

DUVYZAT®
(givinostate)

Multicare Pharmaceuticals Ltda

Suspensão oral

8,86 mg/ml

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DUVYZAT

givinostate
8,86 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Cada embalagem contém um frasco com 140 mL de suspensão oral (8,86 mg/mL) e uma seringa dosadora para uso oral de 5 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DOS 6 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de 140 mL contém 1.240,4 mg de givinostate (8,86 mg/mL), equivalente a 1.400 mg de cloridrato de givinostate monoidratado (10 mg/mL).

Excipientes: glicerol, sorbitol, polissorbato 20, água purificada, sacarina sódica, benzoato de sódio, hidróxido de sódio, ácido tartárico, goma adragante, aroma de creme e aroma de pêssego.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Duvyzat é indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, em tratamento concomitante com corticosteroides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo de fase 3 EPIDYS, randomizado 2:1, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de tratamento de 18 meses foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de givinostate em 179 pacientes com DMD ambulatoriais com 6 anos ou mais. Givinostate ou placebo foram administrados em associação com uma dose estável de corticosteróides durante todo o estudo. Os pacientes foram recrutados em 2 grupos:

- A população com intenção de tratar, Grupo A (120 pacientes): indivíduos com fração de gordura presente nos músculos vasto lateral basal na faixa $> 5\%$ e $\leq 30\%$, conforme avaliado por Espectroscopia de Ressonância Magnética (ERM).
- Grupo B (59 pacientes): indivíduos com fração de gordura presente nos músculos vasto lateral basal fora da faixa do Grupo A (outros critérios foram os mesmos).

Foi aplicado um regime de dose baseado no peso. A primeira proposta de dose inicial foi de administração oral de 17,7 a 62 mg de givinostate duas vezes ao dia, com uma redução da dose de 11,8 a 41,4 mg duas vezes ao dia. O protocolo foi então alterado para reduzir a dose inicial para novos participantes, para 11,8 a 41,4 mg duas vezes ao dia, permitindo uma redução adicional da dose de 9,4 a 33,1 mg duas vezes ao dia.

O desfecho primário no Grupo A foi a alteração de tempo para completar a subida de 4 escadas (4SC) aos 18 meses. Os principais desfechos secundários de eficácia no Grupo A foram as alterações dos resultados dos testes desde a linha de base até os 18 meses para função física avaliada pela *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA), tempo para se levantar do chão (TTR); distância percorrida em 6 minutos (TC6); força muscular avaliada pela extensão do joelho e flexão do cotovelo medida pela miometria manual (HHM); e fração de gordura dos músculos vasto lateral avaliada por ERM (MR Cohort).

O desfecho primário foi atingido com givinostate reduzindo significativamente ($p = 0,035$) o declínio no 4SC em comparação com o placebo baseado na análise da escala logarítmica pré-especificada (Tabela 1). Quando os resultados foram analisados em escala não logarítmica, o 4SC médio aumentou 1,25 segundos no grupo givinostate comparado com 3,03 segundos no grupo placebo (Tabela 1). Assim, o efeito do tratamento (alteração da linha de base, givinostate menos placebo) foi de -1,78 segundos ($p = 0,037$).

Tabela 1: Estudo EPIDYS: Tempo (Segundos) até 4SC, Alterações dos Resultados da Linha de Base até os 18 Meses (Grupo A)

Tempo para 4SC	Givinostate§ (N = 81)	Placebo§ (N = 39)
Análise em escala logarítmica*		
Média MQG (escala logarítmica SE) (IC 95%)	1.27 (0.040) (1.172, 1.372)	1.48 (0.058) (1.317, 1.657)
Razão média MQG (givinostate/placebo) (escala logarítmica SE) (IC 95%)	0.86 (0.071) (0.745, 0.989)	
Valor de p	0.0345	
Sem análise em escala logarítmica		
MG significa (IC 95%)	1.25 (0.311, 2.181)	3.03 (1.666, 4.394)
Diferença nas médias de MQ (givinostate-placebo) (IC 95%)	-1.78 (-3.462, -0.106)	
Valor de p	0.0374	

MQG = Mínimo Quadrado Geométrico, IC = Intervalo de Confiança; MQ = Mínimo Quadrado

*A análise foi realizada em escala logarítmica, pois os dados não eram normalmente distribuídos.

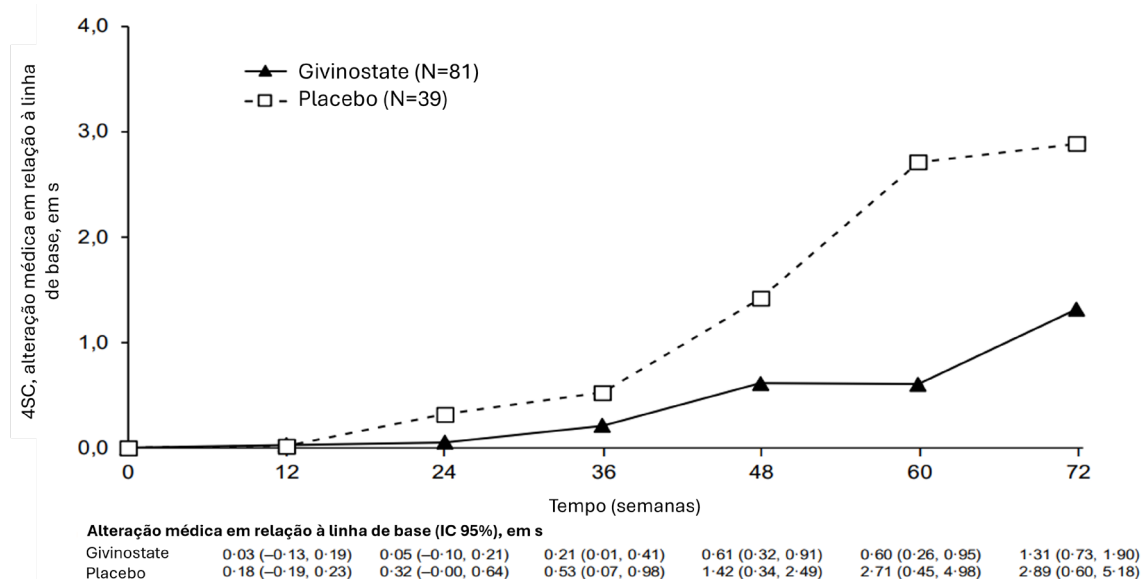
§ Givinostate ou placebo foram administrados em associação com uma dose estável de corticosteróides durante todo o estudo.

