

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duvyzat 8,86 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 8,86 mg гивиностат (*givinostat*) (като хидрохлорид монохидрат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки ml съдържа 4,4 mg натриев бензоат (E211).

Всеки ml съдържа 400 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия.

Бяла до почти бяла или бледорозова хомогенна суспензия при смесване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Duvyzat е показан за лечение на мускулна дистрофия тип Duchenne (МДД) при самостоятелно подвижни пациенти на възраст 6 и повече години и при съпътстващо лечение с кортикостероиди.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с гивиностат трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на мускулна дистрофия тип Duchenne.

Дозировка

Преди започване на лечението с гивиностат трябва да се определят и оценят изходните стойности на тромбоцитите и триглицеридите. Не трябва да се започва лечение с гивиностат при пациенти с брой на тромбоцитите под $150 \times 10^9/l$. Броят на тромбоцитите и триглицеридите трябва да се проследява, както се препоръчва, по време на лечението, за да се определи дали са необходими промени в дозата (вж. точка 4.4 и указания за корекция на дозата по-долу).

Освен това при пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване или приемащи съпътстващи лекарства, които причиняват удължаване на QT интервала, следва да се направи ЕКГ при започване на лечение с гивиностат, по време на съпътстващата употреба и както е клинично показано (вж. точка 4.4).

Препоръчителната доза гивиностат се основава на телесното тегло и трябва да се прилага перорално два пъти дневно (вж. Таблица 1).

Таблица 1 – Препоръчителна дозировка

Тегло ^(а)	Дозировка	Обем на пероралната суспензия
от 15 kg до по-малко от 20 kg	22,2 mg два пъти дневно	2,5 ml два пъти дневно
от 20 kg до по-малко от 40 kg	31 mg два пъти дневно	3,5 ml два пъти дневно
от 40 kg до по-малко от 60 kg	44,3 mg два пъти дневно	5 ml два пъти дневно
60 kg или повече	53,2 mg два пъти дневно	6 ml два пъти дневно

^(а) Въз основа на действителното телесно тегло

Решението за продължаване на лечението при пациенти, които вече не могат да се движат самостоятелно, трябва да се вземе по преценка на лекаря въз основа на цялостната оценка на ползата и риска.

Корекция на дозата при тромбоцитопения, диария или хипертриглицеридемия

Трябва да се приложи намаляване на дозата (вж. Таблица 2) при пациент с:

- Брой на тромбоцитите $< 150 \times 10^9/l$, потвърден чрез две изследвания с интервал от една седмица, или
- Умерена или тежка диария (повече от 4 изхождания на ден), или
- Триглицериди на гладно $> 300 \text{ mg/dl}$, потвърдени чрез две изследвания през една седмица.

Въз основа на тежестта на тези нежелани реакции трябва да се обмисли прекъсване на лечението преди промяна на дозировката.

Таблица 2 – Промени на дозировката при нежелани реакции

Тегло ^(а)	Първа промяна на дозировката ^(б)		Втора промяна на дозировката ^(б)	
	Дозировка	Обем на пероралната суспензия	Дозировка	Обем на пероралната суспензия
от 15 kg до по-малко от 20 kg	17,7 mg два пъти дневно	2 ml два пъти дневно	13,3 mg два пъти дневно	1,5 ml два пъти дневно
от 20 kg до по-малко от 40 kg	22,2 mg два пъти дневно	2,5 ml два пъти дневно	17,7 mg два пъти дневно	2 ml два пъти дневно
от 40 kg до по-малко от 60 kg	31 mg два пъти дневно	3,5 ml два пъти дневно	26,6 mg два пъти дневно	3 ml два пъти дневно
60 kg или повече	39,9 mg два пъти дневно	4,5 ml два пъти дневно	35,4 mg два пъти дневно	4 ml два пъти дневно

- (a) Въз основа на действителното телесно тегло
- (б) Ако нежеланите реакции продължават след първата промяна на дозировката, преминете към втората промяна на дозировката.
- (в) Ако нежеланите реакции продължават след втората промяна на дозировката, Duvyzat трябва да се преустанови.

Пациентите не трябва да приемат двойна или допълнителна доза, ако е пропусната доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Duvyzat при деца на възраст под 6 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Преди употреба суспензията трябва да се разклати най-малко 30 секунди чрез завъртане на бутилката на 180° около 40 пъти, като хомогенността на суспензията трябва да се провери визуално.

Неправилното разклащане може да доведе до предозиране или субдозиране.

Duvyzat трябва да се приема във вида, в който е (т.е. да не се разрежда във/с вода или други течности).

Суспензията трябва да се прилага с помощта на предоставената градуирана спринцовка за перорални форми, за да се измери подходящият обем суспензия, съответстващ на предписаната доза на пациента.

Duvyzat трябва да се прилага с прием на храна, за да се намали горчивият вкус на гивиностат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологични ефекти

Гивиностат се свързва с дозозависима тромбоцитопения и други признаци на миелосупресия, включително понижен хемоглобин и неутропения.

Ефектът е най-изразен при броя на тромбоцитите (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението с гивиностат трябва да се изследва пълна кръвна картина. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно по време на лечението с гивиностат, т.е. на всеки 2 седмици през първите 2 месеца от лечението, през месец 3 и на всеки 3 месеца след това.

В случай на персистираща тромбоцитопения дозата на гивиностат трябва да се коригира. Лечението трябва да се преустанови, ако отклоненията са все още персистиращи (вж. точка 4.2).

При пациенти, при които дозата е увеличена поради покачване на теглото, броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно на всеки 2 седмици през първите 2 месеца след увеличаването на дозата.

Повишени триглицериди

Гивиностат се свързва с повишаване на серумните триглицериди.

Нивата на триглицеридите трябва да бъдат измерени преди започване на лечение с гивиностат.

Триглицеридите трябва да се проследяват поне на третия месец, на шестия месец и след това на всеки 6 месеца.

При пациенти с МДД с персистиращо повишаване на нивата на триглицеридите на гладно ($> 300 \text{ mg/dl}$) дозата на гивиностат трябва да се коригира, както е посочено в точка 4.2.

Лечението с гивиностат трябва да се преустанови, ако триглицеридите останат повишени въпреки адекватната промяна в храненето и корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни нарушения

Диарията и повръщането са много чести нежелани лекарствени реакции в клиничните проучвания с гивиностат при МДД (вж. точка 4.8).

