

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 8,86 mg de givinostatee (como cloridrato mono-hidratado).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml contém 4,4 mg de benzoato de sódio (E211).

Cada ml contém 400 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão homogénea branca a esbranquiçada ou ligeiramente rosada, quando misturada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com givinostatee deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

Posologia

As contagens basais de plaquetas e triglicéridos devem ser medidas e avaliadas antes do início do tratamento com givinostate. O givinostate não deve ser iniciado em doentes com uma contagem de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$. As contagens de plaquetas e triglicéridos devem ser monitorizadas, conforme recomendado, durante o tratamento para determinar se é necessário proceder a alterações na posologia (ver secção 4.4 e instruções de ajuste posológico abaixo).

Além disso, em doentes com uma doença cardíaca subjacente ou que estejam a tomar medicamentos concomitantes, que causam um prolongamento do intervalo QT, deve ser realizado um ECG ao iniciar o tratamento com givinostate, durante a utilização concomitante e como indicado clinicamente (ver secção 4.4).

A dose recomendada de givinostate baseia-se no peso corporal e deve ser administrada por via oral duas vezes ao dia (ver Tabela 1).

Tabela 1 – Posologia recomendada

Peso^(a)	Posologia	Volume da suspensão oral
De 15 kg a menos de 20 kg	22,2 mg duas vezes ao dia	2,5 ml duas vezes ao dia
De 20 kg a menos de 40 kg	31 mg duas vezes ao dia	3,5 ml duas vezes ao dia
De 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

^(a) Com base no peso corporal real

A decisão de continuar o tratamento dos doentes que perdem a mobilidade deve ser tomada pelo médico, com base numa avaliação global de benefício/risco.

Ajuste posológico em caso de trombocitopenia, diarreia ou hipertrigliceridemia

Deve ser aplicada uma redução da dose (ver Tabela 2) no doente com:

- Contagem de plaquetas < 150 x 10⁹/l, verificada por duas avaliações com o intervalo de uma semana,
ou
- Diarreia moderada ou grave (mais de 4 defecações por dia),
ou
- Triglicéridos em jejum > 300 mg/dl, verificados por duas avaliações com o intervalo de uma semana.

Com base na gravidade destas reações adversas, deve ser considerada a interrupção do tratamento antes da alteração posológica.

Tabela 2 - Alteração posológica devido a reações adversas

Peso^(a)	Primeira alteração posológica^(b)		Segunda alteração posológica^(c)	
	Posologia	Volume da suspensão oral	Posologia	Volume da suspensão oral
De 15 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
De 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
De 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

^(a) Com base no peso corporal real

^(b) Se a(s) reação(ões) adversa(s) persistir(em) após a primeira alteração posológica, avance para a segunda alteração posológica.

^(c) Se a(s) reação(ões) adversa(s) persistir(em) após a segunda alteração posológica, Duvyzat deve ser descontinuado.

Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar ou uma dose extra, se falharem uma dose.

População pediátrica

A eficácia e segurança de Duvyzat em crianças com menos de 6 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Antes da sua utilização, a suspensão tem de ser agitada durante, pelo menos, 30 segundos, virando o frasco a 180° graus aproximadamente 40 vezes, e a homogeneidade da suspensão deve ser verificada visualmente.

Uma agitação incorreta pode dar origem a uma sobredosagem ou subdosagem.

Duvyzat tem de ser tomado tal como se apresenta (ou seja, não pode ser diluído em/com água ou outros líquidos).

A suspensão deve ser administrada utilizando a seringa oral graduada fornecida para medir o volume adequado de suspensão correspondente à dose prescrita ao doente.

Duvyzat deve ser administrado com a ingestão de alimentos para mitigar o sabor amargo do givinostate.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hematológicos

O givinostate está associado a uma trombocitopenia relacionada com a dose e a outros sinais de mielossupressão, incluindo hemoglobina diminuída e neutropenia.

O efeito é mais proeminente na contagem de plaquetas (ver secção 4.8).

Deve ser realizado um hemograma completo antes de iniciar o tratamento com givinostate. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada atentamente durante o tratamento com givinostate, isto é, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento, no 3º mês e, depois, a cada 3 meses.

Em caso de trombocitopenia persistente, a dose de givinostate deve ser ajustada. O tratamento deve ser descontinuado se as alterações continuarem a ser persistentes (ver secção 4.2).

Em doentes com dose aumentada devido ao aumento de peso, a contagem de plaquetas deve ser monitorizada atentamente a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses após o aumento da dose.

Triglicéridos elevados

O givinostate está associado a triglicéridos séricos elevados.

Os níveis de triglicéridos devem ser medidos antes de iniciar o tratamento com givinostate.

Os triglicéridos devem ser monitorizados, pelo menos, no terceiro mês, no sexto mês e depois a cada 6 meses.

Em doentes com DMD com um aumento persistente nos níveis de triglicéridos em jejum (> 300 mg/dl), a dose de givinostate deve ser ajustada conforme indicado na secção 4.2.

O tratamento com givinostate deve ser descontinuado, se os triglicéridos permanecerem elevados apesar de uma intervenção alimentar adequada e de um ajuste posológico (ver secção 4.2).

Perturbações gastrointestinais

Em ensaios clínicos com givinostate na DMD, a diarreia e os vômitos foram reações adversas medicamentosas muito frequentes. (ver secção 4.8)

A diarreia e os vômitos ocorrem geralmente nas primeiras semanas do tratamento com givinostate.

Pode considerar-se a administração de antieméticos ou medicamentos antidiarreicos durante o tratamento com givinostate.

A reposição de líquidos e eletrólitos deve ser assegurada conforme necessário, para evitar a desidratação.

A dose de givinostate deve ser ajustada em caso de diarreia moderada ou grave (mais de 4 defecações por dia) (ver secção 4.2).

O tratamento deve ser descontinuado se as alterações continuarem a ser persistentes (ver secção 4.2).

Prolongamento do intervalo QTc

O givinostate pode causar prolongamento do intervalo QTc em doses 5 vezes maiores do que a dose recomendada.

O givinostate deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam um risco acrescido de arritmias ventriculares (incluindo *Torsades de Pointes*), doentes com síndrome de intervalo QT longo congénito, doença da artéria coronária, perturbações dos eletrólitos ou utilização concomitante de outros medicamentos conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT. Nestes doentes, devem ser feitos ECG ao iniciar o tratamento com Duvyzat, durante a utilização concomitante e como clinicamente indicado.