Nota: As médias de LS, IC e valores de p são obtidos a partir de um modelo de análise de covariância (ANCOVA) na alteração desde a linha de base até os 18 meses para a avaliação de 4SC.

A alteração média do GLS em relação à linha de base deve ser interpretada como uma alteração da taxa (final do estudo/linha de base).

A Figura 1 descreve o tempo médio observado para 4SC durante as 72 semanas de tratamento nos dois grupos.

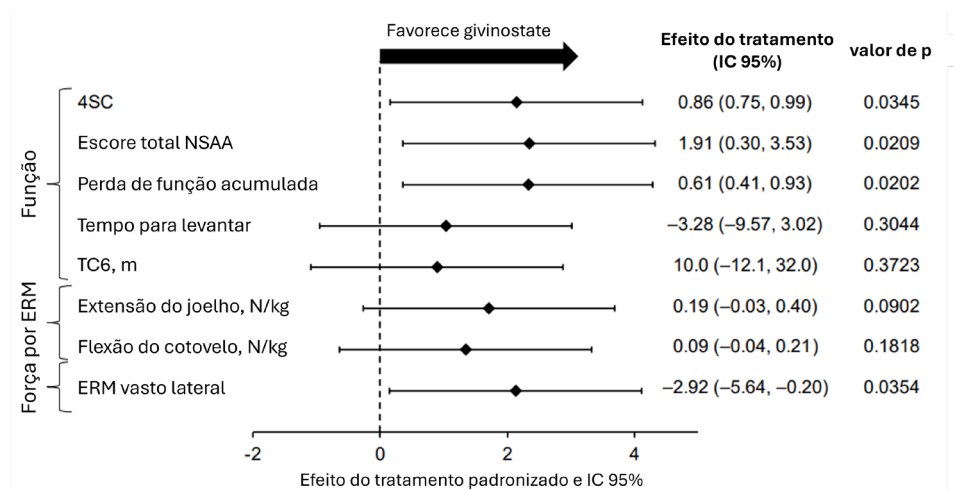
Figura 1 - Estudo 48: Tempo Médio Observado (Segundos) até 4SC por Tratamento ao Longo do Tempo (Grupo A)



*Givinostate ou placebo foram administrados em associação com uma dose estável de corticosteróides durante todo o estudo.

De forma geral, os resultados dos principais desfechos secundários que avaliam a função, força e morfologia muscular não alcançaram significância estatística formal com base na análise de Hochberg pré-especificada, embora todos os resultados tenham sido a favor de givinostate comparado com placebo (Figura 2).

Figura 2 - Estudo EPIDYS: Gráfico de Floresta dos Desfechos Primário e Secundários Principais de Eficácia de Givinostate Comparado com Placebo (Grupo A)§



§ Givinostate ou placebo foram administrados em associação com uma dose estável de corticosteróides durante todo o estudo.

O Estudo 51 é um estudo de extensão de longo prazo aberto em andamento para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de givinostate em pacientes com DMD previamente tratados com givinostate e não tratados com givinostate advindos dos Estudos 43 e EPIDYS, todos tratados com corticosteróides.

Um total de 194 pacientes do sexo masculino foram selecionados para serem tratados com givinostate em um regime de dose baseado no peso, variando de 9,4 mg duas vezes ao dia a 62 mg duas vezes ao dia.

A eficácia a longo prazo foi avaliada comparando a idade mediana no momento da perda persistente de ambulação em pacientes tratados com givinostate com um grupo de pacientes comparáveis inscritos em dois estudos de história natural (estudos CINRG e Imaging DSMD) também tratados com tratamento padrão. Com base em várias limitações, os resultados são difíceis de interpretar.

A idade mediana no momento da perda persistente da ambulação foi atrasada em 2,7 anos (Razão Hazard [IC 95%] 0,48 [0,27,0,86]; p = 0,014) em pacientes tratados com givinostate.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Givinostate é um novo inibidor da histona desacetilase (HDAC) de classe I e II que modula a atividade descontrolada da HDAC nos músculos distróficos. A atividade descontrolada da HDAC contribui para as manifestações a jusante da falta de distrofina na DMD. A inibição da HDAC por givinostate se traduz em uma redução do dano às fibras musculares, inflamação crônica, fibrose intramuscular e deposição de gordura, e em aumento da regeneração muscular. O mecanismo de ação do givinostate é independente da mutação subjacente do gene da distrofina que causa a doença.

Farmacodinâmica

Em pacientes com DMD com idade entre 7 e menos de 11 anos, tratados com givinostate em associação com uma dose estável de corticosteróides, o givinostate inibiu significativamente a progressão histológica da doença, como evidenciado no aumento do diâmetro das fibras musculares (ou seja, área de seção transversal), aumento da miogênese e redução da necrose, reposição gordurosa, fibrose e número de fibras hipercontraídas.

