

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Duvyzat 8,86 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 8,86 mg givinostatu (ve formě monohydrátu hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 4,4 mg natrium-benzoátu (E 211).

Jeden ml obsahuje 400 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Po smíchání bílá až téměř bílá nebo slabě růžová, homogenní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Duvyzat je indikován k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u ambulantních (chodících) pacientů ve věku 6 let a starších při současné léčbě kortikosteroidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu givinostatem má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou Duchennovy svalové dystrofie.

Dávkování

Před zahájením léčby givinostatem mají být získány a vyhodnoceny počáteční hodnoty trombocyty a triacylglycerolů. U pacientů s počtem krevních destiček nižším než $150 \times 10^9/l$ se nemá zahajovat léčba givinostatem. Během léčby je třeba sledovat počet krevních destiček a triacylglycerolů podle doporučení, aby bylo možné určit, zda je třeba upravit dávkování (viz bod 4.4 a pokyny pro úpravu dávky níže).

U pacientů se základním srdečním onemocněním nebo u pacientů užívajících souběžně léky, které způsobují prodloužení QT intervalu, se má navíc při zahájení léčby givinostatem, během souběžného užívání a podle klinické indikace provést EKG (viz bod 4.4).

Doporučená dávka givinostatu je založena na tělesné hmotnosti a má být podávána perorálně dvakrát denně (viz tabulka 1).

Tabulka 1 - Doporučené dávkování

Tělesná hmotnost^(a)	Dávkování	Objem perorální suspenze
15 kg až méně než 20 kg	22,2 mg dvakrát denně	2,5 ml dvakrát denně
20 kg až méně než 40 kg	31 mg dvakrát denně	3,5 ml dvakrát denně
40 kg až méně než 60 kg	44,3 mg dvakrát denně	5 ml dvakrát denně
60 kg nebo více	53,2 mg dvakrát denně	6 ml dvakrát denně

^(a) Na základě skutečné tělesné hmotnosti.

O pokračování léčby u pacientů, kteří se stanou nechodícími, má rozhodnout lékař na základě posouzení celkového přínosu a rizika.

Úprava dávky při trombocytopenii, průjmu nebo hypertriacylglycerolémii

Snížení dávky (viz tabulka 2) se má použít u pacientů s:

- počtem krevních destiček $< 150 \times 10^9/l$ ověřeným dvěma vyšetřeními s odstupem jednoho týdne, nebo
- středně těžkým nebo těžkým průjemem (více než 4 stolice denně), nebo
- triacylglyceroly nalačno $> 300 \text{ mg/dl}$ ověřenými dvěma vyšetřeními s odstupem jednoho týdne.

Na základě závažnosti těchto nežádoucích účinků je třeba zvážit přerušení léčby před úpravou dávkování.

Tabulka 2 - Úpravy dávkování v případě nežádoucích účinků

	První úprava dávkování^(b)		Druhá úprava dávkování^(c)	
Tělesná hmotnost^(a)	Dávkování	Objem perorální suspenze	Dávkování	Objem perorální suspenze
15 kg až méně než 20 kg	17,7 mg dvakrát denně	2 ml dvakrát denně	13,3 mg dvakrát denně	1,5 ml dvakrát denně
20 kg až méně než 40 kg	22,2 mg dvakrát denně	2,5 ml dvakrát denně	17,7 mg dvakrát denně	2 ml dvakrát denně
40 kg až méně než 60 kg	31 mg dvakrát denně	3,5 ml dvakrát denně	26,6 mg dvakrát denně	3 ml dvakrát denně
60 kg nebo více	39,9 mg dvakrát denně	4,5 ml dvakrát denně	35,4 mg dvakrát denně	4 ml dvakrát denně

^(a) Na základě skutečné tělesné hmotnosti.

^(b) Pokud nežádoucí účinek (účinky) přetrvává i po první úpravě dávkování, přejděte k druhé úpravě dávkování.

^(c) Pokud nežádoucí účinek (účinky) přetrvává i po druhé úpravě dávkování, podávání přípravku Duvyzat má být ukončeno.

Při vynechání dávky pacient nemají užívat dvojnásobnou nebo dodatečnou dávku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Duvyzat u dětí mladších než 6 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Před použitím je třeba suspenzi protřepat otáčením lahvičky o 180° přibližně 40krát po dobu nejméně 30 sekund a vizuálně ověřit homogenitu suspenze.

Nesprávné protřepání může vést k podání příliš vysoké nebo příliš nízké dávky.

Přípravek Duvyzat se musí užívat v nezměněné formě (tj. nesmí se ředit vodou nebo jinými tekutinami).

Suspenze se má podávat pomocí přiložené kalibrované stříkačky pro perorální podání určené k odměření příslušného objemu suspenze, který odpovídá předepsané dávce pro pacienta.

Přípravek Duvyzat se má podávat během jídla, aby se zmírnila hořká chuť givinostatu.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologické účinky

Givinostat je spojen s trombocytopenií související s dávkou a dalšími známkami myelosuprese, včetně snížení hemoglobinu a neutropenie.

Tento účinek je nejvýraznější u počtu krevních destiček (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby givinostatem je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz. Během léčby givinostatem je třeba pečlivě sledovat počet krevních destiček, tj. každé 2 týdny po dobu prvních 2 měsíců léčby, ve 3. měsíci a poté každé 3 měsíce.

V případě přetrvávající trombocytopenie je třeba dávku givinostatu upravit. Pokud abnormality přetrvávají, je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.2).

U pacientů se zvýšenou dávkou z důvodu zvýšení tělesné hmotnosti má být počet krevních destiček pečlivě sledován každé 2 týdny po dobu prvních 2 měsíců po zvýšení dávky.

Zvýšené triacylglyceroly

Givinostat je spojen se zvýšením sérových triacylglycerolů.

Před zahájením léčby givinostatem je třeba změřit hladinu triacylglycerolů.

