Valores médios de BNP foram elevados na Semana 4, e permaneceram elevados até a Semana 48, com o pico da elevação média na Semana 24. Os valores médios do BNP permaneceram abaixo do ULN (< 100 pg/mL). Um

total de 13,7% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) apresentaram um aumento do BNP na linha de base, com resultado do BNP acima do ULN (100 pg/mL), comparado com 3,8% dos pacientes que receberam placebo, 3,9% dos pacientes tiveram valores de BNP que excederam 200 pg/mL durante o tratamento. Não houve descontinuação devido a elevação do BNP.

#### *Anormalidades lipídicas*

Entre os pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, hipertrigliceridemia foi reportada em 3,9% dos pacientes, lipoproteína de densidade muito baixa aumentada foi reportado em 3,9% dos pacientes, e hipercolesterolemia foi reportada em 2,0% dos pacientes. Na Semana 48, no grupo tratado com SKYCLARYS™ (omaveloxolona), a média do LDL aumentou em aproximadamente 25 mg/dL e a média do HDL diminuiu em aproximadamente 5 mg/dL. Após a descontinuação de SKYCLARYS™ (omaveloxolona), a média dos níveis de LDL e HDL retornaram ao basal.

#### *Diminuição de peso*

No Estudo 1, foi relatada diminuição de peso em 2,0% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e em 1,9% dos pacientes tratados com placebo. Não foram relatadas reações adversas graves ou interrupções devido à diminuição do apetite ou perda de peso em nenhum dos grupos de tratamento.

No Estudo 1, foi observada diminuição do peso corporal após a semana 24. A diminuição média do peso em relação à linha de base foi de 1,35 kg (DP 3,585 kg) no grupo SKYCLARYS™ (omaveloxolona) e o aumento médio do peso em relação à linha de base foi de 1,17 kg (DP 4,108 kg) no grupo placebo após 48 semanas de tratamento. Entre todos os pacientes com IMC basal < 25 kg/m<sup>2</sup>, em ambos os grupos de tratamento (SKYCLARYS™ (omaveloxolona), n=37; placebo, n=37), foi observada perda de peso de pelo menos 5% do valor basal em 32,4% dos pacientes tratados com SKYCLARYS™ (omaveloxolona) versus 2,7% dos pacientes tratados com placebo.

Os pacientes devem ser aconselhados a monitorar seu peso regularmente. Uma avaliação adicional do paciente deve ser realizada se ocorrer uma diminuição inexplicável ou clinicamente significativa do peso corporal.

#### *População pediátrica*

Baseado na avaliação de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) no estudo clínico randomizado e controlado por placebo, o perfil de segurança de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em pacientes pediátricos com idade entre 16 e 18 anos (n = 24) foi consistente com o perfil de segurança em pacientes adultos. A segurança de SKYCLARYS™ (omaveloxolona) em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade não foi estabelecida.

### **Experiência pós-comercialização**

As reações adversas listadas a seguir foram reportadas durante a experiência pós-comercialização com omaveloxolona. Como essas reações são reportadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar a frequência de forma confiável.

**Distúrbios do Sistema Imune:** hipersensibilidade, incluindo urticária e erupção cutânea.

**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**

Nenhum caso de superdosagem foi observado no programa de desenvolvimento de SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Não existe antídoto específico para SKYCLARYS™ (omaveloxolona). Para pacientes que experienciarem superdosagem, monitore de perto e forneça tratamento de suporte adequado.

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

### **Dizeres Legais:**

Registro: 1.6993.0009.001-6

### **Produzido por:**

Patheon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Estados Unidos da América.

### **Registrado por:**

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240 - 13º andar – Vila São Francisco

CEP 04711-130 - São Paulo - SP

CNPJ 07.986.222/0001-74

### **Importado e comercializado por:**

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Estrada Municipal, s/n, Quadra Lote, Lote 001C, Parte 3 – Fazenda Santo Antônio

CEP 74971-451 – Aparecida de Goiânia - GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

**Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |               |                                                                                                                  | Dados da petição/notificação que altera bula |               |                                                                                                                           |                   | Dados das Alterações de bulas                                                                                                   |                  |                            |
|-------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto                                                                                                          | Data do expediente                           | Nº expediente | Assunto                                                                                                                   | Data da Aprovação | Itens de bula                                                                                                                   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 23/06/2025                    | 0826651/25-9  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – publicação<br>no Bulário RDC<br>60/12 | 26/03/2024                                   | 0386037/24-0  | 12248 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Registro<br>de medicamento<br>novo (novo IFA) –<br>via de<br>desenvolvimento<br>completo | 11/04/2025        | Bula inicial                                                                                                                    | VP/VPS           | Cápsulas duras<br>50mg     |
| 19/09/2025                    | 1241772/25-8  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – publicação<br>no Bulário RDC<br>60/12 | 19/09/2025                                   | 1241772/25-8  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – publicação<br>no Bulário RDC<br>60/12          | 19/09/2025        | 3. Características<br>Farmacológicas<br>9. Reações Adversas<br><br>8. Quais os males que<br>este medicamento<br>pode me causar? | VPS<br><br>VP    | Cápsulas duras<br>50mg     |
| 25/11/2025                    | 1529866/25-1  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – publicação<br>no Bulário RDC<br>60/12 | 25/11/2025                                   | 1529866/25-1  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – publicação<br>no Bulário RDC<br>60/12          | 25/11/2025        | 5. Advertências e<br>precauções<br><br>Composição<br>4. O que devo saber<br>antes de usar este<br>medicamento?                  | VPS<br><br>VP    | Cápsulas duras<br>50mg     |
| 03/08/2026                    | 0775656/26-7  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de                                                 | 03/08/2026                                   | 0775656/26-7  | 10458 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Inclusão<br>Inicial de Texto de                                                          | 03/08/2026        | 2. Resultados de<br>Eficácia<br>3. Características<br>Farmacológicas                                                            | VPS              | Cápsulas duras<br>50mg     |

| Dados da submissão eletrônica |               |                                                                                                | Dados da petição/notificação que altera bula |               |                                                                                                |                   | Dados das Alterações de bulas                                                                                                              |                  |                            |
|-------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto                                                                                        | Data do expediente                           | Nº expediente | Assunto                                                                                        | Data da Aprovação | Itens de bula                                                                                                                              | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
|                               |               | Bula – publicação no Bulário RDC 60/12                                                         |                                              |               | Bula – publicação no Bulário RDC 60/12                                                         |                   | 8. Posologia e Modo de Usar<br><br>5. Onde, Como E Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento?<br>6. Como Devo Usar Este Medicamento? | VP               |                            |
|                               |               | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 |                                              |               | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 |                   | Dizeres Legais<br><br>Dizeres Legais                                                                                                       | VPS<br><br>VP    | Cápsulas duras 50mg        |