Диария и повръщане обикновено се появяват през първите няколко седмици от началото на лечението с гивиностат.

По време на лечението с гивиностат може да се обмисли употребата на антиеметици или антидиарични лекарства.

Трябва да се възстановят нивата на течностите и електролитният баланс при необходимост, за да се предотврати дехидратация.

Дозата на гивиностат трябва да се коригира в случай на умерена или тежка диария (повече от 4 изхождания на ден) (вж. точка 4.2).

Лечението трябва да се преустанови, ако отклоненията са все още персистиращи (вж. точка 4.2).

Удължаване на QTc интервала

Гивиностат може да причини удължаване на QTc интервала при дози 5 пъти по-високи от препоръчителната доза.

Гивиностат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с повишен риск от камерна аритмия (включително *torsades de pointes*), пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал, коронарна болест, електролитни нарушения или съпътстваща употреба на други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала. При тези пациенти трябва да се правят ЕКГ при започване на лечението с Duvyzat, по време на съпътстваща употреба и според клиничните показания.

При пациенти с хипокалиемия тя трябва да се коригира преди започване на лечението с гивиностат и да се проследява в случай на дехидратация поради диария.

Duvyzat трябва да се спре, ако QTc интервалът е $> 500 \text{ ms}$ или промяната от изходното ниво е $> 60 \text{ ms}$.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза. Този лекарствен продукт съдържа 400 mg сорбитол във всеки ml , които са еквивалентни на 40 mg/kg .

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Съдържанието на сорбитол в лекарствените продукти за перорално приложение може да повлияе на бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Този лекарствен продукт съдържа $4,4 \text{ mg}$ натриев бензоат във всеки ml , които са еквивалентни на $0,44 \text{ mg/kg}$.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се повишено внимание при предписване на Duvyzat с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, с установен или възможен риск да предизвикат *torsades de pointes*, например анестетици (напр. севофлуран, пропофол), антиаритмични средства клас III (напр. амиодарон, соталол), антиеметици (ондансетрон), антибиотици (азитромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин), антимиотици (флуконазол), антипсихотици (арипипразол, рисперидон) и антихистамини (напр. фамотидин). Този списък е примерен и не е изчерпателен.

Ефектът от съпътстващата употреба на Duvyzat с антитромботични лекарства върху броя на тромбоцитите не е известен.

Duvyzat трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства, за които е известно, че увеличават стойностите на триглицеридите, тъй като това може да увеличи риска от хипертриглицеридемия.

Влияние на гивиностат върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Слабо инхибиране на CYP3A4, главно в червата, е доказано в проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ при хора. Необходимо е повишено внимание, когато гивиностат се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесни терапевтични граници.

Потенциалът за инхибиране на чревния транспортен протеин P-gr не може да бъде изключен. Лекарствените продукти, за които е известно, че са субстрат на P-gr транспортера и имат тесни терапевтични граници, трябва да се използват с повишено внимание с гивиностат.

Слабо инхибиране на бъбречния ъптейк транспортер OCT2 е наблюдавано *in vitro* и в клинични проучвания с гивиностат чрез измерване на креатинина. Лекарствените продукти, за които е известно, че са субстрат на OCT2 транспортера и имат тесни терапевтични граници, трябва да се използват с повишено внимание с гивиностат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на гивиностат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на гивиностат по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали гивиностат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Гивиностат не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за влиянието на гивиностат върху фертилитета при хора. Гивиностат показва нежелани ефекти върху допълнителните жлези при мъжки плъхове, но фертилитетът на животните не е засегнат (вж. точка 5.3). Значението за човека не е известно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гивиностат е възможно да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

След приложение на гивиностат може да се появят замаяност и умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Duvyzat се основава на двойносляпо, плацебо-контролирано, 18-месечно проучване фаза 3 при общо 179 самостоятелно подвижни пациенти с МДД на възраст 6 или повече години на съпътстващо лечение със стероиди, от които 118 получават гивиностат до 62 mg два пъти дневно и 61 получават плацебо (проучване EPIDYS).

Най-честите събития, настъпили в плацебо-контролираното проучване (въз основа на обобщените данни, където е приложимо), са диария (38,1%), коремна болка (33,9%), тромбоцитопения (32,2%), повръщане (28,8%) и хипертриглицеридемия (22,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и честота по MedDRA (вж. Таблица 3). Таблицата съдържа нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с гивиностат, с честота по-голяма от 2%, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо, в проучването EPIDYS.

Групирането по честота се определя съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3 – Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, лекувани с гивиностат, с честота по-голяма от 2%, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо, в плацебо-контролираното проучване EPIDYS.

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации		Гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ^(а)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипертриглицеридемия ^(б)	Намален апетит
Психични нарушения		Тревожност
Нарушения на нервната система		Замаяност
Съдови нарушения		Хематом
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^(в) , повръщане, болки в корема ^(г)	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия, артралгия, мускулна слабост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Умора
Изследвания		Повишено ниво на тиреостимулиращия хормон в кръвта ^(д)

^(а) Тромбоцитопенията включва намален брой тромбоцити и тромбоцитопения;

^(б) Хипертриглицеридемията включва хипертриглицеридемия и повишени триглицериди в кръвта;

^(в) Диарията включва диария и меки изпражнения;

^(г) Болката в корема включва болка в корема и болка в горната част на корема;

^(д) Повишеното ниво на тиреостимулиращия хормон в кръвта включва анормален функционален тест на щитовидната жлеза и повишено ниво на тиреостимулиращия хормон в кръвта.

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологични изменения

Доказано е, че гивиностат намалява броя на тромбоцитите, като най-голямо намаление се наблюдава след приблизително 88 дни, а броят на тромбоцитите остава нисък по време на лечението. Не са наблюдавани сериозни кръвоизливи, свързани с тромбоцитопения. След намаляване на дозата на гивиностат тромбоцитите се връщат към нормалните си стойности за приблизително 3-4 седмици.

Тромбоцитопения се наблюдава при 32,2% от пациентите, лекувани с Duvyzat, и при нито един пациент на плацебо. От тези реакции 86,8% са съобщени като леки и 13,2% като умерени. Ниският брой на тромбоцитите е довел до намаляване на дозата на гивиностат при 28% от пациентите. Пациенти с изходен брой на тромбоцитите под долната граница на нормата са били изключени от проучванията.