Em doentes com hipocaliemia, isto deve ser corrigido antes do início do tratamento com givinostate e monitorizado em caso de desidratação devido a diarreia.

Duvyzat deve ser suspenso, se o intervalo QTc for > 500 ms ou a alteração desde o valor inicial for > 60 ms.

Excipientes com efeito conhecido

Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém 400 mg de sorbitol em cada ml que é equivalente a 40 mg/kg.

Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

Este medicamento contém 4,4 mg de benzoato de sódio em cada ml que é equivalente a 0,44 mg/kg.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Recomenda-se precaução quando Duvyzat for prescrito com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT com conhecido ou possível risco de *Torsades de Pointes*, nomeadamente anestésicos (por exemplo, sevoflurano, propofol), antiarrítmicos de classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol), antieméticos (ondansetron), antibióticos (azitromicina, claritromicina, ciprofloxacina), antifúngicos (fluconazol), antipsicóticos (aripirazol, risperidona) e anti-histamínicos (por exemplo, famotidina). Esta lista é indicativa e não exaustiva.

O efeito da utilização concomitante de Duvyzat com medicamentos antitrombóticos na contagem de plaquetas é desconhecido.

Duvyzat deve ser utilizado com precaução em doentes que tomem medicação concomitante conhecida por aumentar os valores dos triglicéridos uma vez que pode aumentar o risco de hipertrigliceridemia.

Efeito de givinostate na farmacocinética de outros medicamentos

Foi demonstrada uma fraca inibição do CYP3A4, principalmente no intestino, num estudo de interação medicamentosa (EIM) em seres humanos. Recomenda-se precaução quando o givinostate é coadministrado com medicamentos que são substratos do CYP3A4 e possuem uma margem terapêutica estreita.

Não pode ser excluído o potencial para inibir a proteína de transporte intestinal P-gp. Os medicamentos conhecidos por serem um substrato da proteína de transporte P-gp e terem uma margem terapêutica estreita devem ser utilizados com precaução com givinostate.

Uma fraca inibição do transportador de absorção renal OCT2 foi observada *in vitro* e em ensaios clínicos com givinostate através de medições da creatinina. Os medicamentos conhecidos por serem um substrato do transportador OCT2 e terem uma margem terapêutica estreita devem ser usados com cautela com givinostate.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de givinostate em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de givinostate durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o givinostate ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. O givinostate não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados humanos sobre o efeito do givinostate na fertilidade. O givinostate demonstrou efeitos adversos nas glândulas acessórias em ratos machos. Contudo, a fertilidade dos animais não foi afetada (ver secção 5.3). A relevância para os seres humanos é desconhecida.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do givinostate sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Podem ocorrer tonturas e fadiga após a administração de givinostate (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Duvyzat baseia-se num estudo de fase 3, com dupla ocultação, controlado por placebo e a duração de 18 meses, realizado num total de 179 doentes com mobilidade diagnosticados com DMD, com 6 anos ou mais de idade, e com tratamento concomitante com esteroides, sendo que 118 receberam givinostate até 62 mg, duas vezes ao dia, e 61 receberam placebo (estudo EPIDYS).

Os acontecimentos mais frequentes que ocorreram no estudo controlado por placebo (com base em termos agregados, quando aplicável) foram diarreia (38,1%), dor abdominal (33,9%), trombocitopenia (32,2%), vômitos (28,8%) e hipertrigliceridemia (22,9%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência de MedDRA (ver Tabela 3). A tabela contém acontecimentos adversos notificados em doentes tratados com givinostate numa frequência superior a 2%, em comparação com os doentes tratados com placebo, no estudo EPIDYS.

As categorias de frequência estão definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3 – Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes tratados com givinostate numa frequência superior a 2% em comparação com doentes tratados com placebo no estudo EPIDYS

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ^(a)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipertrigliceridemia ^(b)	Apetite diminuído
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade
Doenças do sistema nervoso		Tonturas
Vasculopatias		Hematoma
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^(c) , vômitos, dor abdominal ^(d)	Obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema, erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, artralgia, fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico		Tirotropina no sangue aumentada ^(e)

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

^(b) A hipertrigliceridemia inclui hipertrigliceridemia e triglicéridos no sangue aumentados;

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

^(d) A dor abdominal inclui dor abdominal e dor no abdómen superior;

^(e) A tirotropina no sangue aumentada inclui teste da função da tireoide anormal e tirotropina no sangue aumentada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações hematológicas

Foi demonstrado que o givinostate reduz a contagem de plaquetas, sendo a maior redução observada após aproximadamente 88 dias, e a contagem de plaquetas permaneceu baixa durante o tratamento. Não ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves relacionados com trombocitopenia. Após a redução da dose de givinostate, as plaquetas regressam a valores normais em aproximadamente 3-4 semanas.

A trombocitopenia ocorreu em 32,2% dos doentes tratados com Duvyzat e em nenhum doente tratado com placebo. Destas reações, 86,8% foram notificadas como ligeiras e 13,2% como moderadas. A baixa contagem de plaquetas resultou na redução da dose de givinostate em 28% dos doentes. Os doentes com contagem de plaquetas basais abaixo do limite inferior da normalidade foram excluídos dos estudos.

Também foi observada hemoglobina diminuída e neutrófilos diminuídos em doentes tratados com givinostate, em comparação com o placebo.

Alterações nos triglicéridos

Foi demonstrado que o givinostate aumenta os níveis de triglicéridos, sendo o maior aumento observado após aproximadamente 221 dias. Após a interrupção da administração de givinostate, os níveis de triglicéridos regressam aos valores basais em aproximadamente 90 dias.

Níveis elevados de triglicéridos (isto é, níveis > 300 mg/dl) resultaram em descontinuação e alterações posológicas em 2% e 8%, respetivamente, dos doentes tratados com Duvyzat.

Ocorreu hipertrigliceridemia em 22,9% dos doentes tratados com Duvyzat. Destes acontecimentos, 70,4% foram notificados como ligeiros, 25,9% como moderados e um caso (3,7%) como grave.

Perturbações gastrointestinais

Ocorreram perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia, vômitos e dor abdominal em doentes tratados com givinostate.