Monitorování triacylglycerolů má být provedeno nejméně ve třetím měsíci, v šestém měsíci, a poté každých 6 měsíců.

U pacientů s DMD s přetrvávajícím zvýšením hladiny triacylglycerolů nalačno (> 300 mg/dl) je třeba dávku givinostatu upravit podle bodu 4.2.

Léčba givinostatem má být ukončena, pokud triacylglyceroly zůstávají zvýšené i přes adekvátní dietní opatření a úpravu dávkování (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Průjem a zvracení byly v klinických studiích givinostatu u DMD velmi častými nežádoucími účinky (viz bod 4.8).

Průjem a zvracení se obvykle objevují během několika prvních týdnů po zahájení léčby givinostatem. Během léčby givinostatem lze zvážit podání antiemetik nebo léků proti průjmu.

Tekutiny a elektrolyty mají být podle potřeby nahrazovány, aby se zabránilo dehydrataci.

V případě středně těžkého nebo těžkého průjmu (více než 4 stolice denně) je třeba dávku givinostatu upravit (viz bod 4.2).

Pokud abnormality nadále přetrvávají, je třeba léčbu ukončit (viz bod 4.2).

Prodloužení intervalu QTc

Givinostat může způsobit prodloužení intervalu QTc při dávkách 5krát vyšších, než je doporučená dávka.

Givinostat má být používán s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem komorových arytmií (včetně torsades de pointes), u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého intervalu QT, ischemickou chorobou srdeční, poruchami elektrolytů nebo při současném užívání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že způsobují prodloužení intervalu QT. U těchto pacientů je třeba při zahájení léčby přípravkem Duvyzat, při souběžném užívání a podle klinické indikace provést EKG.

U pacientů s hypokaliemií má být hypokalémie korigována před zahájením léčby givinostatem a monitorována v případě dehydratace v důsledku průjmu.

Pokud je interval QTc > 500 ms nebo změna oproti hodnotě při zahájení > 60 ms, je třeba přípravek Duvyzat vysadit.

Pomocné látky se známým účinkem:

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nemá být podán tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje 400 mg sorbitolu v jednom ml, což odpovídá 40 mg/kg.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,4 mg natrium-benzoátu v jednom ml, což odpovídá 0,44 mg/kg.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Opatrnost se doporučuje při předepisování přípravku Duvyzat s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QT se známým nebo možným rizikem vzniku torsades de pointes, např. s anestetiky (např. sevofluran, propofol), antiarytmiky III. třídy (např. amiodaron, sotalol), antiemetiky (ondansetron), antibiotiky (azithromycin, klarithromycin, ciprofloxacin), leki przeciwiwrzybicze (flukonazol), antipsychotiky (aripiprazol, risperidon) a antihistaminiky (např. famotidin). Tento seznam je pouze orientační a není vyčerpávající.

Vliv současného užívání přípravku Duvyzat s antitrombotickými léky na počet krevních destiček není znám.

Přípravek Duvyzat má být používán s opatrností u pacientů užívajících současně léky, o kterých je známo, že zvyšují hladiny triacylglycerolů, protože by mohl zvýšit riziko hypertriacylglycerolémie.

Účinek givinostatu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Slabá inhibice CYP3A4, hlavně ve střevě, byla prokázána ve studii lékových interakcí u člověka. Opatrnosti je třeba při současném podávání givinostatu s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzké terapeutické rozpětí.

Nelze vyloučit možnost inhibice střevního transportního proteinu P-gp. Léčivé přípravky, o nichž je známo, že jsou substrátem transportéru P-gp a mají úzké terapeutické rozpětí, mají být s givinostatem používány s opatrností.

Při měření kreatininu byla *in vitro* a v klinických hodnoceních s givinostatem pozorována slabá inhibice transportéru OCT2 pro renální vychytávání. Léčivé přípravky, o nichž je známo, že jsou substrátem transportéru OCT2 a mají úzké terapeutické rozpětí, mají být s givinostatem používány s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání givinostatu těhotným ženám nejsou dostupné. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je vhodnější vyhnout se užívání givinostatu během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se givinostat nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojící ženy nemají givinostat užívat.

Fertilita

O vlivu givinostatu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Givinostat vykazoval nežádoucí účinky na přídatné pohlavní žlázy u samců potkanů, avšak fertilita u zvířat nebyla ovlivněna (viz bod 5.3). Význam pro člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Givinostat má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po podání givinostatu se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Duvyzat vychází z 18měsíční, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 u celkem 179 ambulantních pacientů s DMD ve věku 6 let a starších, kteří byli současně léčeni steroidy, z nichž 118 dostávalo givinostat v dávce až 62 mg dvakrát denně a 61 pacientů dostávalo placebo (studie EPIDYS).

Nejčastějšími příhodami, které se vyskytly v placebem kontrolované studii (na základě případných souhrnných termínů), byly průjem (38,1 %), bolest břicha (33,9 %), trombocytopenie (32,2 %), zvracení (28,8 %) a hypertriacylglycerolémie (22,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů dle MedDRA a podle frekvence výskytu (viz tabulka 3). Tabulka obsahuje nežádoucí příhody hlášené u pacientů léčených givinostatem s frekvencí vyšší než 2 % ve srovnání s pacienty léčenými placebem ve studii EPIDYS.