Fração de gordura muscular avaliada por espectroscopia de RM

A porcentagem de fração de gordura presente nos músculos vasto lateral (VLM) da coxa foi medida no estudo EPIDYS por meio de espectroscopia de ressonância magnética. Aos 18 meses, para os pacientes com fração de gordura VLM basal na faixa de $>5\%$ a $\leq 30\%$, um aumento médio (diferença absoluta dos níveis basais) da fração de gordura VLM foi de 7,48% nos pacientes tratados com givinostat em comparação com um aumento de 10,89% nos pacientes que receberam placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Givinostat exibe cinética linear com a faixa de dose estudada. A exposição sistêmica a givinostat foi proporcional à dose em todas as faixas de doses terapêuticas. As concentrações no estado estacionário são alcançadas dentro de 5 a 7 dias após a administração duas vezes ao dia. Um acúmulo de menos de 2 vezes foi observado para givinostat após administração duas vezes ao dia.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. O tempo para concentrações plasmáticas máximas é de cerca de 2 a 3 horas após a administração oral.

Efeito dos alimentos

Uma refeição padrão com alto teor de gordura resultou em um aumento na exposição (cerca de 40% de aumento na área sob a curva de concentração plasmática-tempo [AUC] e cerca de 23% de aumento na concentração plasmática máxima [C_{max}]) e um atraso no tempo para a concentração máxima (T_{max}) de 2 para 3 horas.

Distribuição

Givinostat está aproximadamente 96% ligado às proteínas plasmáticas humanas e é ligeiramente dividido em glóbulos vermelhos (proporção sangue/plasma = 1,3).

Biotransformação

Estudos *in vitro* com preparações enzimáticas humanas, juntamente com metabolismo animal *in vitro* e *in vivo*, mostraram que givinostat é extensivamente metabolizado, formando vários metabólitos. A CYP450 e as enzimas uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) não estão envolvidos nas principais reações metabólicas. Quatro metabólitos principais foram caracterizados em voluntários saudáveis e espécies pré-clínicas, eles são inativos e estão presentes em quantidades semelhantes nas espécies toxicológicas.

Eliminação

No plasma, a meia-vida aparente de eliminação de givinostat é de cerca de 6 horas.

Excreção

A eliminação de givinostat é provavelmente dependente do metabolismo, seguido pela excreção renal e biliar dos metabólitos resultantes, conforme sugerido pelo estudo de balanço de massa em rato. A excreção urinária de givinostat em humanos é mínima ($<3\%$ da dose).

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de givinostat é linear, uma vez que a AUC_{∞} obtida após administração única é comparável àquela com administração repetida, com um possível acúmulo aparente mínimo da droga ao longo do tempo (faixa de taxas de acúmulo encontradas de 1,0 a 1,7).

Peso

Com base nas análises farmacocinéticas da população, o peso afetou significativamente a depuração de givinostate. O efeito não é linear, ou seja, o efeito é maior em pesos menores e menor em pesos de 30 kg ou mais. Assim, recomenda-se uma dosagem baseada no peso.

Populações específicas

As análises farmacocinéticas populacionais mostram que a idade, o sexo ou a administração concomitante com corticosteroides não tem efeitos sobre a farmacocinética de givinostate.

Pacientes com comprometimento hepático

A farmacocinética do givinostate não foi impactada em indivíduos com comprometimento hepático leve e moderado. Após uma dose única de 44,3 mg de givinostate as razões médias de C_{max} e AUC foram semelhantes em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada em comparação aos controles saudáveis pareados. A segurança e a farmacocinética (PK) em indivíduos com insuficiência hepática grave não foram estudadas.

Pacientes com comprometimento renal

A farmacocinética e a segurança de givinostate não foram estudadas em pacientes com comprometimento renal. No entanto, não se espera que o comprometimento renal afete a exposição a givinostate porque a excreção renal não é uma via significativa de eliminação de givinostate.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade oral de doses repetidas em ratos e macacos, o givinostate induziu uma redução dependente da dose na contagem de leucócitos (glóbulos brancos), hemácias (glóbulos vermelhos) e plaquetas. Foram observadas atrofia relacionada de órgãos linfoides, redução da celularidade na medula óssea e aumento das enzimas hepáticas. Essas toxicidades geralmente retornaram aos níveis basais após a descontinuação do fármaco.

Carcinogênese

Estudos de carcinogenicidade de 2 anos foram conduzidos em camundongos e ratos machos e fêmeas. Foi observado um aumento na incidência de feocromocitoma adrenal benigno em ratos machos e camundongos fêmeas. Além disso, observou-se um aumento na incidência de adenoma hipofisário benigno da *pars distalis* em camundongos fêmeas. No geral, os achados observados não são clinicamente relevantes.

Mutagênese

Givinostate foi positivo no ensaio de mutação reversa bacteriana, negativo em ensaios *in vitro* em células de mamíferos e no ensaio de mutação *in vivo* em rato Big Blue transgênico (com desfechos Pig-a). No geral, givinostate não apresenta riscos genotóxicos *in vivo* relevantes.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Givinostate não mostrou efeitos adversos significativos na fertilidade em ratos machos e fêmeas e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos ou em estudos de toxicidade embriofetal em ratos e coelhos. No estudo de toxicidade oral pré e pós-natal em ratos, não houve efeito adverso no crescimento comportamental e neurológico da prole, na maturação sexual e na função reprodutiva. No geral, a toxicidade reprodutiva só foi observada em doses que causaram efeito tóxico materno, mas não efeito direto no feto.

O givinostate também foi administrado a ratos juvenis. O perfil toxicológico foi semelhante ao observado em animais adultos, com efeitos sobre parâmetros hematológicos e órgãos linfoides na dose mais alta. As alterações foram total ou parcialmente reversíveis. Não houve efeitos relacionados ao tratamento com givinostate no desenvolvimento e no neurocomportamento em animais juvenis quando administrado por via oral.