При пациентите, лекувани с гивиностат, в сравнение с плацебо, са наблюдавани също така понижен хемоглобин и намален брой неутрофили.

Промени в триглицеридите

Установено е, че гивиностат повишава нивата на триглицеридите, като най-голямо увеличение се наблюдава след приблизително 221 дни. След прекъсване на приема на гивиностат нивата на триглицеридите се връщат към изходните стойности за приблизително 90 дни.

Високите стойности на триглицеридите (т.е. нива > 300 mg/dl) са довели до прекратяване на лечението и до промяна на дозата съответно при 2% и 8% от пациентите, лекувани с Duvyzat. Хипертриглицеридемия е възникнала при 22,9% от пациентите, лекувани с Duvyzat. От тези събития 70,4% са съобщени като леки, 25,9% като умерени и един случай (3,7%) е съобщен като тежък.

Стомашно-чревни смущения

При пациенти, лекувани с гивиностат, се наблюдават стомашно-чревни нарушения, включително диария, повръщане и коремна болка.

Диария се съобщава при 38% от пациентите, лекувани с Duvyzat (с 1 съобщен тежък случай), в сравнение с 18% от пациентите на плацебо. Диарията обикновено се появява през първите няколко седмици от започване на лечението с Duvyzat.

Повръщане се наблюдава при 29% от пациентите, лекувани с Duvyzat (с 2 съобщени тежки случая), в сравнение с 13% от пациентите на плацебо. Повръщането обикновено се появява през първите 2 месеца от лечението.

Коремна болка се наблюдава при 34% от пациентите, лекувани с Duvyzat, в сравнение с 23% от пациентите на плацебо. Един случай на коремна болка е бил сериозен.

Описание на други отклонения при лабораторни резултати

Нежелани реакции на хипотиреоидизъм и/или повишен тиреостимулиращ хормон (TSH) са наблюдавани при 5% от пациентите, лекувани с Duvyzat, в сравнение с 2% от пациентите, които са получавали плацебо.

Освен това, по време на дългосрочното лечение са наблюдавани реакции, свързани с хипотиреоидизъм (чести).

Нивата на тиреостимулиращия хормон в кръвта обикновено са в рамките на 2 пъти горната граница на нормата без никакви или незначителни промени в тиреоидните хормони.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на съмнение за предозиране трябва да се осигури поддържащо лечение, включително проследяване на сърдечната дейност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на заболявания на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX14.

Механизъм на действие

Гивиностат е инхибитор на хистон деацетилазата (HDAC) клас I и II, който модулира неконтролираната активност на HDAC в дистрофичните мускули, което допринася за патологията на мускулната дистрофия тип Duchenne (МДД).
Установено е, че инхибирането на HDAC с гивиностат намалява увреждането на мускулните влакна, хроничното мускулно възпаление, фиброзата, отлагането на мазнини и насърчава митохондриалната биогенеза.
Механизмът на действие на гивиностат няма отношение към основната мутация на дистрофиновия ген, причиняваща заболяването.

Фракция на мастната тъкан в мускулите, оценена чрез МР спектроскопия

Процентът на мастната фракция в мускулите *vastus lateralis* (VLM) на бедрото е измерен в проучването EPIDYS с помощта на магнитно-резонансна спектроскопия. На 18-ия месец при пациентите с изходна мастна фракция във VLM в диапазона от $> 5\%$ до $\leq 30\%$, средното LS увеличение на мастната фракция във VLM е 7,63% при пациентите, лекувани с Duvyzat, в сравнение с 10,56% увеличение при пациентите, получавали плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Duvyzat при пациенти с МДД са оценени в проучването EPIDYS. EPIDYS е 18-месечно, рандомизирано в съотношение 2:1, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 на 179 самостоятелно подвижни пациенти с МДД на възраст 6 или повече години. Гивиностат или плацебо са прилагани в допълнение към установена доза кортикостероиди по време на проучването. Пациентите са разделени в 2 групи:

- Група А (120 пациенти): участници с изходна стойност на мастната фракция във VL в диапазона $> 5\%$ и $\leq 30\%$ съгласно оценката от MRS.
- Група В (59 пациенти): участници с изходна стойност на мастната фракция във VL извън горепосочения диапазон (другите критерии са същите).

Приложена е схема на лечение с доза, базирана на теглото. Началната доза първоначално е 17,7–62 mg перорален гивиностат два пъти дневно, с намалена доза 11,8–41,4 mg два пъти дневно. След това протоколът е изменен, за да се намали началната доза за новите участници на 11,8–41,4 mg два пъти дневно, което позволява допълнително намаляване на дозата на 9,4–33,1 mg два пъти дневно.

Първичната крайна точка в група А (предварително определена популация за първичен анализ) е промяната на времето за изкачване на 4 стъпала (4 stairs climb, 4SC) на 18-тия месец.

Първичната крайна точка е постигната, гивиностат значително ($p=0,035$) намалява времето при 4SC в сравнение с плацебо въз основа на предварително определен анализ на логаритмичната скала (Таблица 4). Когато резултатите са анализирани в нелогаритмична скала, средната 4SC се е увеличила с 1,25 секунди в групата на гивиностат спрямо 3,03 секунди в групата на плацебо

(вж. Таблица 4). Следователно ефектът от лечението (промяна от изходното ниво, гивиностат минус плацебо) е -1,78 секунди (p=0,037).

Таблица 4 – Проучване EPIDYS: Време (секунди) за 4SC, промяна от изходното ниво към 18-тия месец (група А)

Време за 4SC	Гивиностат [§] (N = 81)	Плацебо [§] (N = 39)
Анализ с логаритмична скала*		
Средна стойност от GLS (логаритмична скала SE) (95% CI)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
Средно съотношение от GLS (гивиностат/плацебо) (логаритмична скала SE) (95% CI) p-стойност	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Анализ без логаритмична скала		
LS средно (95% CI)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)
Разлика в средните стойности на LS (гивиностат-плацебо) (95% CI) p-стойност	-1,78 (-3,462, -0,106) 0,0374	

*Извършен е анализ с логаритмична скала, тъй като данните не са с нормално разпределение.