Foi notificada diarreia em 38% dos doentes tratados com Duvyzat (com 1 caso grave notificado) em comparação com 18% dos doentes tratados com placebo. Ocorreu diarreia geralmente nas primeiras semanas do tratamento com Duvyzat.

Os vômitos ocorreram em 29% dos doentes tratados com Duvyzat (com 2 casos graves notificados) em comparação com 13% dos doentes que receberam placebo. Os vômitos ocorreram geralmente nos primeiros 2 meses do tratamento.

A dor abdominal ocorreu em 34% dos doentes tratados com Duvyzat em comparação com 23% dos doentes que receberam placebo. Um caso de dor abdominal foi grave.

Descrição de outras alterações laboratoriais

Ocorreram reações adversas de hipotireoidismo e/ou aumento da hormona estimulante da tiroide (TSH) em 5% dos doentes tratados com Duvyzat, em comparação com 2% dos doentes que receberam placebo.

Além disso, observaram-se casos de hipotireoidismo (frequentes) durante o tratamento prolongado.

Os níveis de tirotropina no sangue estavam geralmente 2 vezes dentro do limite superior do normal, sem alterações ou com alterações desprezáveis nas hormonas da tiroide.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Em caso de suspeita de sobredosagem, devem ser fornecidos cuidados médicos de apoio, incluindo monitorização cardíaca.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos para distúrbios do sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX14.

Mecanismo de ação

O givinostate é um inibidor da histona deacetilase (HDAC) de classe I e II que modula a atividade descontrolada da HDAC nos músculos distróficos, o que contribui para a patologia da distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Foi demonstrado que a inibição da HDAC pelo givinostate reduz os danos nas fibras musculares, a inflamação muscular crónica, a fibrose, a deposição de gordura e promove biogénese mitocondrial. O mecanismo de ação do givinostate é independente da mutação subjacente no gene da distrofina que causa a doença.

Fração de gordura muscular avaliada por espectroscopia por RM

A percentagem da fração de gordura presente no músculo vasto lateral (VLM) da coxa foi medida no estudo EPIDYS utilizando espectroscopia por ressonância magnética. Aos 18 meses, para os doentes com fração de gordura VLM inicial no intervalo de $> 5\%$ a $\leq 30\%$, um aumento médio de LS da fração de gordura VLM foi de 7,63% nos doentes tratados com Duvyzat em comparação com um aumento de 10,56% nos doentes que receberam placebo.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Duvyzat em doentes com DMD foram avaliadas no estudo EPIDYS. EPIDYS foi um estudo de fase 3, randomizado em 2:1, com dupla ocultação, controlado por placebo e com duração de 18 meses, realizado em 179 doentes com mobilidade, diagnosticados com DMD, com 6 anos ou mais de idade. Foi administrado givinostate ou placebo, além de uma dose estável de corticosteroides durante todo o estudo. Os doentes foram recrutados em 2 grupos:

- Grupo A (120 doentes): indivíduos com uma fração de gordura VLM inicial no intervalo de $> 5\%$ a $\leq 30\%$, conforme avaliado pela espectroscopia por RM.
- Grupo B (59 doentes): indivíduos com uma fração de gordura VLM inicial fora do intervalo acima mencionado (os outros critérios foram os mesmos).

Foi aplicado um regime de tratamento de dose com base no peso. Para começar, a dose inicial foi de 17,7 – 62 mg de givinostate oral, duas vezes ao dia, com uma dose reduzida de 11,8 – 41,4 mg duas vezes ao dia. O protocolo foi então alterado para reduzir a dose inicial, para os novos participantes, para 11,8 – 41,4 mg duas vezes ao dia, permitindo uma redução adicional da dose de 9,4 – 33,1 mg duas vezes ao dia.

O *endpoint* primário no Grupo A (população de análise primária pré-especificada) foi a mudança de tempo para subir 4 lanços de escadas (4SC) aos 18 meses.

O *endpoint* primário foi atingido, o givinostate reduziu significativamente ($p = 0,035$) o declínio no 4SC, em comparação com o placebo, com base na análise da escala logarítmica pré-especificada (Tabela 4). Quando os resultados foram analisados em escala não logarítmica, a média de 4SC aumentou em 1,25 segundos no grupo do givinostate *versus* 3,03 segundos no grupo do placebo (ver Tabela 4). Por conseguinte, o efeito do tratamento (alteração desde o início, givinostate menos placebo) foi de -1,78 segundos ($p = 0,037$).

Quadro 4 – Estudo EPIDYS: Tempo (segundos) para 4SC, alteração desde o início até aos 18 meses (Grupo A)

Tempo para 4SC	Givinostate[§] (N = 81)	Placebo[§] (N = 39)
Análise da escala logarítmica*		
Média GLS (escala logarítmica SE) (IC de 95%)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Razão média GLS (givinostate/placebo) (escala logarítmica SE) (IC de 95%) Valor-p	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Sem análise da escala logarítmica		
Média LS (IC de 95%)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Diferença nas médias LS (givinostate/placebo) (IC de 95%) Valor-p	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

*Foi realizada uma análise da escala logarítmica, uma vez que os dados não eram normalmente distribuídos.