Comprometimento da fertilidade

A administração oral de givinostate (0, 40, 80 ou 160 mg / kg) antes e durante o acasalamento em ratos machos e fêmeas e continuando até o dia 7 de gestação em fêmeas, não resultou em efeitos adversos na fertilidade. No entanto, houve aumento dos corpos lúteos nas doses médias e altas e aumento da perda pré e pós-implante em todas as doses. Uma dose sem efeito para efeitos adversos no desenvolvimento embrionário inicial não foi identificada; as exposições plasmáticas (AUC) na dose mais baixa testada foram menores do que em humanos na dose humana máxima recomendada de 53,2 mg duas vezes ao dia.

Segurança farmacológica

O givinostate apresentou um perfil favorável nos estudos de segurança farmacológica. Não foram observados efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) no teste de Irwin em camundongos ou no ensaio de propulsão intestinal por carvão vegetal em camundongos. A IC₅₀ do givinostate no ensaio *in vitro* hERG foi de 1,4 µM. O cloridrato de givinostate não prejudicou as funções respiratória e cardiovascular *in vivo* em cães: não foram observadas alterações na frequência cardíaca, nos intervalos do ECG ou na morfologia da onda após a administração intravenosa (IV).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à givinostate ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção COMPOSIÇÃO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Contém sacarina sódica e sorbitol.

Este produto contém benzoato de sódio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Efeitos hematológicos

Duvyzat pode causar trombocitopenia relacionada à dose e outros sinais de mielossupressão, incluindo diminuição da hemoglobina e neutropenia. O efeito é mais proeminente sobre a contagem de plaquetas (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Um hemograma completo deve ser realizado antes de iniciar o tratamento com givinostate. A contagem de plaquetas deve ser monitorada de perto durante o tratamento com givinostate, ou seja, a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses do tratamento, no final do terceiro mês e, depois, a cada 3 meses.

No estudo EPIDYS, a trombocitopenia ocorreu em 33% dos pacientes tratados com givinostate em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo. Em alguns pacientes, a trombocitopenia foi associada a eventos hemorrágicos, incluindo epistaxe, hematoma ou contusões. A baixa contagem de plaquetas resultou em redução da dose de givinostate em 28% dos pacientes. Pacientes com contagem de plaquetas abaixo do limite inferior do normal na linha de base foram excluídos do estudo.

Em caso de trombocitopenia persistente (contagem de plaquetas verificada em dois hemogramas com uma semana de intervalo):

- Caso a contagem de plaquetas apresente valor $<150 \times 10^9/L$, mas acima de $75 \times 10^9/L$, a dose de Duvyzat deve ser modificada (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
- Caso a contagem de plaquetas apresente valor $<75 \times 10^9/L$, o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve ser monitorado até que a contagem de plaquetas apresente valor $\geq 150 \times 10^9/L$ e inicie a dosagem no nível de dose seguinte mais baixo (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Após qualquer modificação da dose devido à baixa contagem de plaquetas, reinicie o monitoramento dos hemogramas a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento, no final do terceiro mês e depois a cada 3 meses.

No Estudo EPYDIS, em pacientes que necessitaram de redução de dose, houve um tempo médio de recuperação de aproximadamente 8 semanas.

Se a contagem de plaquetas não tiver se recuperado para $\geq 150 \times 10^9/L$ após 8 semanas da Primeira Modificação de Dose, prossiga com a Segunda Modificação Da Dose e reinicie o monitoramento do hemograma (veja a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O tratamento deve ser interrompido se as anomalias persistirem 8 semanas após a Segunda Modificação da Dose (veja a seção 8. POSOLOGIA E MODO USAR).

Em pacientes com aumento de dose devido ao ganho de peso, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de perto para anormalidades hematológicas a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses após o aumento da dose.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Elevação dos níveis de triglicerídeos

Givinostate está associado ao aumento dos triglicerídeos séricos.

Os níveis de triglicerídeos devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com givinostate.

Os triglicerídeos devem ser monitorados pelo menos no terceiro mês, no sexto mês e depois a cada 6 meses. Em pacientes com DMD com aumento persistente dos níveis de triglicerídeos em jejum ($> 300 \text{ mg/dl}$), a dose de givinostate deve ser ajustada. Dependendo da gravidade da elevação dos triglicerídeos, a interrupção do tratamento antes da modificação de dose deve ser considerada (veja a seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O tratamento com givinostate deve ser interrompido se os triglicerídeos permanecerem elevados apesar da intervenção dietética adequada e ajuste de dose (8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Distúrbios gastrointestinais

Diarreia e vômito foram reações adversas muito comuns em ensaios clínicos com givinostate em DMD (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Diarreia e vômito geralmente ocorrem nas primeiras semanas após o início do tratamento com givinostate. Antieméticos ou medicamentos antidiarreicos podem ser considerados durante o tratamento com givinostate.

Fluidos e eletrólitos devem ser substituídos conforme necessário para evitar desidratação.

A dose de givinostate deve ser ajustada em caso de diarreia moderada ou grave (frequência da evacuação superior a 4 vezes ao dia) (8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O tratamento deve ser interrompido se as anomalias continuarem persistentes (8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Prolongamento do intervalo QT

Doses 5 vezes maiores que a dose recomendada de givinostate podem prolongar o intervalo QT. Evite o uso de Duvyzat em pacientes com risco aumentado de arritmias ventriculares (incluindo torsades de pointes), como aqueles com síndrome do QT longo congênito, doença arterial coronariana, distúrbio eletrolítico, uso concomitante de outros medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT. Solicite um eletrocardiograma (ECG) antes de iniciar o tratamento com Duvyzat em pacientes com doença cardíaca subjacente ou em pacientes que estão tomando medicamentos concomitantes que causam prolongamento do intervalo QT.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", potencialmente fatais (morte súbita).

Duvyzat deve ser suspenso se o intervalo QTc for $> 500 \text{ ms}$ ou se a alteração em relação ao valor inicial for $> 60 \text{ ms}$.