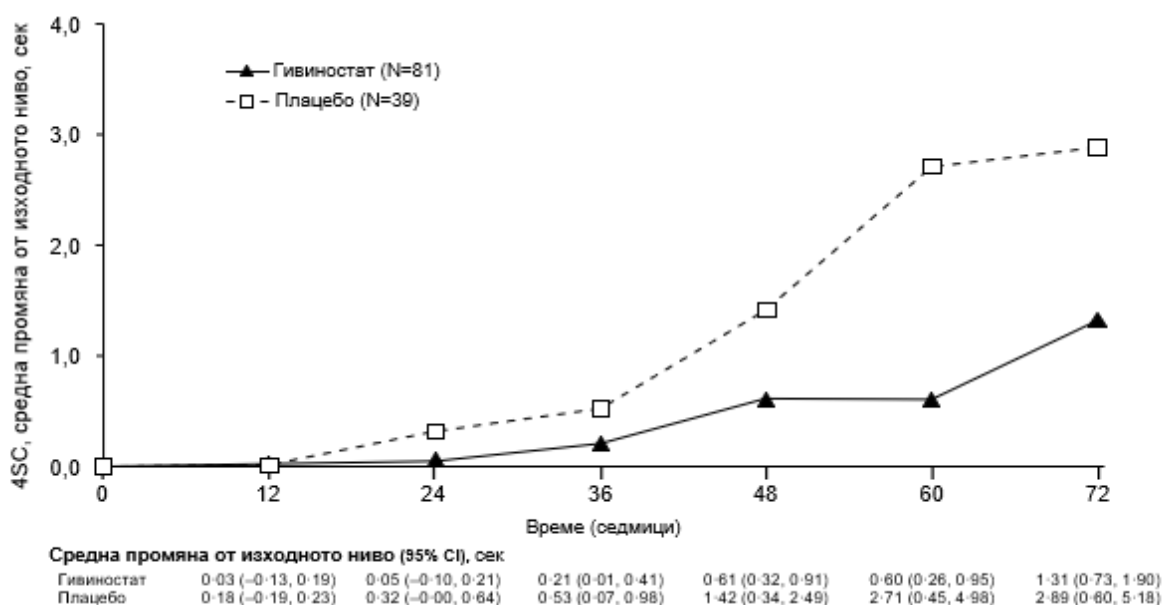
§ Гивиностат или плацебо са прилагани в допълнение към установена доза кортикостероиди по време на проучването.

Забележка: Средните стойности по метода на най-малките квадрати (LS Means), CI и p-стойностите се получават от модел на ковариационен анализ (ANCOVA) при промяна от изходното ниво в 4SC на 18-тия месец.

Средната промяна от GLS от изходното ниво трябва да се тълкува като промяна на съотношението (EOS/изходно ниво).

Фигура 1 описва наблюдаваното средно време за 4SC през 72-те седмици на лечение в двете групи.

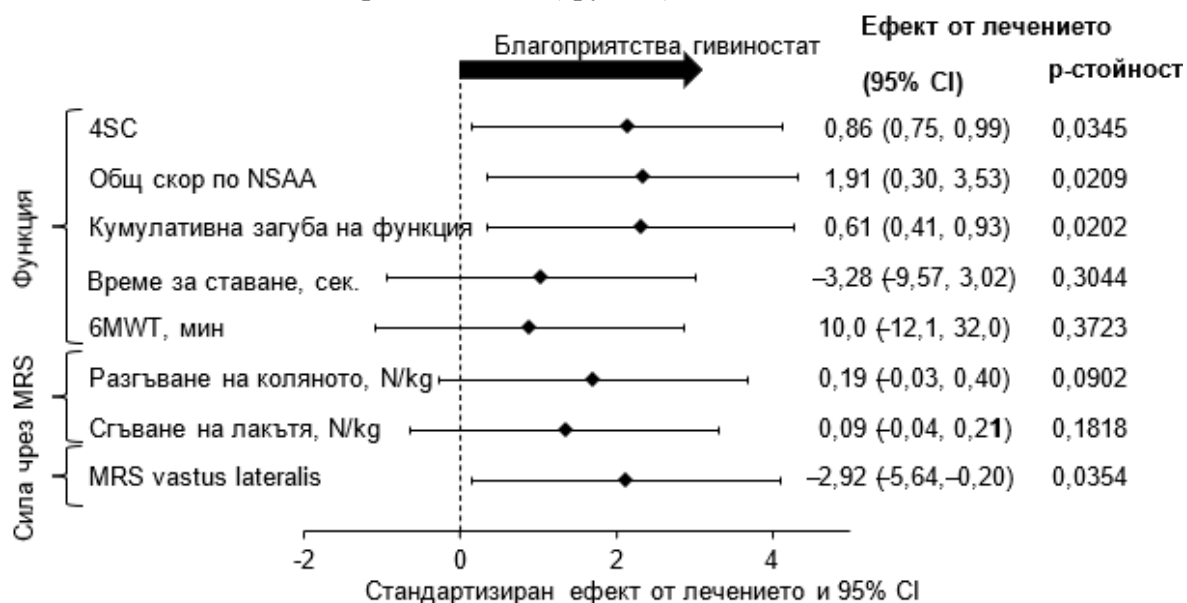
Фигура 1 – Проучване 48: Наблюдавана средна промяна в секунди за 4SC според лечението във времето (група А)



*Гивиностат или плацебо са прилагани в допълнение към установена доза кортикостероиди по време на проучването.

Основните вторични крайни точки за ефикасност в група А са промяната от изходното ниво до месец 18 във физическата функция, оценена чрез скалата North Star Ambulatory Assessment, (NSAA), времето за изправяне от пода (time to rise, TTR); 6-минутен тест за ходене (6MWT); мускулната сила, оценена чрез разгъване на коляното и сгъване в лакътя, измерена чрез ръчна миометрия (hand-held myometry, ННМ); и мастната фракция на мускулите *vastus lateralis*, оценена чрез техниката на магнитно-резонансната спектроскопия (MRS). Като цяло резултатите от основните вторични крайни точки за оценка на функцията, силата и мускулната морфология не достигат официална статистическа значимост въз основа на предварително определения анализ на Hochberg, но всички резултати са в полза на гивиностат (Фигура 2).

Фигура 2 – Проучване EPIDYS: Първична и основни вторични крайни точки за ефикасност на гивиностат спрямо плацебо (група А)[§]



[§] Гивиностат или плацебо са прилагани в допълнение към установена доза кортикостероиди по време на проучването.

Дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност на гивиностат се оценяват в текущо, проспективно, открито дългосрочно продължение на проучването (open label extension, OLE), наречено STUDY 51. Пациентите, които са завършили проучването фаза 2 на гивиностат (STUDY 43), и пациентите, които са завършили проучванията фаза 3 на гивиностат (EPIDYS), са включени в STUDY 51. Освен това 30 нелекувани с гивиностат пациенти също са включени в кохортата на OLE. Общо 207 пациенти от мъжки пол са включени и получават гивиностат при схема на лечение с доза, базирана на теглото, която варира от 9,4 mg два пъти дневно до 62 mg два пъти дневно. Всички пациенти са били на установена доза кортикостероиди преди да се включат и са продължили лечението с кортикостероиди по време на проучването.

Съотношението полза/риск на гивиностат при отсъствие на съпътстващо лечение с кортикостероиди при пациенти с МДД не е определено.

Съотношението полза/риск при прилагането на гивиностат при пациенти, които не могат да се движат самостоятелно, не е определено.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Duvyzat в една или повече подгрупи на педиатричната популация при МДД.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Гивиностат се абсорбира добре след перорално приложение. Средните плазмени концентрации се увеличават пропорционално на дозата, а максималните плазмени концентрации се постигат

около 2-3 часа след приложението. Стандартното хранене с високо съдържание на мазнини води до известно увеличаване на експозицията (около 30% увеличение на площта под кривата плазмена концентрация-време [AUC] и около 20% увеличение на максималната плазмена концентрация [C_{max}]) и забавяне на времето за достигане на максимална концентрация (T_{max}) от 2 до 3 часа. Концентрации в стационарно състояние се постигат в рамките на 5 до 7 дни след прилагане както веднъж дневно, така и два пъти дневно. След двукратно дневно приложение се наблюдава умерено кумулиране по-малко от 2 пъти.

Физиологично базиран фармакокинетичен анализ, включително данни от здрави доброволци, предвижда бионаличност след перорално приложение при хора $\geq 50\%$ след еднократно перорално приложение в дозовия диапазон от 44,3 до 177,2 mg.

Разпределение

Гивиностат се свързва приблизително 96% с човешките плазмени протеини и е разпределен в малка степен в червените кръвни клетки (съотношение кръв/плазма = 1,3).

Биотрансформация

In vitro проучвания с човешки ензимни вещества, заедно с метаболизъм при животни *in vitro* и *in vivo*, показват, че гивиностат се метаболизира екстензивно, образувайки няколко метаболита. CYP450 и UGT не участват в основните метаболитни реакции. Ензимите, образувачи основните метаболити, са идентифицирани само частично. Четири основни метаболита, които са неактивни, са охарактеризирани при хора и животински видове, макар и с разлики в количествата.

Елиминиране

В плазмата гивиностат показва двуфазен профил на елиминиране, със средна привидна терминална фаза на елиминиране (полуживот) от около 6 часа. Елиминирането на гивиностат вероятно зависи от метаболизма, последвано от бъбречната и билиарната екскреция.

Екскрецията с урината на гивиностат и основните метаболити при хора е оценена при здрави доброволци след еднократни и многократни дози гивиностат. Процентът на непроменения гивиностат, открит в урината, е много нисък както след еднократно, така и след двукратно дневно приложение (< 3% от дозата).

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на гивиностат е линейна, тъй като AUC_{∞} , получена след еднократно приложение, е сравнима с тази при многократно приложение веднъж дневно, с възможно минимално привидно кумулиране на активното вещество с течение на времето (диапазон на установените индекси на кумулиране 1,0–1,7).

Изследвана е линейността след еднократно приложение на дози от 44,3 до 354,4 mg и многократно приложение на дози от 44,3 до 177,2 mg.

Тегло

Въз основа на популационните фармакокинетични анализи, теглото води до значително повлияване на клирънса на гивиностат.

Ефектът не е линеен, т.е. ефектът е по-голям при по-малко тегло и по-малък при тегло 30 kg и повече. Поради това се препоръчва доза, базирана на теглото.

Характеристики в конкретни групи

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта или едновременното приложение с кортикостероиди няма ефект върху фармакокинетиката на гивиностат.

Фармакокинетиката на гивиностат е оценена при педиатрични пациенти с МДД от мъжки пол на възраст над 6 години.

Чернодробно увреждане

Гивиностат не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при прилагането и мониторирането на продукта при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Гивиностат не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Не се очаква обаче бъбречното увреждане да повлияе на експозицията на гивиностат, тъй като бъбречната екскреция не е значим път на елиминиране на гивиностат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане на гивиностат при плъхове и маймуни е наблюдавано зависимо от дозата намаляване на броя на белите кръвни клетки със свързана с това атрофия на лимфоидните органи (тимус, лимфни възли и далак), на броя на червените кръвни клетки и тромбоцитите, както и на клетките в костния мозък. Наблюдава се също повишаване на чернодробните ензими. При маймуни допълнително е предизвикана хиперплазия на жлъчните пътища. Тези токсични ефекти като цяло са обратими при спиране на лекарството, но се развиват при по-ниски експозиции на гивиностат при животни от постигнатите при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD).

Генотоксичност и канцерогенност

Гивиностат е положителен за фреймшифт мутации при високи дози *in vitro* в бактерии (тест на Ames), отрицателен в клетки на бозайници (ТК+/- в клетки на миши лимфом) и отрицателен *in vivo* в трансгенни плъхове BigBlue и в locus Pig-a.

В заключение, гивиностат няма значим генотоксичен потенциал *in vivo*.

Понастоящем липсват данни от изследвания за канцерогенност с гивиностат.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Гивиностат предизвиква дозозависимо намаляване на размера и теглото на мъжките допълнителни органи още от най-ниската доза. Животните, третирани със средна и висока доза, са показали увеличение на интервала преди копулацията и по-малки количества копулационни тапи, които вероятно са резултат от смущение при образуването на еякулат. Параметрите на спермата и броят на бременните женски обаче не са засегнати.