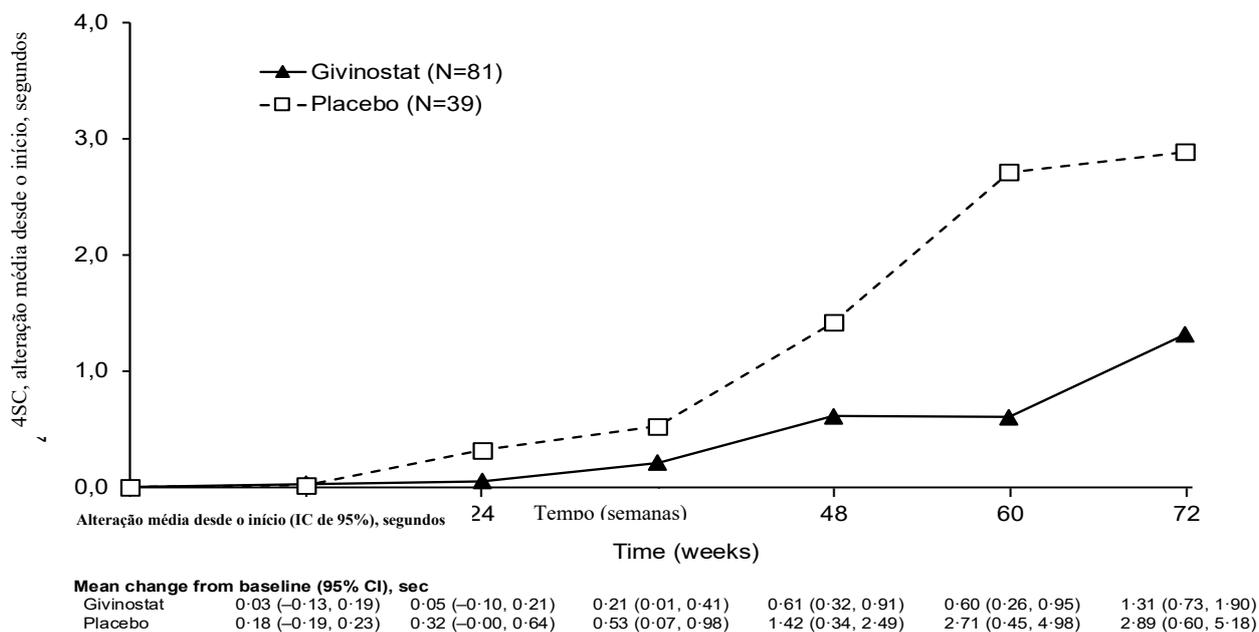
[§] Foi administrado givinostate ou placebo, além de uma dose estável de corticosteroides durante todo o estudo.

Nota: As médias LS, os IC e os valores-p são obtidos a partir de um modelo de análise de covariância (ANCOVA) sobre a mudança desde o início em 4SC no mês 18.

A alteração média GLS desde o início deve ser interpretada como uma alteração de taxa (EOS/início).

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

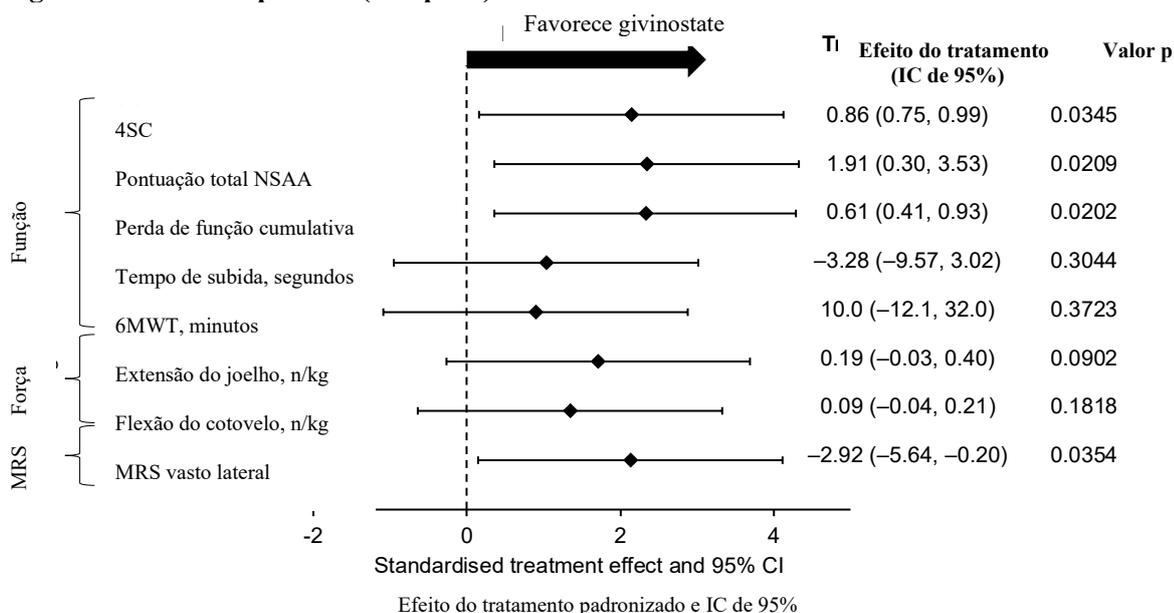
Figura 1 – Estudo 48: Mudança média observada em segundos para 4SC por tratamento ao longo do tempo (Grupo A)



* Foi administrado givinostate ou placebo, além de uma dose estável de corticosteroides durante todo o estudo.

Os principais *endpoints* de eficácia secundária no Grupo A foram a mudança desde o início até aos 18 meses na função física avaliada pela North Star Ambulatory Assessment (NSAA), o tempo de subida desde o chão (TTR); distância percorrida em 6 minutos (6MWT); força muscular avaliada pela extensão do joelho e flexão do cotovelo, medida por miometria manual (HHM); e fração de gordura do músculo vasto lateral através da técnica de espectroscopia por ressonância magnética (MRS). De modo geral, os resultados dos principais *endpoints* secundários que avaliam a função, força e morfologia muscular não atingiram significância estatística formal, com base na análise pré-especificada de Hochberg. No entanto, todos os resultados finais foram a favor do givinostate (Figura 2).

Figura 2 – Estudo EPIDYS: Principais endpoints de eficácia primários e secundários do givinostate versus placebo (Grupo A)[§]



[§] Foi administrado givinostate ou placebo, além de uma dose estável de corticosteroides durante todo o estudo.

A segurança a longo prazo, a tolerabilidade e a eficácia do givinostate são avaliadas num estudo aberto, prospetivo contínuo de extensão a longo prazo (OLE) chamado STUDY 51. Os doentes que completaram o ensaio de fase 2 do givinostate (STUDY 43) e os doentes que completaram os ensaios de fase 3 do givinostate (EPIDYS) foram inscritos no STUDY 51. Adicionalmente, 30 doentes *naïve* ao givinostate também foram incluídos na coorte do OLE. No total, foram inscritos 207 doentes do sexo masculino que receberam givinostate com um regime de dose baseado no peso e que variou entre 9,4 mg duas vezes ao dia e 62 mg duas vezes ao dia. Todos os doentes estavam a tomar uma dose estável de corticosteroides antes da inscrição e continuaram o tratamento corticosteroide durante o estudo.

O benefício/risco do givinostate, na ausência de um tratamento corticosteroide concomitante, em doentes com DMD não foi determinado.