População especial

Gravidez

Duvyzat é indicado para o tratamento da DMD, que é uma doença que acomete predominantemente pacientes jovens do sexo masculino. Portanto, não há dados adequados disponíveis para avaliar o uso de givinostate em mulheres grávidas.

Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de givinostate durante a gravidez.

Dados de animais:

A administração oral de givinostate (0, 40, 80 ou 160 mg/kg/dia) a ratas prenhes durante toda a organogênese resultou em redução do peso corporal fetal na dose mais alta testada e aumento na incidência de variações esqueléticas e viscerais nas doses médias e altas. A dose sem efeito (40 mg/kg/dia) para efeitos adversos no desenvolvimento embrionário foi associada a exposições plasmáticas maternas (AUC) menores do que em humanos na dose humana máxima recomendada (DHMR) de 53,2 mg duas vezes ao dia.

A administração oral de givinostate (0, 40, 80 ou 160 mg/kg/dia) a coelhas prenhes durante toda a organogênese resultou em morte materna na dose mais alta testada, resultando em insuficiente número de fetos para avaliar. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embrionário nas doses baixas e médias. As exposições plasmáticas (AUC) na dose mais alta sem efeito (80 mg/kg) para efeitos adversos no desenvolvimento embrionário foram aproximadamente 4 vezes maiores que em humanos na DHMR.

A administração oral de givinostate (0, 40, 80 ou 160 mg/kg/dia) a ratas durante a gravidez e lactação resultou em aumentos na mortalidade embrionária, natimortos e mortalidade da prole na dose mais alta testada. Quando a prole foi testada após o desmame (dia 49 pós-natal), foram observados efeitos adversos no comportamento (diminuição da atividade em campo aberto) em todas as doses. Uma dose sem efeito para efeitos adversos no desenvolvimento não foi identificada; as exposições plasmáticas (AUC) na dose mais baixa testada foram menores do que em humanos na DHMR.

Lactação

Não existem dados humanos ou animais para avaliar o efeito de givinostate ou dos seus metabolitos na produção de leite, a presença de givinostate no leite ou os efeitos no lactente. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe de receber Duvyzat e quaisquer possíveis efeitos adversos no lactente amamentado por Duvyzat ou pela condição materna subjacente.

Potencial Reprodutivo

Não existem dados disponíveis em humanos sobre o efeito de givinostate no potencial reprodutivo. Estudos em animais indicam possíveis efeitos adversos na reprodução.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia do givinostate em crianças com idade igual ou superior a 6 anos foram estabelecidas. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas.

Dados em animais juvenis:

Em um estudo em ratos machos e fêmeas juvenis, givinostate foi administrado por via oral em doses de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg nos dias pós-natais (DPN) 7 a 27, doses de 0, 15, 30 ou 60 mg/kg/dia em DPN 28 a 48 e doses de 0, 15, 45 ou 90 mg/kg/dia em DPN 49 a 92. Efeitos adversos no comportamento (aumento da atividade locomotora e diminuição da inibição do pré-pulso do sobressalto auditivo) foram observados na dose alta no final do período de dosagem. Efeitos adversos na atividade locomotora, mas não na inibição do pré-pulso, foram observados no final do período de recuperação, principalmente nas doses médias e altas. Foram observadas diminuições persistentes na densidade óssea em todas as doses testadas. Uma dose sem efeito para efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal não foi identificada; a dose mais baixa testada foi associada a exposições plasmáticas (AUC) menores do que em humanos no DHMR.

Uso geriátrico

A DMD é em grande parte uma doença de crianças e adultos jovens; portanto, não há experiência com givinostate em pacientes geriátricos com DMD.

Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Pacientes com comprometimento hepático severo não foram estudados.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O Duvyzat não dispõe de dados sobre a influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de Duvyzat em outras drogas

Givinostate é um inibidor intestinal fraco do CYP3A4. Monitore atentamente quando Duvyzat é usado em combinação com substratos sensíveis ao CYP3A4 administrados por via oral, para os quais uma pequena alteração na concentração plasmática do substrato pode levar a toxicidades graves.

O potencial de inibir a proteína transportadora intestinal P-gp não pode ser descartado. Medicamentos conhecidos por serem substrato do transportador P-gp e que possuem uma margem terapêutica estreita devem ser usados com cautela junto com o givinostate.

Givinostate é um inibidor fraco do transportador de captação renal OCT2. Monitore atentamente quando o Duvyzat é usado em combinação com medicamentos conhecidos como substrato sensível do transportador OCT2, para o qual uma pequena alteração na concentração plasmática do substrato pode levar a toxicidades graves.

Efeito de outras drogas em Duvyzat

Drogas que prolongam o intervalo QT

Evite o uso concomitante de Duvyzat com outro(s) produto(s) com potencial conhecido para prolongar o intervalo QT. Se o uso concomitante não puder ser evitado, obtenha ECG no início, durante o uso concomitante e conforme clinicamente indicado.

Givinostate causa prolongamento do intervalo QT. O uso concomitante de Duvyzat com outros produtos que prolongam o intervalo QT pode resultar em um maior aumento no intervalo QT e reações adversas associadas ao prolongamento do intervalo QT, incluindo torsade de pointes, outras arritmias graves e morte súbita (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Não congelar. Armazenar na vertical.

Validade

36 meses

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

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

Após aberto, válido por 60 dias.

Após 60 dias, mesmo que ainda haja medicamento no frasco, ele não deve ser utilizado. Descarte o

medicamento vendido em pontos de coleta de farmácias, drogarias ou Unidades Básicas de Saúde (UBS).

Características do produto

Duvyzat é uma suspensão oral branca a esbranquiçada ou levemente rosa, com aroma de pêssago e creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Avaliação e teste recomendados antes do início do tratamento com Duvyzat

Obtenha e avalie a contagem basal de plaquetas e triglicerídeos antes do início do tratamento com Duvyzat.