Skupiny frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné $< 1/10000$); není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 - Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených givinostatem s frekvencí vyšší než 2 % ve srovnání s pacienty léčenými placebem v placebem kontrolované studii EPIDYS

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^(a)	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypertriacylglycerolémie ^(b)	Pokles chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy		Úzkost
Poruchy nervového systému		Závrať
Cévní poruchy		Hematom
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^(c) , zvracení, bolest břicha ^(d)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Erytém, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pohybové tkáně		Myalgie, artralgie, svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Únava
Vyšetření		Zvýšení hladiny tyreotropního hormonu v krvi ^(e)

^(a) Trombocytopenie zahrnuje snížený počet krevních destiček a trombocytopenii;

^(b) Hypertriacylglycerolémie zahrnuje hypertriacylglycerolémii a zvýšení triacylglycerolů v krvi;

^(c) Průjem zahrnuje průjem a měkkou stolicí;

^(d) Bolest břicha zahrnuje bolest břicha a bolest v epigastriu;

^(e) Zvýšená hladina tyreotropního hormonu v krvi zahrnuje abnormální výsledek testu funkce štítné žlázy a zvýšenou hladinu tyreotropního hormonu v krvi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické změny

Bylo prokázáno, že givinostat snižuje počet krevních destiček, přičemž největší snížení bylo pozorováno přibližně po 88 dnech a počet krevních destiček zůstal nízký po celou dobu léčby. Nebyly zaznamenány žádné závažné krvácivé příhody související s trombocytopenií. Po snížení dávky givinostatu se krevní destičky vrátily k normálním hodnotám přibližně za 3–4 týdny.

Trombocytopenie se vyskytla u 32,2 % pacientů léčených přípravkem Duvyzat a u žádného pacienta na placebo. Z těchto nežádoucích účinků bylo 86,8 % hlášeno jako mírné a 13,2 % jako středně závažné.

Nízký počet krevních destiček vedl ke snížení dávky givinostatu u 28 % pacientů. Pacienti s výchozím počtem krevních destiček pod dolní hranici normálních hodnot byli ze studií vyloučeni.

U pacientů léčených givinostatem bylo ve srovnání s placebem pozorováno také snížení hladiny hemoglobinu a neutrofilů.

Změny triacylglycerolů

Bylo prokázáno, že givinostat zvyšuje hladiny triacylglycerolů, přičemž největší zvýšení bylo pozorováno přibližně po 221 dnech. Po přerušení podávání givinostatu se hladiny triacylglycerolů vrátily na výchozí hodnoty přibližně za 90 dní.

U pacientů léčených přípravkem Duvyzat vedly vysoké hladiny triacylglycerolů (tj. hladiny > 300 mg/dl) k přerušení léčby u 2 % pacientů a k úpravě dávkování u 8 % pacientů. Hypertriacylglycerolémie se vyskytla u 22,9 % pacientů léčených přípravkem Duvyzat. Z těchto příhod bylo 70,4 % hlášeno jako mírné, 25,9 % jako středně závažné a jeden případ (3,7 %) jako závažný.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených givinostatem se vyskytly gastrointestinální poruchy, včetně průjmu, zvracení a bolesti břicha.

Průjem byl hlášen u 38 % pacientů léčených přípravkem Duvyzat (s hlášeným 1 závažným případem) ve srovnání s 18 % pacientů užívajících placebo. Průjem se obvykle objevil během několika prvních týdnů po zahájení léčby přípravkem Duvyzat.

Zvracení se vyskytlo u 29 % pacientů léčených přípravkem Duvyzat (přičemž byly hlášeny 2 závažné případy) ve srovnání s 13 % pacientů užívajících placebo. Zvracení se obvykle objevilo během prvních 2 měsíců léčby.

Bolest břicha se vyskytla u 34 % pacientů léčených přípravkem Duvyzat ve srovnání s 23 % pacientů užívajících placebo. Jeden případ bolesti břicha byl závažný.

Popis dalších laboratorních abnormalit

Nežádoucí účinky hypotyreózy a/nebo zvýšení hladiny tyreotropního hormonu (TSH) se vyskytly u 5 % pacientů léčených přípravkem Duvyzat ve srovnání s 2 % pacientů, kteří dostávali placebo.

Kromě toho byly během dlouhodobé léčby pozorovány příhody hypotyreózy (časté).

Hladiny tyreotropního hormonu v krvi byly obecně v rozmezí dvojnásobku horní hranice normálních hodnot, přičemž hormony štítné žlázy se neměnily nebo se měnily jen nepatrně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě podezření na předávkování má být poskytnuta podpůrná lékařská péče včetně monitorování srdečních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, ATC kód: M09AX14.

Mechanismus účinku

Givinostat je inhibitor histonové deacetylázy (HDAC; *histone deacetylase*) třídy I a II, který moduluje nekontrolovanou aktivitu HDAC v dystrofických svalech, což přispívá k patologii Duchennovy svalové dystrofie (DMD).

Bylo prokázáno, že inhibice HDAC givinostatem snižuje poškození svalových vláken, chronický zánět svalu, fibrózu, ukládání tuku, a podporuje biogenezi mitochondrií.

Mechanismus účinku givinostatu je nezávislý na základní mutaci genu pro dystrofin způsobující onemocnění.

Frakce svalového tuku podle MR spektroskopie

Procento tukové frakce přítomné ve svazech vastus lateralis (VLM) stehna bylo ve studii EPIDYS měřeno pomocí magnetické rezonanční spektroskopie. Po 18 měsících bylo u pacientů s výchozí tukovou frakcí VLM v rozmezí $> 5 \%$ až $\leq 30 \%$ průměrné zvýšení LS tukové frakce VLM 7,63 % u pacientů léčených přípravkem Duvyzat ve srovnání s 10,56% zvýšením u pacientů, kteří dostávali placebo.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Duvyzat u pacientů s DMD byla hodnocena ve studii EPIDYS. EPIDYS byla 18měsíční, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3, s randomizací 2:1, u 179 ambulantních pacientů s DMD ve věku 6 let a starších. Givinostat nebo placebo byly po celou dobu studie podávány spolu se stabilní dávkou kortikosteroidů. Pacienti byli rozděleni do 2 skupin:

- Skupina A (120 pacientů): osoby s výchozí hodnotou VL MFF v rozmezí $> 5 \%$ a $\leq 30 \%$, dle hodnocení pomocí MRS.
- Skupina B (59 pacientů): osoby s výchozí hodnotou VL MFF mimo výše uvedené rozmezí (ostatní kritéria byla stejná).