O benefício/risco do givinostate em doentes que perdem a mobilidade não foi determinado.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Duvyzat em um ou mais subgrupos da população pediátrica em DMD.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O givinostate é bem absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas médias aumentam de forma proporcional à dose e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 2 - 3 horas após a administração. Uma refeição padrão com elevado teor de gordura resultou em algum aumento na exposição (cerca de 30% de aumento na área sob a curva de concentração plasmática-tempo [AUC] e cerca de 20% de aumento na concentração plasmática máxima [C_{max}]) e um atraso no tempo até à concentração máxima (T_{max}) de 2 a 3 horas. As concentrações em estado

estacionário são atingidas em 5 a 7 dias, após uma dose diária e uma dose duas vezes ao dia. Foi observada uma acumulação moderada inferior a 2 vezes, após administração duas vezes ao dia. Uma análise farmacocinética com base fisiológica, incluindo dados de voluntários saudáveis, previu uma biodisponibilidade oral em humanos $\geq 50\%$ após uma administração oral única num intervalo de dose de 44,3 a 177,2 mg.

Distribuição

O givinostate está aproximadamente 96% ligado às proteínas plasmáticas humanas e é ligeiramente dividido em glóbulos vermelhos (razão de sangue para plasma: 1,3).

Biotransformação

Estudos *in vitro* com preparações enzimáticas humanas juntamente com o metabolismo animal *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o givinostate é metabolizado extensivamente, formando vários metabolitos. O CYP450 e os UGT não estão envolvidos nas principais reações metabólicas. As enzimas que formam os metabolitos primários só foram parcialmente identificadas. Quatro metabolitos principais, que são inativos, foram caracterizados em seres humanos e espécies animais, embora com diferenças em valores quantitativos.

Eliminação

No plasma, o givinostate apresenta um perfil de eliminação bifásico com uma fase de eliminação terminal aparente média (semivida) de cerca de 6 horas. A eliminação do givinostate é provavelmente dependente do metabolismo, seguido de excreção renal e biliar. A excreção urinária de givinostate e dos principais metabolitos em humanos foi avaliada em voluntários saudáveis após doses únicas e repetidas de givinostate. A percentagem de givinostate inalterado recuperado na urina foi muito baixa após administração única e repetida duas vezes ao dia ($< 3\%$ da dose).

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do givinostate é linear, uma vez que a AUC_{∞} obtida após uma única administração é comparável com a da administração repetida uma vez por dia, com uma possível acumulação aparente mínima de substância ativa ao longo do tempo (intervalo de razões de acumulação encontrado de 1,0 a 1,7).

A linearidade foi testada após administração única de doses de 44,3 a 354,4 mg e administração múltipla de doses de 44,3 a 177,2 mg.

Peso

Com base nas análises farmacocinéticas da população, o peso resultou num efeito significativo na depuração do givinostate.

O efeito não é linear, ou seja, o efeito é maior com pesos mais baixos e menor com pesos de 30 kg e mais elevados. Por conseguinte, recomenda-se uma dose baseada no peso.

Características em grupos específicos

As análises farmacocinéticas da população demonstram que a idade ou a coadministração com corticosteroides não têm efeitos na farmacocinética do givinostate.

A farmacocinética do givinostate tem sido avaliada em doentes pediátricos do sexo masculino com DMD, a partir dos 6 anos de idade.

Compromisso hepático

O givinostate não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Aconselha-se precaução na administração e monitorização do medicamento nestes doentes.

Compromisso renal

O givinostate não foi estudado em doentes com compromisso renal. No entanto, não é expectável que o compromisso renal tenha impacto na exposição do givinostate, porque a excreção renal não é uma via significativa de eliminação do givinostate.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade oral de dose repetida em ratos e macacos, foi observada uma diminuição dependente da dose na contagem de glóbulos brancos com atrofia relacionada dos órgãos linfóides (timo, gânglios linfáticos e baço), na contagem de glóbulos vermelhos e plaquetas e na celularidade na medula óssea com o givinostate. Também foi observado um aumento das enzimas hepáticas. Nos macacos foi adicionalmente induzida uma hiperplasia do ducto biliar. Estas toxicidades foram geralmente reversíveis após a descontinuação do medicamento, mas desenvolveram-se em exposições menores ao givinostate em animais do que as atingidas com a dose humana máxima recomendada (MRHD).

Genotoxicidade e carcinogenicidade

O givinostate foi positivo para mutações *frameshift* com doses elevadas *in vitro* em bactérias (teste Ames), negativo em células de mamíferos (TK+/- em células de linfoma de murganhos) e negativo *in vivo* em ratos BigBlue transgênicos e no PIG-A.

Concluindo, o givinostate não representa um potencial genotóxico relevante *in vivo*.

Não estão atualmente disponíveis dados de estudos de carcinogenicidade com givinostate.

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

O givinostate causou reduções dependentes da dose no tamanho e no peso dos órgãos acessórios masculinos, já começando na dose mais baixa. Os animais com doses médias e altas apresentaram um aumento do intervalo pré-coital e quantidades mais baixas de cópulas, resultando provavelmente de distúrbios na formação de ejaculações. No entanto, os parâmetros do espermatozoides e o número de fêmeas prenhes não foram afetados.

Foram observados efeitos adversos maternos, com níveis de dose elevadas, nos estudos de toxicidade do desenvolvimento embriofetal e pré- e pós-natal. Os efeitos na gestação, desenvolvimento embriofetal e parâmetros da ninhada foram considerados secundários à toxicidade materna. No entanto, os efeitos no desenvolvimento embriofetal e nos parâmetros da ninhada já foram observados com níveis de dose médias no estudo de desenvolvimento embriofetal do rato e do coelho, bem como no grupo de doses baixas do estudo de desenvolvimento pré-/pós-natal. Não houve qualquer efeito adverso no comportamento das crias, no crescimento neurológico, na maturação sexual e na função reprodutiva.

De um modo geral foram observados efeitos na toxicidade reprodutiva em animais com exposições ao givinostate mais baixas do que as obtidas com a MRHD, exceto no estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos com uma margem de segurança de cerca de 10 em relação à exposição humana com a MRHD.