Não inicie Duvyzat em pacientes com contagem de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$.

Monitore a contagem de plaquetas e triglicerídeos conforme recomendado durante o tratamento para determinar se serão necessárias modificações na dose.

Além disso, em pacientes com doença cardíaca subjacente ou tomando medicamentos concomitantes que causam prolongamento do intervalo QT, obtenha ECG ao iniciar o tratamento com Duvyzat, durante o uso concomitante e conforme clinicamente indicado.

Posologia

A dose recomendada de Duvyzat é baseada no peso corporal e administrada por via oral duas vezes ao dia com alimentos (vide Tabela 2).

Tabela 2: Dose Recomendada para Pacientes com 6 Anos ou Mais de Idade para o Tratamento da DMD

Peso[±]	Dose	Volume de suspensão oral
10 kg a menos de 20 kg	22,2 mg duas vezes ao dia	2,5 mL duas vezes ao dia
20 kg a menos de 40 kg	31 mg duas vezes ao dia	3,5 mL duas vezes ao dia
40 kg a menos de 60 kg	44,3 mg duas vezes ao dia	5 mL duas vezes ao dia
60 kg ou mais	53,2 mg duas vezes ao dia	6 mL duas vezes ao dia

[±] Com base no peso corporal real

Modificações de dose por reações adversas

Diminuição de plaquetas, diarreia, aumento de triglicerídeos

Duvyzat pode causar reações adversas, que podem exigir uma modificação da dose (vide Tabela 3) se ocorrer o seguinte:

- Contagem de plaquetas $<150 \times 10^9/L$ verificada em duas avaliações com uma semana de intervalo ou
- Diarreia moderada ou grave ou
- Triglicerídeos em jejum $>300 \text{ mg/dL}$ verificados em duas avaliações com uma semana de intervalo

Com base na gravidade dessas reações adversas, a interrupção do tratamento antes da modificação da dose deve ser considerada.

Tabela 3: Modificações Posológicas por Reações Adversas em Pacientes com 6 Anos ou Mais de Idade para o Tratamento da DMD

Peso [±]	Primeira modificação de dose*		Segunda modificação de dose**	
	Dose	Volume de suspensão oral	Dose	Volume de suspensão oral
10 kg a menos de 20 kg	17,7 mg duas vezes ao dia	2 mL duas vezes ao dia	13,3 mg duas vezes ao dia	1,5 mL duas vezes ao dia
20 kg a menos de 40 kg	22,2 mg duas vezes ao dia	2,5 mL duas vezes ao dia	17,7 mg duas vezes ao dia	2 mL duas vezes ao dia
40 kg a menos de 60 kg	31 mg duas vezes ao dia	3,5 mL duas vezes ao dia	26,6 mg duas vezes ao dia	3 mL duas vezes ao dia
60 kg ou mais	39,9 mg duas vezes ao dia	4,5 mL duas vezes ao dia	35,4 mg duas vezes ao dia	4 mL duas vezes ao dia

[±] Com base no peso corporal real

* Se a(s) reação(ões) adversa(s) persistir(em) após a primeira modificação de dose, prossiga para a segunda modificação de dose.

** Se a(s) reação(ões) adversa(s) persistir(em) após a segunda modificação de dose, Duvyzat deve ser descontinuado.

População pediátrica

A segurança e eficácia de givinostate em crianças com idade igual ou superior a 6 anos foram estabelecidas.

A dose recomendada é baseada no peso corporal, independentemente da idade.

Givinostate não foi investigado em crianças com DMD com menos de 6 anos de idade.

Instruções de preparação e administração

Consulte o item “**Instruções de Uso**” a seguir para obter mais detalhes.

- Antes de utilizar, agite a suspensão Duvyzat durante, pelo menos, 30 segundos, invertendo o frasco em 180°.
- Verifique visualmente a homogeneidade da suspensão.
- Medir, utilizando a seringa dosadora para uso oral fornecida, o volume adequado de suspensão correspondente à dose prescrita de Duvyzat.
- Administrar por via oral com a seringa dosadora para uso oral fornecida
- Duvyzat pode ser administrado com alimentos para que seu gosto seja minimizado, mas não deve ser diluído em água ou em outros líquidos.

Administração de Duvyzat através de sonda para nutrição enteral

Duvyzat pode ser administrado através de uma sonda para nutrição enteral.

Instruções de Uso

Passo 1. Retire o frasco de Duvyzat e a seringa dosadora do cartucho (Figura A).

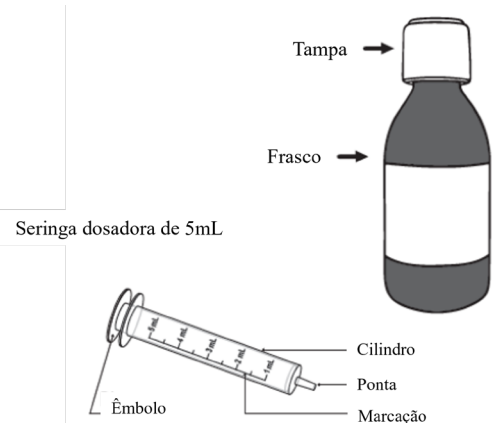


Figura A

Passo 2. Certifique-se de que o frasco esteja bem fechado e agite-o **por pelo menos 30 segundos**, girando-o continuamente para cima e para baixo (Figura B). Pare quando a suspensão oral de Duvyzat estiver bem misturada e com aparência uniforme.