Byl použit režim léčby založený na dávce podle tělesné hmotnosti. Počáteční dávka perorálního givinostatu byla původně 17,7–62 mg dvakrát denně, snížená dávka byla 11,8–41,4 mg dvakrát denně. Protokol byl poté změněn tak, že počáteční dávka pro nové účastníky byla snížena na 11,8–41,4 mg dvakrát denně, což umožnilo další snížení dávky na 9,4–33,1 mg dvakrát denně.

Primárním cílovým parametrem ve skupině A (předem specifikovaná populace pro primární analýzu) byla změna času potřebného k provedení výstupu do 4 schodů (4 stairs climb, 4SC) po 18 měsících.

Primární cílový parametr byl splněn, givinostat významně ($p = 0,035$) snížil zhoršení 4SC ve srovnání s placebem na základě předem specifikované analýzy na logaritmické škále (tabulka 4). Při analýze výsledků na nelogaritmické škále se průměrný čas potřebný k provedení 4SC zvýšil o 1,25 sekundy ve skupině s givinostatem oproti 3,03 sekundy ve skupině s placebem (viz tabulka 4). Účinek léčby (změna oproti výchozí hodnotě, givinostat minus placebo) byl tedy -1,78 sekundy ($p = 0,037$).

Tabulka 4 - Studie EPIDYS: Čas (sekundy) potřebný k provedení 4SC, změna od výchozího stavu do 18 měsíců (skupina A)

Čas potřebný k provedení 4SC	Givinostat[§] (n = 81)	Placebo[§] (n = 39)
Analýza na logaritmické škále*		
Průměr podle GLS (standardní chyba na logaritmické škále) (95% CI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Poměr pro průměrnou hodnotu podle GLS (givinostat/placebo) (standardní chyba na logaritmické škále) (95% CI) Hodnota p	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Žádná analýza na logaritmické škále		
Průměr LS (95% CI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Rozdíl v průměrech LS (givinostat-placebo) (95% CI) Hodnota p	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

*Analýzy byly provedeny na logaritmické škále, protože data nebyla normálně rozdělena.

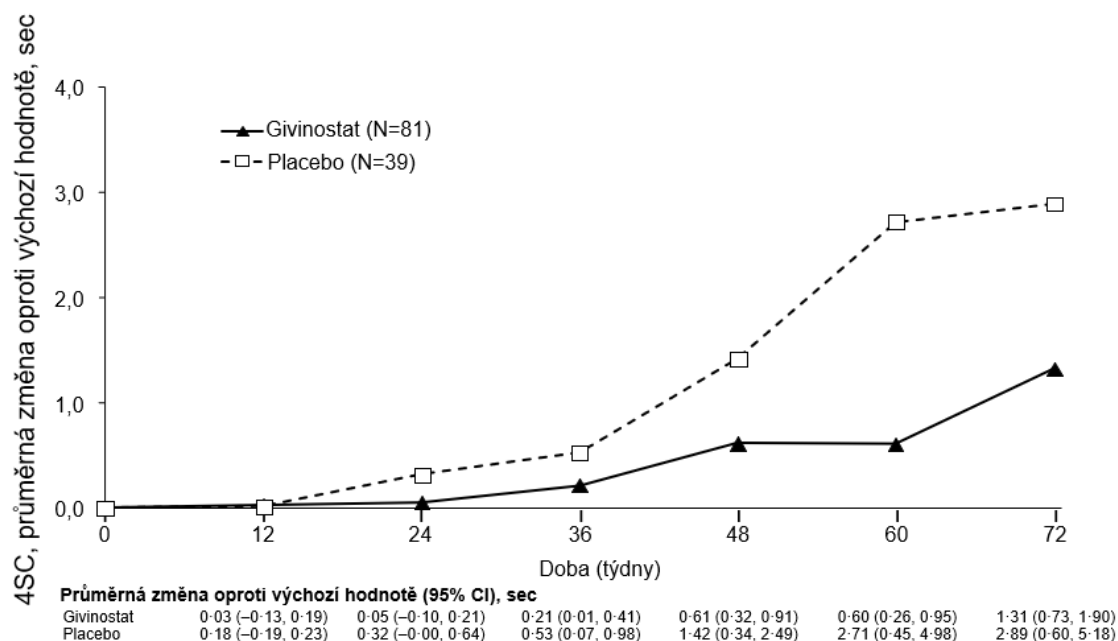
§ Givinostat nebo placebo byly podávány spolu se stabilní dávkou kortikosteroidů po celou dobu studie.

Poznámka: Průměry LS, intervaly CI a hodnoty p jsou získány z modelu analýzy kovariance (ANCOVA) pro změnu 4SC v 18. měsíci oproti výchozí hodnotě.

Změna průměru podle GLS oproti výchozí hodnotě má být interpretována jako změna míry (EOS/výchozí hodnota).

Obrázek 1 popisuje pozorovaný průměrný čas potřebný k provedení 4SC během 72 týdnů léčby v obou skupinách.