Toxicidade juvenil

Em ratos foram observados alguns efeitos nos parâmetros hematológicos e nos órgãos linfóides com níveis de dose elevados, que foram total ou parcialmente reversíveis. Estes efeitos foram observados com exposições ao givinostate menores em animais do que com a MRHD. Não foram observados efeitos relacionados com o tratamento no crescimento animal, na maturação sexual, no desempenho reprodutivo e no desenvolvimento neurocomportamental.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20 (E432)

Glicerol (E422)

Goma tragacanto (E413)

Benzoato de sódio (E211)

Aroma a pêssego: substâncias aromatizantes naturais, substâncias aromatizantes, propilenoglicol (E1520)

Aroma a nata: substâncias aromatizantes naturais, substâncias aromatizantes, propilenoglicol (E1520)

Sacarina sódica (E954)

Sorbitol líquido (E420)
Ácido tartárico (E334)
Hidróxido de sódio (E524)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira abertura: 60 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de tereftalato de polietileno âmbar contendo 140 ml de suspensão oral, fechado com um fecho resistente à abertura por crianças em polietileno de alta densidade com um adaptador de seringa em polietileno de baixa densidade.

Cada embalagem contém um frasco e uma seringa oral graduada de 5 ml.

A seringa de 5 ml é graduada de 1 a 5 ml com incrementos de 0,5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milão
Itália
Tel: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

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

EU/1/25/1930/001

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

Data da primeira autorização: 6 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Italfarmaco S.A.
San Rafael, 3
28108 Alcobendas
(Madrid) Espanha

ou

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milão
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação de lote.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

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

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:>

Descrição	Data limite
De modo a confirmar a eficácia e a segurança de givinostate no tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em doentes com 6 anos ou mais de idade, que são capazes de andar e estão sob tratamento com esteroides, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo em doentes com distrofia muscular de Duchenne, de acordo com um protocolo acordado.	31 de julho de 2033
De modo a confirmar a eficácia e a segurança a longo prazo de givinostate no tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em doentes com 6 anos ou mais de idade, que são capazes de andar e estão sob tratamento com esteroides, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados finais de um estudo não interventivo baseado em dados provenientes de centros e/ou registos de doentes, de acordo com um protocolo acordado.	Relatório final: dezembro de 2037

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensão oral
givinostate

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

Cada ml contém 8,86 mg de givinostate (como cloridrato mono-hidratado)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: benzoato de sódio (E211) e sorbitol (E420). Ver folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral

Frasco de 140 ml com uma seringa doseadora graduada de 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Agitar, virando o frasco para cima e para baixo aproximadamente 40 vezes, durante, pelo menos, 30 segundos, até o líquido ficar homogêneo.



Ler aqui o código QR para obter o folheto informativo ou visite www.duvyzat.eu

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

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

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

VAL:

Após a abertura, usar no prazo de 60 dias.

Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milão

Itália

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

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

EU/1/25/1930/001

13. NÚMERO DO LOTE

LOT:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Duvyzat

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensão oral
givinostate

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

Cada ml contém 8,86 mg de givinostate (como cloridrato mono-hidratado)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: benzoato de sódio (E211), e sorbitol (E420)
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral
140 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto antes de utilizar.
Agitar antes de utilizar.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:
Após a abertura, usar no prazo de 60 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milão
Itália
Tel: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

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

EU/1/25/1930/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensão oral givinostate

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Duvyzat e para que é utilizado

Duvyzat contém a substância ativa givinostate.

É utilizado para tratar a distrofia muscular de Duchenne (DMD) em doentes com 6 anos ou mais de idade, que são capazes de andar e estão sob tratamento com esteroides.

A DMD é causada por mutações no gene DMD. Estas alterações no gene comprometem a função das células musculares e levam à degradação progressiva dos músculos.

Ao bloquear a atividade das enzimas HDAC nas células musculares, Duvyzat previne a degradação dos músculos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Duvyzat

Não tome Duvyzat

- se você (ou a sua criança) tem alergia ao givinostate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Duvyzat.

Duvyzat reduz o número de células sanguíneas no seu sangue, sobretudo o número de plaquetas sanguíneas responsáveis pela coagulação do sangue (uma condição conhecida como trombocitopenia). O seu médico fará um controlo do seu sangue, em termos de níveis de plaquetas, antes do tratamento e regularmente durante todo o tratamento com Duvyzat.

O seu médico poderá reduzir a dose para aumentar a sua contagem de plaquetas ou interromper o tratamento com Duvyzat se a trombocitopenia persistir.

Informe o seu médico se notar alguma hemorragia inesperada.

Duvyzat pode estar associado ao aumento dos níveis de gorduras (triglicéridos) no seu sangue. O seu médico far-lhe-á análises ao sangue antes de iniciar Duvyzat e regularmente durante o tratamento para verificar os seus níveis de triglicéridos.

A dose de givinostate pode ser reduzida em caso de aumento persistente dos níveis de gorduras (triglicéridos) no seu sangue.

O seu médico pode parar o tratamento se os níveis de gorduras no seu sangue (triglicéridos) não diminuírem apesar das medidas dietéticas e reduções de dose.

Pode ter diarreia e vómitos, enquanto toma Duvyzat.

O seu médico pode ajustar a dose de Duvyzat, com base na gravidade da diarreia, ou parar o tratamento se a diarreia e o vómito não melhorarem.

O seu médico pode considerar a utilização de medicamentos para tratar vómitos, diarreia e evitar a perda excessiva de líquidos.

Doses elevadas de Duvyzat (5 vezes mais elevadas do que a dose recomendada) podem causar um batimento cardíaco irregular. O seu médico considerará se pode utilizar Duvyzat, quando houver um risco acrescido de batimento cardíaco anormal, níveis de minerais alterados no seu corpo ou utilização concomitante de outros medicamentos.

O seu médico pode verificar a sua função cardíaca ao iniciar Duvyzat, se tiver um problema cardíaco subjacente ou se tomar medicamentos que possam causar um batimento cardíaco irregular.

O seu médico pode considerar a paragem do tratamento com Duvyzat, se o seu batimento cardíaco for irregular.

Contacte o seu médico, que pode parar a terapêutica com Duvyzat, se alguma das condições acima ocorrerem.