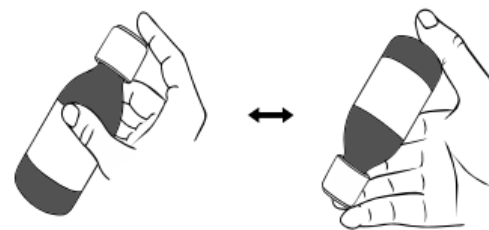


Figura B

Passo 3. Abra o frasco pressionando a tampa para baixo e girando-a para a esquerda (sentido anti-horário) (Figura C). Não jogue fora a tampa do frasco.



Figura C

Passo 4.

Somente para o primeiro uso: Insira firmemente a ponta da seringa dosadora fornecida na abertura do adaptador do frasco (Figura D).

Para os usos seguintes: Pegue a seringa dosadora fornecida, empurre o êmbolo até o fim (para remover o ar) e insira firmemente a ponta da seringa na abertura do adaptador do frasco (Figura D).

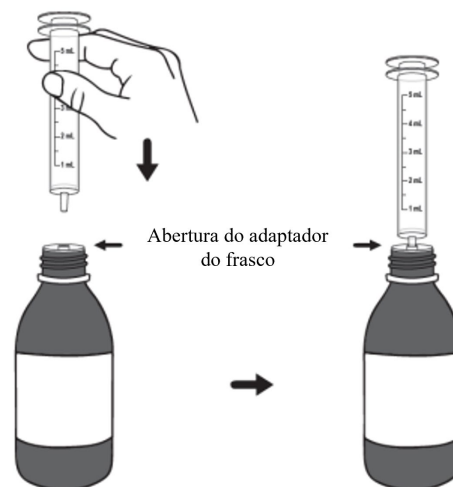


Figura D

Passo 5. Enquanto segura a seringa dosadora no lugar, vire o frasco de cabeça para baixo. Puxe lentamente o êmbolo para baixo para retirar uma pequena quantidade da suspensão. Em seguida, empurre o êmbolo totalmente para cima para remover quaisquer bolhas de ar (Figura E).

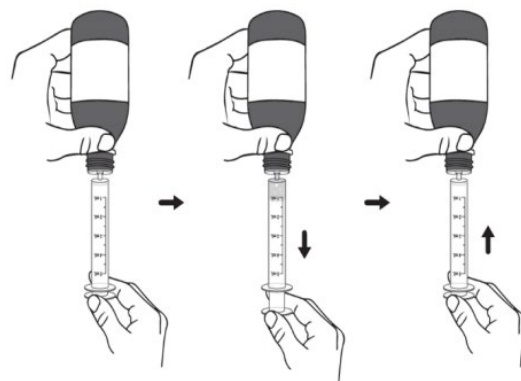


Figura E

Passo 6. Puxe lentamente o êmbolo para baixo até que a base do êmbolo esteja alinhada com as marcações na seringa para administração oral para a dose prescrita de Duvyzat (Figura F). Se a dose prescrita for superior a 5 mL, você precisará usar a mesma seringa para administração oral mais de uma vez.

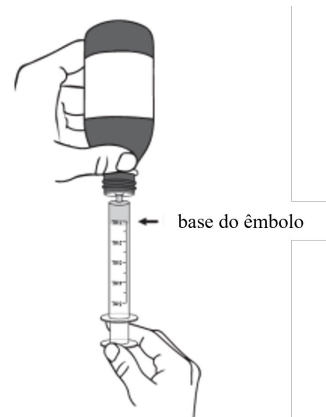


Figura F

Passo 7. Mantendo o êmbolo na mesma posição, vire o frasco para cima e coloque-o cuidadosamente sobre uma superfície plana. Remova a seringa dosadora girando-a ou puxando-a **suavemente** para fora da abertura do adaptador do frasco. **Não segure** a seringa dosadora pelo êmbolo, pois este pode sair. (Figura G)

Tome ou administre Duvyzat imediatamente após preencher a seringa dosadora. **Não guarde** a seringa dosadora preenchida.

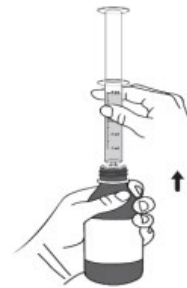


Figura G

Passo 8. Verifique a seringa dosadora está preenchida com o volume prescrito (mL) de Duvyzat (Figura H). A Figura G mostra um exemplo de uma dose de 5 mL. Sua dose pode ter um volume diferente.



Figura H

Passo 9. A criança ou o adulto deve estar sentado de forma ereta (reta) para a administração da dose de Duvyzat. Coloque a ponta da seringa dosadora contra a bochecha na parte interna da boca. Empurre lentamente o êmbolo até o fim, até que não haja mais medicamento na seringa.

Se a dose prescrita for superior a 5 mL, repita os

Passos 4 a 9 para administrar o restante da dose.	
Passo 10. Após o uso, recoloque a tampa do frasco e gire-a para a direita (sentido horário) para fechá-lo (Figura I).	 <p>Figura I</p>
Passo 11. Lave a seringa dosadora em água e deixe secar. Guarde a seringa dosadora com o respectivo frasco de Duvyzat. Guarde-a em local limpo e seco.	

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, os pacientes não devem tomar doses duplas ou extras.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do givinostate baseia-se num estudo de 18 meses, duplo-cego, controlado por placebo, num total de 179 pacientes com DMD ambulatorios com idade igual ou superior a 6 anos de idade em tratamento concomitante com esteroides (EPIDYS Study).

As doses no estudo EPIDYS foram baseadas no peso. Os pacientes foram excluídos do estudo se apresentassem as seguintes anormalidades na visita de triagem: contagem de plaquetas, glóbulos brancos ou hemoglobina menor que o limite inferior do normal, triglicéridos > 300 mg/dL (3,42 mmol/L) em jejum, ou tivessem um intervalo QT corrigido na linha de base, correção de Fridericia (QTcF) de > 450 ms (média de 3 leituras consecutivas com 5 minutos de intervalo) ou história de fatores de risco adicionais para torsades de pointes (por exemplo, insuficiência cardíaca, hipocalcemia ou história familiar de síndrome do QT longo). No geral, 2% dos pacientes interromperam o estudo devido a reações adversas.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em >5% dos pacientes tratados com Duvyzat com uma frequência ao menos 5% superior à do grupo placebo são apresentadas pela Classe de Sistemas de Órgãos, Termo Preferido e frequência MedDRA.