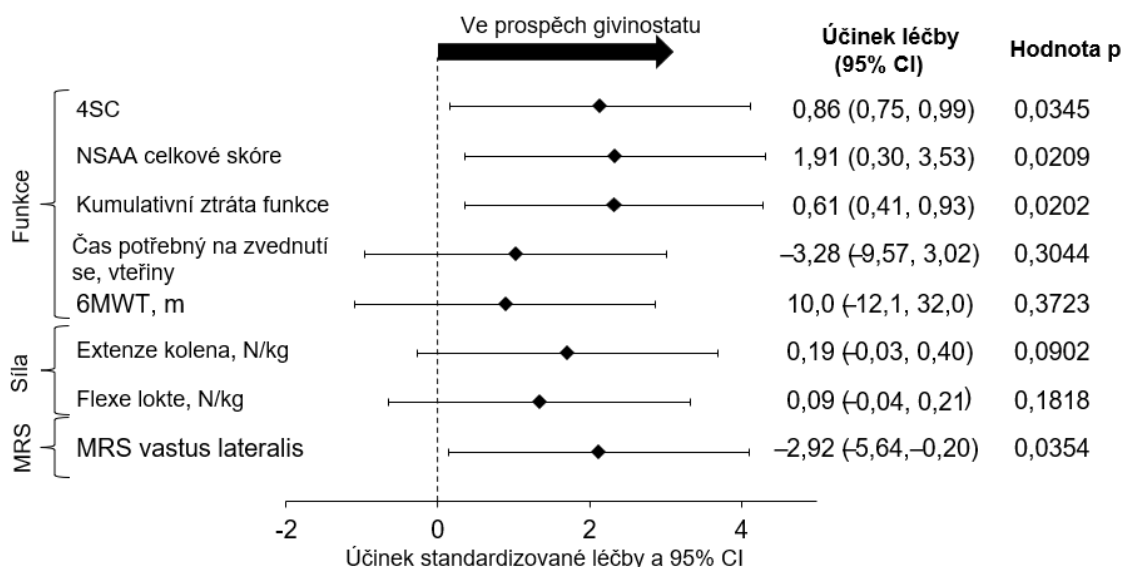
Obrázek 1 – Studie 48: Pozorovaná průměrná změna v sekundách k provedení 4SC podle léčby v průběhu času (skupina A)



*Givinostat nebo placebo byly podávány spolu se stabilní dávkou kortikosteroidů po celou dobu studie.

Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti ve skupině A byly změna fyzické funkce od výchozího stavu do 18 měsíců hodnocená pomocí škály NSAA (North Star Ambulatory Assessment), čas potřebný ke zvednutí se z podlahy (TTR); vzdálenost, kterou pacient ujde během 6minutového testu chůze (6MWT); svalová síla hodnocená pomocí extenze kolena a flexe lokte, měřená pomocí ruční myometrie (HHM; *hand-held myometry*); a tuková frakce ve svalu vastus lateralis hodnocená metodou magnetické rezonanční spektroskopie (MRS). Celkově výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů hodnotících funkci, sílu a morfologii svalů nedosáhly formální statistické významnosti na základě předem specifikované Hochbergovy analýzy, nicméně všechny výsledky vyzněly ve prospěch givinostatu (obrázek 2).

Obrázek 2 - Studie EPIDYS: Primární a klíčové sekundární cílové parametry účinnosti givinostatu oproti placebo (skupina A)[§]



§ Givinostat nebo placebo byly podávány spolu se stabilní dávkou kortikosteroidů po celou dobu studie.

Dlouhodobá bezpečnost, snášenlivost a účinnost givinostatu jsou hodnoceny v probíhající, prospektivní, otevřeném dlouhodobém prodloužení (OLE) studie s názvem STUDY 51. Do studie STUDY 51 byli zařazeni pacienti, kteří dokončili studii fáze 2 s givinostatem (STUDY 43), a pacienti, kteří dokončili studii fáze 3 s givinostatem (EPIDYS). Kromě toho bylo do kohorty OLE zařazeno také 30 pacientů dosud neléčených givinostatem. Celkem bylo zařazeno 207 pacientů mužského pohlaví, kteří dostávají givinostat v dávkovacím režimu podle tělesné hmotnosti, který je v rozmezí od 9,4 mg dvakrát denně do 62 mg dvakrát denně. Všichni pacienti užívali před zařazením do studie stabilní dávku kortikosteroidů a v léčbě kortikosteroidy pokračují po celou dobu studie.

Přínos/riziko givinostatu při absenci souběžné léčby kortikosteroidy u pacientů s DMD nebyl stanoven.

Přínos/riziko givinostatu u nechodících pacientů nebyl stanoven.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Duvyzat u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci DMD.

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Givinostat se po perorálním podání dobře vstřebává. Průměrné plazmatické koncentrace se zvyšují úměrně dávce a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo přibližně za 2–3 hodiny po podání. Standardní jídlo s vysokým obsahem tuku vedlo k určitému zvýšení expozice (přibližně 30% zvýšení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v čase [AUC] a přibližně 20% zvýšení maximální plazmatické koncentrace [C_{max}]) a ke zpoždění doby do dosažení maximální koncentrace

($T_{\max}$) ze 2 na 3 hodiny. Ustálených koncentrací je dosaženo během 5 až 7 dnů při dávkování jednou denně i dvakrát denně. Při podávání dvakrát denně byla pozorována mírná kumulace, a to méně než dvojnásobná.

Farmakokinetická analýza založená na fyziologických parametrech a zahrnující údaje od zdravých dobrovolníků předpověděla perorální biologickou dostupnost u člověka $\geq 50\%$ po jednorázovém perorálním podání dávek v rozmezí 44,3 až 177,2 mg.

Distribuce

Givinostat je přibližně z 96 % vázán na proteiny lidské plazmy a malý podíl se ho nachází i v červených krvinkách (poměr krve a plazmy = 1,3).

Biotransformace

In vitro studie s lidskými enzymatickými preparáty spolu s metabolismem zvířat *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že givinostat je rozsáhle metabolizován za vzniku několika metabolitů. CYP450 a UGT se na hlavních metabolických reakcích nepodílejí. Enzymy tvořící primární metabolity byly identifikovány pouze částečně. U lidí a zvířecích druhů byly charakterizovány čtyři hlavní metabolity, které jsou neaktivní, i když se liší v kvantitativním množství.