Outros medicamentos e Duvyzat

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

Duvyzat pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis de alguns outros medicamentos ao aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue. Alguns destes medicamentos incluem:

- carbamazepina, fenitoína (um medicamento utilizado no tratamento da epilepsia),
- amitriptilina (um medicamento utilizado para tratar o humor abatido e a depressão),
- dígoxina (um medicamento utilizado para tratar a insuficiência cardíaca e ritmos cardíacos anormais),
- metformina (um medicamento para controlar a diabetes tipo II),
- amilorida (utilizada para tratar a tensão arterial elevada),
- antagonistas dos recetores de histamina tipo 2 (um medicamento utilizado para tratar úlceras duodenais e gástricas e a azia comum).

Recomenda-se precaução quando Duvyzat é administrado com medicamentos conhecidos por causar ritmo cardíaco anormal.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se engravidar enquanto estiver a tomar Duvyzat, consulte imediatamente o seu médico. A utilização de Duvyzat deve ser evitada enquanto estiver grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar tonturas ou cansaço. Se sentir tonturas ou cansaço depois de tomar este medicamento, não conduza nem utilize máquinas.

Duvyzat contém sorbitol, benzoato de sódio e sódio

Sorbitol:

Este medicamento contém 400 mg de sorbitol em cada ml.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

Benzoato de sódio:

Este medicamento contém 4,4 mg de benzoato de sódio em cada ml.

O benzoato de sódio pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Sódio:

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

3. Como tomar Duvyzat

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

Duvyzat deve ser tomado por via oral, utilizando uma seringa. Deve ser tomado duas vezes ao dia. A dose recomendada de Duvyzat depende do seu peso corporal, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 – Dose recomendada

Peso (kg)	Volume da suspensão oral de Duvyzat a tomar duas vezes ao dia
≥ 15 e < 20	2,5 ml
≥ 20 e < 40	3,5 ml
≥ 40 e < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Se a sua dose prescrita for superior a 5 ml por dose, pode utilizar a mesma seringa oral mais do que uma vez.

A sua dose pode ter de ser reduzida (ver Tabela 2) pelo seu médico, se aparecerem certos sintomas (ver “Advertências e precauções”):

- contagem de plaquetas diminuída;
- diarreia moderada ou grave (mais de 4 defecações por dia);
- níveis aumentados de gorduras no seu sangue.

Tabela 2 – Primeira redução da dose

Peso (kg)	Volume da suspensão oral de Duvyzat a tomar duas vezes por dia
≥ 15 e < 20	2,0 ml
≥ 20 e < 40	2,5 ml
≥ 40 e < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Se as alterações acima mencionadas não melhorarem, o seu médico pode reduzir ainda mais a sua dose (ver Tabela 3).

Tabela 3 – Segunda redução da dose

Peso (kg)	Volume da suspensão oral de Duvyzat a tomar duas vezes por dia
≥ 15 e < 20	1,5 ml
≥ 20 e < 40	2,0 ml
≥ 40 e < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Se estas alterações continuarem a persistir ou se sentir um batimento cardíaco irregular, o seu médico pode considerar a paragem do tratamento com Duvyzat.

Modo de administração

Duvyzat é administrado por via oral.

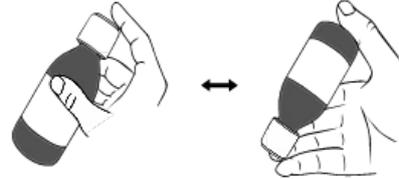
A suspensão oral tem de ser agitada manualmente aproximadamente 40 vezes durante, pelo menos, 30 segundos, virando continuamente o frasco para cima e para baixo, até a suspensão oral estar bem misturada e apresentar toda a mesma aparência.

A suspensão é doseada utilizando a seringa oral graduada.

Informações importantes sobre a toma de Duvyzat:

Peça ao seu médico ou farmacêutico para lhe mostrar como medir a sua dose prescrita.

- Tome Duvyzat conforme foi prescrito pelo seu médico (ver Tabelas 1, 2, 3);
- A dose recomendada de Duvyzat é tomada por via oral, 2 vezes ao dia;
- Tome Duvyzat tal como está (não deve ser diluído em ou com água ou outros líquidos);
- Tome Duvyzat com alimentos para reduzir o sabor amargo de givinostate;
- Tome sempre Duvyzat com a seringa oral (5 ml) fornecida com o medicamento.

<p>Apenas na primeira utilização do frasco: Retire o frasco de Duvyzat e a seringa oral de 5 ml da embalagem (ver Figura A).</p>	 <p>Figura A</p>
<p>Passo 1. Certifique-se de que o frasco está devidamente fechado e agite-o aproximadamente 40 vezes durante, pelo menos, 30 segundos, virando-o continuamente para cima e para baixo (ver Figura B). Pare quando a suspensão oral de Duvyzat estiver bem misturada e apresentar toda a mesma aparência.</p>	 <p>Figura B</p>

Passo 2. Abra o frasco, pressionando a cápsula de fecho do frasco e rodando-a para a esquerda (no sentido inverso ao dos ponteiros do relógio) (ver Figura C). Não deite fora a cápsula de fecho do frasco.

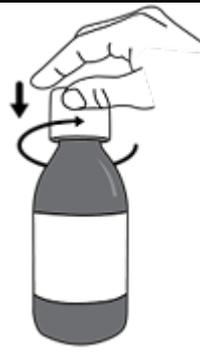


Figura C

Passo 3.
Apenas na primeira utilização do frasco: Pegue na seringa oral fornecida para ser utilizada e insira firmemente a ponta da seringa oral na abertura do adaptador do frasco (ver Figura D).
Para todas as outras utilizações: Pegue na seringa oral fornecida para ser utilizada, empurre o êmbolo completamente até ao fundo (para remover o ar) e insira firmemente a ponta da seringa oral na abertura do adaptador do frasco (ver Figura D).

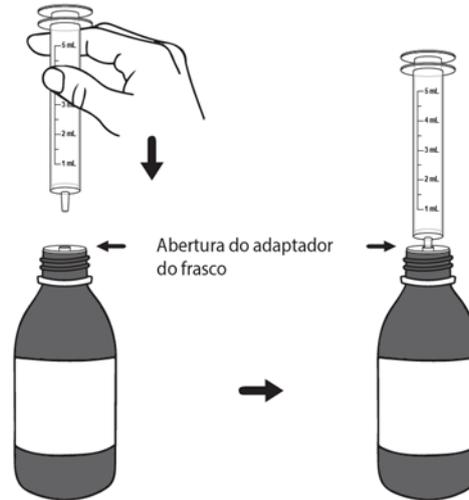


Figura D

Passo 4. Mantendo a seringa oral bem posicionada, inverta o frasco. Puxe lentamente o êmbolo para retirar uma pequena quantidade de suspensão. Em seguida, empurre o êmbolo completamente até ao fundo para remover quaisquer bolhas de ar (ver Figura E).