Os agrupamentos de frequências são definidos de acordo com a seguinte convenção: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), reação muito rara ($< 1/10\,000$) e frequência desconhecida (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações Adversas Relatadas em Pacientes Tratados com Duvyzat e Pelo Menos Frequência 2% Maior que o Placebo no estudo EPIDYS

Classe de Órgãos do Sistema	Muito comum	Comum
Infecções e infestações		Gastroenterite
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ^(a)	
Distúrbios do sistema nervoso		Vertigem

Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^(b) , /Vômitos, Dor abdominal ^(c)	Constipação
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Febre	Fadiga
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipertrigliceridemia ^(d)	Diminuição do apetite
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, Artralgia, Fraqueza muscular
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção
Investigações		Aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue (TSH)

^(a) A trombocitopenia inclui diminuição da contagem de plaquetas e trombocitopenia;

^(b) A diarreia inclui diarreia e fezes moles;

^(c) A dor abdominal inclui dor abdominal e dor abdominal superior;

^(d) A hipertrigliceridemia inclui hipertrigliceridemia e triglicerídeos sanguíneos aumentados;

^(e) O aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue inclui resultados anormais nos exames da função tireoide e o aumento do hormônio estimulante da tireoide no sangue.

Descrição de eventos adversos selecionados

Efeitos hematológicos (EPIDYS STUDY)

Duvyzat demonstrou reduzir a contagem de plaquetas, com a maior redução observada aproximadamente nos primeiros 3 meses de tratamento e a contagem de plaquetas permaneceu baixa durante todo o tratamento.

Trombocitopenia ocorreu em 32,2% dos pacientes tratados com Duvyzat e em nenhum paciente com placebo. Dessas reações, 86,8% foram relatadas como leves e 13,2% como moderadas.

Não houve eventos graves de sangramento relacionados à trombocitopenia.

A baixa contagem de plaquetas resultou em redução da dose de Duvyzat em 28% dos pacientes.

No estudo EPIDYS, após a redução da dose de givinostat, o tempo médio para que as contagens de plaquetas retornassem aos valores normais foi de aproximadamente 8 semanas.

Pacientes com contagens de plaquetas na linha de base abaixo do limite inferior do normal foram retirados dos estudos.

Diminuição da hemoglobina e dos neutrófilos também foram observados em pacientes tratados com givinostat em comparação com placebo.

Alterações nos triglicerídeos (Estudo EPIDYS)

Duvyzat demonstrou aumentar os níveis de triglicerídeos, com o maior aumento observado após aproximadamente 6 meses. Após a interrupção da dose de Duvyzat, os níveis de triglicerídeos retornam aos valores iniciais em aproximadamente 3 meses.

Triglicerídeos elevados (ou seja, níveis > 300 mg/dl) resultaram na descontinuação e levaram à modificação de dose em 2% e 8%, respectivamente, dos pacientes tratados com Duvyzat.

A hipertrigliceridemia ocorreu em 22,9% dos pacientes tratados com Duvyzat. Desses eventos, 70,4% foram relatados como leves, 25,9% como moderados e, em um caso (3,7%), como graves.

Distúrbios gastrointestinais (Estudo EPIDYS)

Distúrbios gastrointestinais, incluindo diarreia, vômito e dor abdominal, ocorreram em pacientes tratados com Duvyzat.

Diarreia foi relatada em 38% dos pacientes tratados com Duvyzat (com 1 caso grave relatado), em comparação com 18% dos pacientes com placebo. A diarreia geralmente ocorria nas primeiras semanas após o início do tratamento com Duvyzat.

O vômito ocorreu em 29% dos pacientes tratados com Duvyzat (com 2 casos graves relatados), em comparação com 13% dos pacientes com placebo. O vômito geralmente ocorria nos primeiros 2 meses de tratamento.

A dor abdominal ocorreu em 34% dos pacientes tratados com Duvyzat, em comparação com 23% dos

pacientes com placebo. Um caso de dor abdominal foi grave.

Descrição de outras anomalias laboratoriais (Estudo EPIDYS)

Reações adversas como hipotireoidismo e/ou ao aumento do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ocorreram em 5% dos pacientes tratados com Duvyzat em comparação com 2% dos pacientes que receberam placebo.

Além disso, eventos de hipotireoidismo (comuns) foram observados durante o tratamento de longo prazo. Os níveis sanguíneos de hormônio estimulante da tireoide geralmente estavam dentro de 2 vezes o limite superior do normal, sem ou com pequenas alterações nos hormônios da tireoide.

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

A experiência com doses superiores à dose terapêutica recomendada é limitada. Não há antídoto conhecido para Duvyzat.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7873.0002

Importado por:

Multicare Pharmaceuticals Ltda.
Rua 11, N. 50 Quadra 37 Lote 1/14 Galpão 02 – Jd. Santo Antônio
Goiânia/GO
CNPJ: 24.331.585/0001-90
SAC: 0800 942 0244

Produzido por:

Italfarmaco S.A.
Madri, Espanha

Uso sob prescrição.

Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/08/2026.





Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões	Apresentações
13/10/2026	xxxxxxxxxxxx	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2025	1229907/25-3	12248 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) – via de desenvolvimento completo	13/08/2026	Inclusão inicial de texto de bula.	VP/VPS	8,86 MG/ML SUS OR CT FR PLAS PET AMB X 140 ML + SER DOS