Eliminace

V plazmě vykazuje givinostat dvoufázový eliminační profil s průměrnou zdánlivou terminální eliminační fází (poločasem) přibližně 6 hodin. Eliminace givinostatu je pravděpodobně závislá na metabolismu a následném vylučování ledvinami a žlučí. Vylučování givinostatu a hlavních metabolitů močí u lidí bylo hodnoceno u zdravých dobrovolníků po jednorázových a opakovaných dávkách givinostatu. Procento nezměněného givinostatu získaného z moči bylo po jednorázovém i opakovaném podání dvakrát denně velmi nízké (< 3 % dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika givinostatu je lineární, protože AUC_{∞} získaná po jednorázovém podání je srovnatelná s AUC při opakovaném podávání jednou denně, s možnou minimální zjevnou kumulací léčivé látky v průběhu času (rozmezí zjištěných kumulačních poměrů 1,0–1,7).

Linearita byla testována po jednorázovém podání dávek 44,3 až 354,4 mg a vícenásobném podání dávek 44,3 až 177,2 mg.

Tělesná hmotnost

Na základě analýz populační FK se ukázalo, že tělesná hmotnost významně ovlivňuje clearance givinostatu.

Účinek není lineární, tj. účinek je větší u nižších tělesných hmotností a menší u tělesných hmotností 30 kg a více. Proto se doporučuje dávkování podle tělesné hmotnosti.

Charakteristiky ve specifických skupinách

Analýzy populační FK ukazují, že věk nebo současné podávání s kortikosteroidy nemá žádný vliv na farmakokinetiku givinostatu.

Farmakokinetika givinostatu byla hodnocena u pediatrických pacientů mužského pohlaví s DMD od věku 6 let.

Porucha funkce jater

Givinostat nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou jater. Při podávání a monitorování přípravku u těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Porucha funkce ledvin

Givinostat nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Neočekává se však, že by porucha funkce ledvin ovlivnila expozici givinostatu, protože vylučování ledvinami není významnou cestou eliminace givinostatu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích perorální toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic byl u givinostatu pozorován na dávce závislý pokles počtu bílých krvinek a s tím související atrofie lymfatických orgánů (brzlík, lymfatické uzliny a slezina), pokles počtu červených krvinek a krevních destiček a pokles buněčnosti kostní dřeně. Bylo také pozorováno zvýšení jaterních enzymů. U opic byla navíc vyvolána hyperplazie žlučových cest. Tyto toxicity byly obecně reverzibilní po vysazení léku, ale objevily se při nižších expozicích givinostatu u zvířat, než jakých bylo dosaženo při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD).

Genotoxicita a kancerogenita

Givinostat byl při vysokých dávkách *in vitro* v bakteriích (Amesův test) pozitivní na posunové mutace (změna čtecího rámce), negativní v savcích buňkách (TK+/- v buňkách myšího lymfomu) a negativní *in vivo* u transgenních potkanů BigBlue a v lokusu Pig-a.

Závěrem lze říci, že givinostat nepředstavuje relevantní genotoxický potenciál *in vivo*.

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje ze studií kancerogenity s givinostatem.

Reprodukční a vývojová toxicita

Již od nejnižší dávky givinostat způsobil na dávce závislé zmenšení velikosti a hmotnosti mužských přídatných pohlavních orgánů. U zvířat se střední a vysokou dávkou došlo k prodloužení prekoitálního intervalu a k nižšímu množství kopulačních zátek pravděpodobně v důsledku narušení tvorby ejakulátu. Parametry spermií a počet březích samic však nebyly ovlivněny.

Ve studiích embryofetální a prenatalní a postnatální vývojové toxicity byly při vysokých dávkách pozorovány nepříznivé účinky na matku. Účinky na březost, embryofetální vývoj a parametry vrhu byly považovány za sekundární k toxicitě pro matku. Účinky na embryofetální vývoj a parametry vrhu však byly pozorovány již při středních dávkách ve studii embryofetálního vývoje u potkanů a králíků a ve skupině s nízkou dávkou ve studii prenatalního/postnatálního vývoje. Nebyl zjištěn žádný nepříznivý vliv na chování potomků, jejich neurologický růst, pohlavní dospívání a reprodukční funkce.

Celkově byly účinky na reprodukční toxicitu pozorovány při nižších expozicích givinostatu u zvířat, než jakých bylo dosaženo při maximálních doporučených dávkách u člověka (MRHD), s výjimkou studie embryofetálního vývoje u králíků s bezpečnostním faktorem přibližně 10 vůči expozici člověka při MRHD.

Juvenilní toxicita

U potkanů byly při vysokých dávkách pozorovány určité účinky na hematologické parametry a lymfatické orgány, které byly zcela nebo částečně reverzibilní. Tyto účinky byly pozorovány při nižších expozicích givinostatu u zvířat, než jakých bylo dosaženo při MRHD. Nebyly pozorovány žádné účinky léčby na růst zvířat, pohlavní dospívání, reprodukční schopnosti a neurobehaviorální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20 (E 432)

Glycerol (E 422)

Tragant (E 413)

Natrium-benzoát (E 211)

Broskvová příchut': přírodní aromatické látky, aromatické látky, propylenglykol (E 1520).

Smetanová příchut': přírodní aromatické látky, aromatické látky, propylenglykol (E 1520)

Sodná sůl sacharinu (E 954)

Tekutý sorbitol (E 420)

Kyselina vinná (E 334)

Hydroxid sodný (E 524)

Čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 60 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jantarová polyethylentereftalátová lahvička obsahující 140 ml perorální suspenze, uzavřená dětským bezpečnostním uzávěrem z polyethylenu o vysoké hustotě, s adaptérem na stříkačku z polyethylenu o nízké hustotě.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku a jednu kalibrovanou stříkačku pro perorální podání o objemu 5 ml s vyznačenou stupnicí.