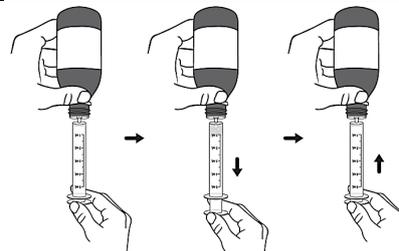


Figura E

Passo 5. Puxe lentamente o êmbolo até a parte inferior do êmbolo ficar alinhado com as marcações na seringa oral para a dose recomendada de Duvyzat (ver Figura F). Se a sua dose prescrita for superior a 5 ml, terá de utilizar a mesma seringa oral mais do que uma vez.

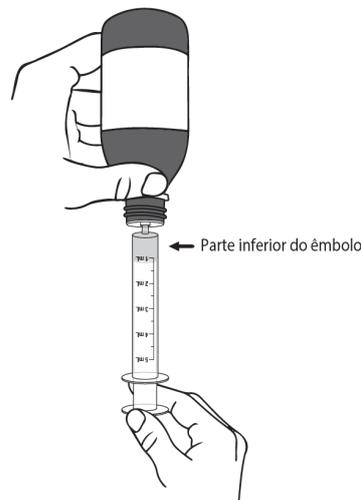
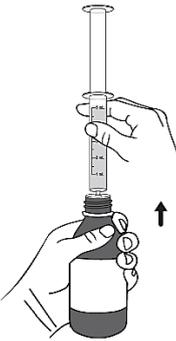


Figura F

<p>Passo 6. Mantendo o êmbolo na mesma posição, vire o frasco de modo a ficar na vertical e coloque-o cuidadosamente numa superfície plana. Retirar a seringa oral, rodando-a suavemente ou puxando-a para fora da abertura do adaptador do frasco. Não segure a seringa oral pelo êmbolo, porque o êmbolo pode sair (ver Figura G).</p> <p>Tome ou administre Duvyzat imediatamente depois de ter sido retirado para a seringa oral. Não conserve a seringa oral cheia.</p>	 <p>Figura G</p>
<p>Passo 7. Verifique se o volume prescrito (ml) de Duvyzat foi retirado para a seringa oral (ver Figura H).</p> <p>A Figura H mostra um exemplo de uma dose de 5 ml. A sua dose pode ser um volume diferente.</p>	 <p>Figura H</p>
<p>Passo 8. A criança ou adulto deve sentar-se na vertical para tomar uma dose de Duvyzat. Encoste a ponta da seringa oral à zona interior da bochecha. Empurre lentamente o êmbolo até ao fim de modo a que não reste mais medicamento na seringa oral.</p> <p>Se a dose recomendada for superior a 5 ml, repita os passos 3 a 8 para administrar o restante volume da dose.</p>	
<p>Passo 9. Após a utilização, volte a colocar a cápsula de fecho do frasco e rode-a para a direita (no sentido dos ponteiros do relógio) para fechar o frasco (ver Figura I).</p>	 <p>Figura I</p>
<p>Passo 10. Lave a seringa oral com água e deixe secar. Conserve a seringa oral num local limpo e seco.</p>	

Se tomar mais Duvyzat do que deveria

Contacte o seu médico ou um hospital, se tomar mais do que a dose prescrita de Duvyzat.

O seu médico decidirá que cuidados devem ser prestados. Isto pode incluir a verificação da sua função cardíaca.

Caso se tenha esquecido de tomar Duvyzat

É importante tomar a dose correta.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome a dose seguinte do modo habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

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

Se parar de tomar Duvyzat

Não pare de tomar Duvyzat sem falar com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Pode ter um ou mais dos seguintes efeitos indesejáveis, depois de tomar Duvyzat:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- dor de barriga (abdominal)
- diminuição na contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- diarreia
- níveis elevados de gorduras no sangue (hipertrigliceridemia)
- febre (pirexia)
- vômitos

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- ansiedade
- prisão de ventre
- apetite diminuído
- tonturas
- vermelhidão da pele (eritema)
- cansaço (fadiga)
- diarreia e vômitos (gastroenterite)
- acumulação de sangue sob a pele (hematoma)
- aumento dos níveis de hormona estimulante da tiroide (TSH) no sangue
- dor das articulações (artralgia)
- dor muscular (mialgia)
- fraqueza muscular
- erupção na pele

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Duvyzat

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a abertura, utilizar no prazo de 60 dias.

Elimine a restante suspensão oral de Duvyzat não utilizada, após 60 dias da primeira abertura do recipiente.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Duvyzat

A substância ativa é givinostate.

Cada ml de suspensão oral contém 8,86 mg de givinostate (como cloridrato mono-hidratado).

Os outros componentes são: polissorbato 20 (E432), glicerol (E422), goma tragacanto (E413), benzoato de sódio (E211), aroma a pêsego (substâncias aromatizantes naturais, substâncias aromatizantes, propilenoglicol E1520), aroma a nata (substâncias aromatizantes naturais, substâncias aromatizantes, propilenoglicol E1520), sacarina sódica (E954), sorbitol líquido (E420), ácido tartárico (E334), hidróxido de sódio (E524), água purificada.

Qual o aspeto de Duvyzat e conteúdo da embalagem

Duvyzat é uma suspensão oral branca a esbranquiçada ou ligeiramente rosada.

Embalagem de um frasco de 140 ml.

O frasco é acondicionado com uma seringa oral graduada de 5 ml. A seringa oral é graduada de 1 a 5 ml com incrementos de 0,5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milão

Itália

Fabricante

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Espanha

ou

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milão

Itália

Leia o código QR com um dispositivo móvel para obter o folheto informativo em diferentes idiomas.



Ou visite <https://www.duvyzat.eu>

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

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

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL E APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.

- **Similaridade**

O CHMP considera que Duvyzat não é similar aos medicamentos órfãos autorizados no âmbito do artigo 3.º do Regulamento (CE) N.º 847/2000 da Comissão, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.