При високи дозови нива при ембрио-феталните и пре- и постнаталните проучвания за токсичност за развитието се наблюдават неблагоприятни ефекти върху майката. Ефектите върху гестацията, ембрио-феталното развитие и параметрите на котилото се считат за вторични спрямо майчината токсичност. Ефекти върху ембрио-феталното развитие и параметрите на котилото обаче вече са наблюдавани при средни дозови нива в проучването на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци, както и в групата на ниски дози в проучването на пре-/постнаталното развитие. Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху поведението на потомството, неврологичния растеж, половото съзряване и репродуктивната функция. Като цяло, ефекти върху репродуктивната токсичност са наблюдавани при по-ниски експозиции на гивиностат при животни, отколкото при MRHD, с изключение на проучването

на ембрио-феталното развитие при зайци с граница на безопасността от около 10 спрямо експозицията при хора при MRHD.

Ювенилна токсичност

При плъхове са наблюдавани някои ефекти върху хематологичните параметри и лимфоидните органи при високите дозови нива, които са напълно или частично обратими. Тези ефекти са наблюдавани при по-ниски експозиции на гивиносат при животни от постигнатите при MRHD. Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти върху растежа на животните, половото съзряване, репродуктивните функции и невроповеденческото развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20 (E432)

Глицерол (E422)

Гума трагакант (E413)

Натриев бензоат (E211)

Аромат на праскова: натурални овкусители, овкусители, пропиленгликол (E1520)

Аромат на сметана: натурални овкусители, овкусители, пропиленгликол (E1520)

Захарин натрий (E954)

Течен сорбитол (E420)

Винена киселина (E334)

Натриев хидроксид (E524)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

След първоначално отваряне: 60 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен терефталат с тъмен цвят, съдържаща 140 ml перорална суспензия, затворена със защитена от деца капачка от полиетилен с висока плътност, с адаптер за спринцовка от полиетилен с ниска плътност.

Всяка опаковка съдържа една бутилка и една градуирана спринцовка за перорални форми от 10 ml.

Спринцовката от 10 ml е градуирана от 1 до 10 ml на стъпки от 0,5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Италия
Тел.: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1930/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 6 юни 2025 г.
Дата на последно подновяване: 21 май 2026 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

или

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на гивиноста при лечението на мускулна дистрофия тип Duchenne при самостоятелно подвижни пациенти на възраст 6 и повече години и при съпътстващо лечение с кортикостероиди, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при самостоятелно подвижни пациенти с мускулна дистрофия тип Duchenne съгласно съгласуван протокол.	31 юли 2033 г.
За да се потвърди дългосрочната ефикасност и безопасност на гивиноста при лечението на мускулна дистрофия тип Duchenne при самостоятелно подвижни пациенти на възраст 6 и повече години и при съпътстващо лечение с кортикостероиди, ПРУ трябва да проведе и представи окончателните резултати от неинтервенционално проучване въз основа на данни от центрове и/или регистри на пациенти съгласно съгласуван протокол.	Окончателен доклад: декември 2037 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Duvyzat 8,86 mg/ml перорална суспензия
гивиностат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 8,86 mg гивиностат (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев бензоат (E211) и сорбитол (E420). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия.
Бутилка от 140 ml с градуирана спринцовка за дозиране от 10 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

Разклатете, като завъртите бутилката нагоре и надолу около 40 пъти, за поне 30 секунди, докато течността стане хомогенна.



Сканирайте тук за листовката или посетете www.duvyzat.eu.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне използвайте в рамките на 60 дни.
Дата на първо отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Италия
Тел.: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1930/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Duvyzat

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Duvyzat 8,86 mg/ml перорална суспензия
гивиностат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 8,86 mg гивиностат (като хидрохлорид монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев бензоат (E211) и сорбитол (E420).
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
140 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Да се разклати преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне използвайте в рамките на 60 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Италия
Тел.: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1930/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Duvyzat 8,86 mg/ml перорална суспензия

гивиностат (givinostat)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Duvyzat и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duvyzat
3. Как да приемате Duvyzat
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Duvyzat
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Duvyzat и за какво се използва

Duvyzat съдържа активното вещество гивиностат.

Използва се за лечение на мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД) при пациенти на възраст 6 и повече години, които могат да ходят и са на лечение с кортикостероиди.

МДД се причинява от мутации в гена DMD. Тези промени в гена нарушават функцията на мускулните клетки и водят до прогресивна деградация на мускулите.

Като блокира активността на ензимите хистон деацетилаза в мускулните клетки, Duvyzat предотвратява мускулната деградация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Duvyzat

Не приемайте Duvyzat

- Ако Вие (или Вашето дете) сте алергични към гивиностат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Duvyzat.

Duvyzat намалява броя на кръвни клетки в кръвта Ви, най-вече броя на тромбоцитите, отговорни за съсирването на кръвта (състояние, известно като тромбоцитопения).

Вашият лекар ще провери нивата на тромбоцитите в кръвта Ви преди лечението и редовно по време на целия курс на лечение с Duvyzat.

Вашият лекар може да намали дозата Ви, за да се увеличи броя на тромбоцитите, или да спре лечението с Duvyzat, ако тромбоцитопенията продължава.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите неочаквано кървене.

Duvyzat може да бъде свързан с повишени нива на мазнини (триглицериди) в кръвта Ви. Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, преди да започнете лечението с Duvyzat, и редовно по време на лечението, за да проверява нивата на триглицеридите.

Дозата на гивиностат може да бъде намалена в случай на постоянно повишаване на нивата на мазнините (триглицеридите) в кръвта Ви.

Вашият лекар може да спре лечението, ако нивата на мазнините в кръвта Ви (триглицеридите) не се понижават въпреки промяната в храненето и намаляването на дозата.

Възможно е да получите диария и повръщане, докато приемате Duvyzat.

Вашият лекар може да коригира дозата на Duvyzat въз основа на тежестта на диарията или да спре лечението, ако диарията и повръщането не се подобрят.

Вашият лекар може да обмисли използването на лекарства за лечение на повръщането, диарията и за избягване на прекомерната загуба на течности.

Високите дози Duvyzat (5 пъти по-високи от препоръчителната доза) могат да причинят неравномерен сърдечен ритъм. Вашият лекар ще прецени дали можете да използвате Duvyzat, когато има повишен риск от отклонения в сърдечния ритъм, отклонения в нивата на минералите в организма Ви или съпътстваща употреба на други лекарства.

Вашият лекар може да провери сърдечната Ви дейност при започване на лечението с Duvyzat, ако имате съпътстващ сърдечен проблем или ако използвате лекарства, които могат да причинят неравномерен сърдечен ритъм.

Вашият лекар може да обмисли спиране на лечението с Duvyzat, ако се установи, че сърдечният Ви ритъм е неравномерен.

Свържете се с Вашия лекар, който може да спре лечението Ви с Duvyzat, ако се появи някое от горепосочените състояния.

Други лекарства и Duvyzat

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Duvyzat може да увеличи риска от нежелани реакции на някои други лекарства, като увеличи количеството на тези лекарства в кръвта. Някои от тези лекарства включват:

- карбамазепин, фенитоин (лекарство, използвано за лечение на епилепсия),
- амитриптилин (лекарство, използвано за лечение на понижено настроение и депресия),
- дигоксин (лекарство, използвано за лечение на сърдечна недостатъчност и нарушен сърдечен ритъм),
- метформин (лекарство за контрол на диабет тип II),
- амилорид (лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане),
- хистамин тип 2 рецепторни антагонисти (лекарство, използвано за лечение на язви на дванадесетопръстника и стомаха и при киселини).

Препоръчва се повишено внимание, когато Duvyzat се прилага с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват отклонения в сърдечния ритъм.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ако забременеете, докато приемате Duvyzat, незабавно се консултирайте с Вашия лекар. Употребата на Duvyzat трябва да се избягва, докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да причини замаяност или умора. Ако се чувствате замаяни или уморени, не шофирайте и не работете с машини.

Duvyzat съдържа сорбитол, натриев бензоат и натрий

Сорбитол:

Това лекарство съдържа 400 mg сорбитол във всеки ml.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие (или Вашето дете) имате непоносимост към някои захари, или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар, преди Вие (или Вашето дете) да приемете или получите това лекарство.

Натриев бензоат:

Това лекарство съдържа 4,4 mg натриев бензоат във всеки ml.

Натриевият бензоат може да засили симптомите на жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (на възраст до 4 седмици).

Натрий:

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Duvyzat

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Duvyzat трябва да се приема през устата, като се използва спринцовка. Трябва да се приема два пъти на ден. Препоръчителната доза Duvyzat зависи от телесното Ви тегло, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1 – Препоръчителна доза

Тегло (kg)	Обем на пероралната суспензия Duvyzat, който трябва да се приема два пъти дневно
≥ 15 и < 20	2,5 ml
≥ 20 и < 40	3,5 ml
≥ 40 и < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Може да се наложи дозата Ви да бъде намалена (вижте Таблица 2) от Вашия лекар, ако се появят определени симптоми (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“):

- намален брой на тромбоцитите;
- умерена или тежка диария (повече от 4 изхождания на ден);
- повишени нива на мазнини в кръвта Ви.

Таблица 2 – Първо намаляване на дозата

Тегло (kg)	Обем на пероралната суспензия Duvyzat, който трябва да се приема два пъти дневно
≥ 15 и < 20	2,0 ml
≥ 20 и < 40	2,5 ml
≥ 40 и < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Ако горепосочените отклонения не се подобрят, Вашият лекар може допълнително да намали дозата Ви (вижте Таблица 3).

Таблица 3 – Второ намаляване на дозата

Тегло (kg)	Обем на пероралната суспензия Duvyzat, който трябва да се приема два пъти дневно
≥ 15 и < 20	1,5 ml
≥ 20 и < 40	2,0 ml
≥ 40 и < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Ако тези отклонения все още продължават или ако имате неправилен сърдечен ритъм, Вашият лекар може да обмисли спиране на лечението с Duvyzat.

Начин на приложение

Duvyzat е предназначен за приложение през устата.

Пероралната суспензия трябва да се разклаща с ръка около 40 пъти в продължение на най-малко 30 секунди чрез непрекъснато завъртане на бутилката нагоре-надолу, докато пероралната суспензия се смеси добре и изглежда еднаква навсякъде.

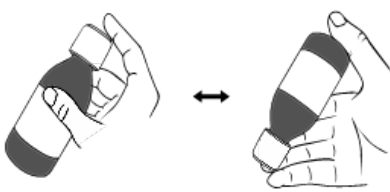
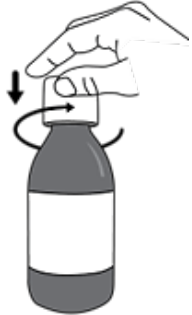
Суспензията се дозира с помощта на градуираната спринцовка за перорални форми.

Важна информация относно прилагането на Duvyzat:

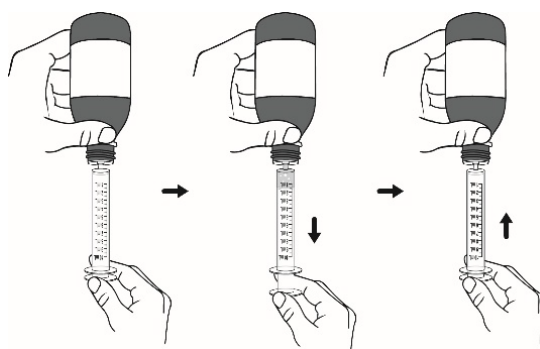
Помолете Вашия лекар или фармацевт да Ви покаже как да отмервате предписаната доза.

- Приемайте Duvyzat, както Ви е предписал Вашият лекар (вижте Таблицы 1, 2, 3);
- Препоръчителната доза Duvyzat се приема през устата 2 пъти дневно;
- Приемайте Duvyzat във вида, в който е (да не се разрежда с вода или други течности);
- Приемайте Duvyzat с храна, за да намалите горчивия вкус на гивиносат;
- Винаги приемайте Duvyzat, като използвате предоставената с лекарството спринцовка за перорални форми (10 ml).

Само при първата употреба на бутилката: Извадете бутилката с Duvyzat и спринцовката за перорално дозиране от 10 ml от картонената опаковка (вижте Фигура А).

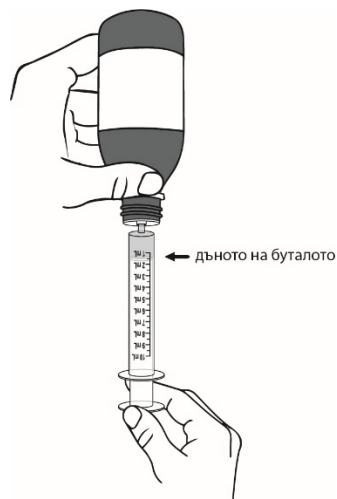
	 Капачка за бутилка → Бутилка → 10 ml спринцовка за перорално дозиране Цилиндър Върх Маркировка Бутало Фигура А
Стъпка 1. Уверете се, че бутилката е добре затворена, и я разклатете около 40 пъти в продължение на поне 30 секунди, като непрекъснато я обръщате нагоре-надолу (вижте Фигура Б). Спрете, когато пероралната суспензия Duvyzat се смеси добре и изглежда еднакво навсякъде.	 Фигура Б
Стъпка 2. Отворете бутилката, като натиснете капачката надолу и я завъртите наляво (обратно на часовниковата стрелка) (вижте Фигура В). Не изхвърляйте капачката на бутилката.	 Фигура В
Стъпка 3. Само при първата употреба: Вземете предоставената спринцовка за перорални форми, която ще се използва, и вкарайте добре върха ѝ в отвора на адаптера на бутилката (вижте Фигура Г). За всички останали употреби: Вземете предоставената спринцовка за перорални форми, която ще се използва, натиснете буталото изцяло надолу (за да изкарате въздуха) и вкарайте добре върха ѝ в отвора на адаптера на бутилката (вижте Фигура Г).	 отвора на адаптера за бутилката Фигура Г

Стъпка 4. Докато държите спринцовката за перорално дозиране на място, обърнете бутилката с дъното нагоре. Бавно издърпайте буталото надолу, за да изтеглите обратно малко количество от суспензията. След това натиснете буталото докрай, за да отстраните въздушните мехурчета (вижте Фигура Д).



Фигура Д

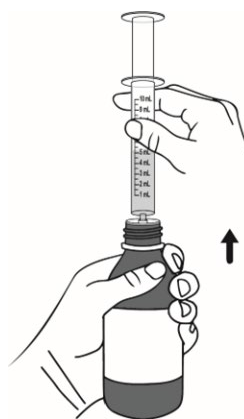
Стъпка 5. Бавно издърпайте буталото надолу, докато главата на буталото се изравни с маркировката, оказваща предписаната доза Duvyzat, върху спринцовката за перорално дозиране (вижте Фигура Е).



Фигура Е

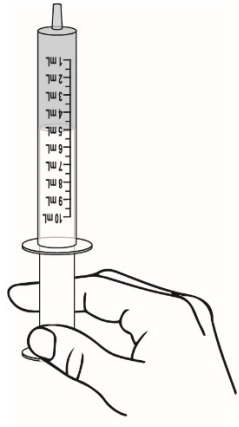
Стъпка 6. Докато държите буталото в същото положение, завъртете бутилката в изправено положение и я поставете внимателно върху равна повърхност. Извадете спринцовката за перорално дозиране, като **внимателно** я завъртите или издърпате от отвора на адаптера за бутилката. **Не** дръжте спринцовката за перорално дозиране за буталото, защото то може да излезе (вижте Фигура Ж).

Приемете или дайте Duvyzat веднага след изтеглянето му в спринцовката за перорално дозиране. **Не оставяйте за съхранение** напълнената спринцовка за перорални форми.



Фигура Ж

Стъпка 7. Проверете дали предписаният обем (ml) Duvyzat е изтеглен в спринцовката за перорално дозиране (вижте Фигура 3).

На Фигура 3 е показан пример за доза 5 ml. Вашата доза може да бъде с различен обем.	 Фигура 3
Стъпка 8. Детето или възрастният трябва да седи в изправено положение, за да приеме дозата Duvyzat. Поставете върха на спринцовката за перорално приложение срещу вътрешната страна на бузата. Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато в спринцовката за перорално приложение не остане никакво лекарство.	
Стъпка 9. След употреба поставете капачката на бутилката обратно и я завъртете надясно (по часовниковата стрелка), за да затворите бутилката (вижте Фигура И).	 Фигура И
Стъпка 10. Измийте спринцовката за перорално приложение с вода и я оставете да изсъхне. Съхранявайте спринцовката за перорално приложение на чисто и сухо място.	

Ако сте приели повече от необходимата доза Duvyzat

Свържете се с Вашия лекар или с болница, ако сте приели повече от предписаната доза Duvyzat. Вашият лекар ще реши какви грижи трябва да бъдат осигурени. Това може да включва проверка на сърдечната Ви дейност.

Ако сте пропуснали да приемете Duvyzat

Важно е да приемате правилната доза.

Ако забравите доза, вземете следващата доза, когато е необходимо.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Duvyzat

Не спирайте приема на Duvyzat, без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможно е да имате една или повече от следните нежелани реакции след приема на Duvyzat:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- болка в корема (коремната област);
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения);
- диария;
- повишени нива на мазнини в кръвта (хипертриглицеридемия);
- висока температура (пирексия);
- повръщане.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- безпокойство;
- запек;
- намален апетит;
- замаяност;
- зачервяване на кожата (еритем);
- умора (отпадналост);
- диария и повръщане (гастроентерит);
- събиране на кръв под кожата (хематом);
- повишени нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) в кръвта;
- болка в ставите (артралгия);
- мускулна болка (миалгия);
- мускулна слабост;
- обрив.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Duvyzat

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След отваряне използвайте в рамките на 60 дни.

Изхвърлете неизползваната перорална суспензия Duvyzat, останала след 60 дни след първото отваряне на опаковката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Duvyzat

Активно вещество: гивиностат.

Всеки ml перорална суспензия съдържа 8,86 mg гивиностат (като хидрохлорид монохидрат).

Други съставки: полисорбат 20 (E432), глицерол (E422), гума трагакант (E413), натриев бензоат (E211), аромат на праскова (натурални овкусители, овкусители, пропиленгликол E1520), аромат на сметана (натурални овкусители, овкусители, пропиленгликол E1520), захарин натрий (E954), течен сорбитол (E420), винена киселина (E334), натриев хидроксид (E524), пречистена вода.

Как изглежда Duvyzat и какво съдържа опаковката

Duvyzat е бяла до почти бяла или бледорозова перорална суспензия.

Опаковка от една бутилка от 140 ml.

Бутилката е в опаковка с една градуирана спринцовка за перорални форми от 10 ml.

Спринцовката за перорално приложение е градуирана от 1 до 10 ml на стъпки от 0,5 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Италия

Производител

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Испания

или

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Италия

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да прегледате листовката на различни езици.



Или посетете URL <https://www.duvyzat.eu>

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>