Stříkačka o objemu 5 ml je opatřena stupnicí od 1 do 5 ml, dělicí značky jsou po 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itálie

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1930/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. prosince 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti givinostatu při léčbě Duchennovy svalové dystrofie u ambulantních pacientů ve věku 6 let a starších a při současné léčbě kortikosteroidy má MAH provést a předložit výsledky randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie u ambulantních pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií podle schváleného protokolu.	31. července 2033
Za účelem potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti givinostatu při léčbě Duchennovy svalové dystrofie u ambulantních pacientů ve věku 6 let a starších a při současné léčbě kortikosteroidy má MAH provést a předložit konečné výsledky neintervenční studie založené na údajích z pracovišť a/nebo registrů pacientů podle schváleného protokolu.	Závěrečná zpráva: prosinec 2037

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duvyzat 8,86 mg/ml perorální suspenze
givinostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 8,86 mg givinostatu (ve formě monohydrátu hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: natrium-benzoát (E 211) a sorbitol (E 420) Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze

Lahvička o objemu 140 ml s 5ml dávkovací stříkačkou opatřenou stupnicí

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání.

Otáčením lahvičky nahoru a dolů přibližně 40krát protřepávejte nejméně 30 sekund, dokud není tekutina homogenní.



Naskenujte zde pro zobrazení příbalové informace nebo navštivte www.duvyzat.eu.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Po prvním otevření spotřebujte do 60 dnů.

Datum prvního otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itálie

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1930/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Duvyzat

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Duvyzat 8,86 mg/ml perorální suspenze
givinostat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 8,86 mg givinostatu (ve formě monohydrátu hydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: natrium-benzoát (E 211), a sorbitol (E 420).
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
140 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Před použitím protřepejte

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Po prvním otevření spotřebujte do 60 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1930/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Duvyzat 8,86 mg/ml perorální suspenze givinostat

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Duvyzat a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duvyzat užívat
3. Jak se přípravek Duvyzat užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Duvyzat uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Duvyzat a k čemu se používá

Přípravek Duvyzat obsahuje léčivou látku, která se nazývá givinostat.

Používá se k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů ve věku 6 let a starších, kteří jsou schopni chůze a jsou současně léčeni steroidy.

DMD je způsobena mutací genu pro DMD. Tyto změny v genu zhoršují funkci svalových buněk a vedou k postupné degradaci svalů.

Blokováním aktivity enzymů HDAC ve svalových buňkách zabraňuje Duvyzat degradaci svalů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Duvyzat užívat

Neužívejte Duvyzat

- jestliže jste (nebo je Vaše dítě) alergický(á) na givinostat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Duvyzat se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Duvyzat snižuje počet krevních buněk v krvi, zejména počet krevních destiček zodpovědných za srážení krve (stav nazývaný trombocytopenie).

Lékař Vám bude před zahájením léčby a pravidelně během celé léčby přípravkem Duvyzat kontrolovat hladinu krevních destiček v krvi.

Pokud trombocytopenie přetrvává, může lékař snížit dávku, aby se zvýšil počet krevních destiček, nebo léčbu přípravkem Duvyzat ukončit.

Pokud zaznamenáte neočekávané krvácení, informujte svého lékaře.

Přípravek Duvyzat může být spojen se zvýšenou hladinou tuků (triacylglycerolů) v krvi. Před zahájením léčby přípravkem Duvyzat a pravidelně během léčby Vám lékař provede krevní testy, aby zkontroloval hladinu triacylglycerolů. Dávka givinostatu může být snížena v případě přetrvávajícího zvýšení hladiny tuků (triacylglycerolů) v krvi. Lékař může léčbu ukončit, pokud se hladina tuků v krvi (triacylglycerolů) nesníží navzdory dietním opatřením a snížení dávky.

Během užívání přípravku Duvyzat se může vyskytnout průjem a zvracení. Lékař může upravit dávku přípravku Duvyzat podle závažnosti průjmu, nebo léčbu ukončit, pokud se průjem a zvracení nezlepší. Lékař může zvážit použití léků proti zvracení, průjmu a k zamezení nadměrné ztráty tekutin.

Vysoké dávky přípravku Duvyzat (5krát vyšší než doporučená dávka) mohou způsobit nepravidelný srdeční tep. V případě zvýšeného rizika abnormálního srdečního rytmu, abnormální hladiny minerálů ve Vašem těle nebo souběžného užívání jiných léků lékař zváží, zda můžete užívat přípravek Duvyzat. Lékař Vám může při zahájení léčby přípravkem Duvyzat zkontrolovat srdeční činnost, pokud již máte srdeční potíže nebo pokud užíváte léky, které mohou způsobovat nepravidelný srdeční tep. Lékař může zvážit ukončení léčby přípravkem Duvyzat, pokud se zjistí, že máte nepravidelný srdeční tep.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z výše uvedených stavů, kontaktujte svého lékaře, který může léčbu přípravkem Duvyzat ukončit.

Další léčivé přípravky a přípravek Duvyzat

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Duvyzat může zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léků tím, že zvyšuje množství těchto léků v krvi. Mezi tyto léky patří:

- karbamazepin, fenytoin (léky používané k léčbě epilepsie),
- amitriptylin (lék používaný k léčbě sklíčené nálady a deprese),
- digoxin (lék používaný k léčbě srdečního selhání a poruch srdečního rytmu),
- metformin (lék používaný ke kontrole diabetu (cukrovky) 2. typu),
- amilorid (lék používaný k léčbě vysokého krevního tlaku).
- antagonisté histaminových receptorů typu 2 (léky používané k léčbě dvanácterníkových a žaludečních vředů a pálení žáhy).

Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku Duvyzat s léčivými přípravky, o kterých je známo, že způsobují abnormální srdeční tep.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud během užívání přípravku Duvyzat otěhotníte, okamžitě se poraďte se svým lékařem. Užívání přípravku Duvyzat byste se měla vyhnout, pokud jste těhotná nebo kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobit závrať nebo únavu. Pokud pociťujete závrať nebo únavu, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Duvyzat obsahuje sorbitol, natrium-benzoát a sodík

Sorbitol:

Tento léčivý přípravek obsahuje 400 mg sorbitolu v jednom ml. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete nebo je Vašemu dítěti podán tento léčivý přípravek.

Natrium-benzoát:

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,4 mg natrium-benzoátu v jednom ml.

Natrium-benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku) .

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Duvyzat užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Duvyzat se užívá ústy pomocí stříkačky. Má se užívat dvakrát denně. Doporučená dávka přípravku Duvyzat závisí na Vaší tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 - Doporučené dávkování

Tělesná hmotnost (kg)	Objem perorální suspenze Duvyzat, který má být užíván dvakrát denně
≥ 15 a < 20	2,5 ml
≥ 20 a < 40	3,5 ml
≥ 40 a < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Pokud je předepsaná dávka vyšší než 5 ml v jedné dávce, můžete použít stejnou stříkačku pro perorální podání vícekrát.

Pokud se u Vás objeví určité příznaky (viz bod 2 – Upozornění a opatření), může být nutné, aby lékař snížil dávku (viz tabulka 2):

- snížený počet krevních destiček;
- středně těžký nebo těžký průjem (více než 4 stolice denně);
- zvýšená hladina tuků v krvi.

Tabulka 2 - První snížení dávky

Tělesná hmotnost (kg)	Objem perorální suspenze Duvyzat, který má být užíván dvakrát denně
≥ 15 a < 20	2,0 ml
≥ 20 a < 40	2,5 ml
≥ 40 a < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Pokud se výše uvedené abnormality nezlepší, může lékař dávku dále snížit (viz tabulka 3).

Tabulka 3 - Druhé snížení dávky

Tělesná hmotnost (kg)	Objem perorální suspenze Duvyzat, který má být užíván dvakrát denně
≥ 15 a < 20	1,5 ml
≥ 20 a < 40	2,0 ml
≥ 40 a < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Pokud tyto abnormality nadále přetrvávají nebo pokud se u Vás objeví nepravidelný srdeční tep, může lékař zvážit ukončení léčby přípravkem Duvyzat.

Způsob podání

Duvyzat je určen k perorálnímu podání (ústí).

Perorální suspenze se musí protřepávat rukou neustálým otáčením lahvičky nahoru a dolů přibližně 40krát po dobu nejméně 30 sekund, dokud se perorální suspenze dobře nepromíchá a její vzhled není jednotlý.

Suspenze se dává pomocí kalibrované stříkačky pro perorální podání s vyznačenou stupnicí.

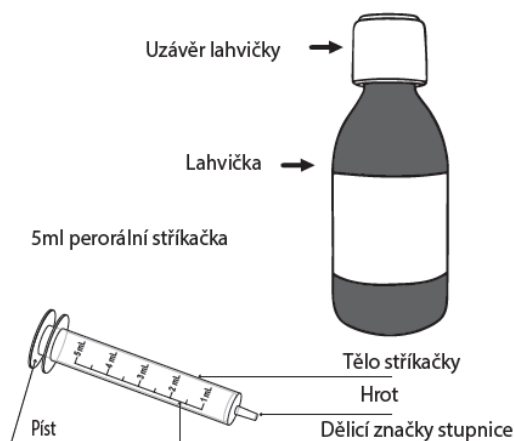
Důležité informace o dávkování přípravku Duvyzat:

Požádejte svého lékaře nebo lékárníka, aby Vám ukázal, jak odměřit předepsanou dávku.

- Přípravek Duvyzat užívejte podle pokynů lékaře (viz tabulky 1, 2, 3).
- Doporučená dávka přípravku Duvyzat se užívá ústy 2krát denně.
- Přípravek Duvyzat užívejte v nezměněném stavu (neřed'te jej vodou ani jinými tekutinami).
- Přípravek Duvyzat užívejte s jídlem, abyste snížil(a) hořkou chuť givinostatu.
- Vždy užívejte přípravek Duvyzat pomocí stříkačky pro perorální podání (5 ml), která je součástí balení.

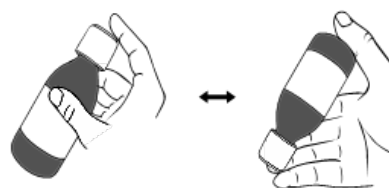
Pouze při prvním použití lahvičky:

Vyjměte lahvičku s přípravkem Duvyzat a 5ml stříkačku pro perorální podání z krabičky (níže v tomto návodu je stříkačka pro perorální podání označována jako „perorální stříkačka“) (viz obrázek A).



Obrázek A

Krok 1. Ujistěte se, že je lahvička řádně uzavřena, a protřepejte ji neustálým otáčením nahoru a dolů přibližně 40krát po dobu nejméně 30 sekund (viz obrázek B). Přestaňte, až když je Duvyzat perorální suspenze dobře promíchaná a její vzhled je jednotlý.



Obrázek B

Krok 2. Otevřete lahvičku zatlačením uzávěru směrem dolů a jeho otočením doleva (proti směru hodinových ručiček).
(viz obrázek C). Uzávěr lahvičky nevyhazujte.

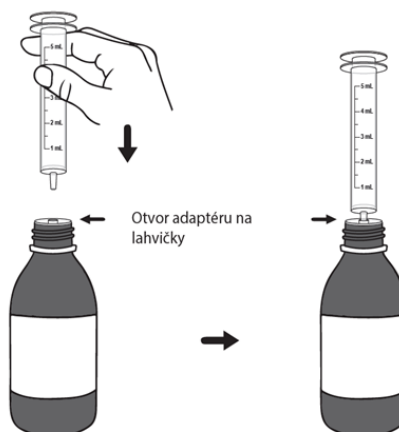


Obrázek C

Krok 3.

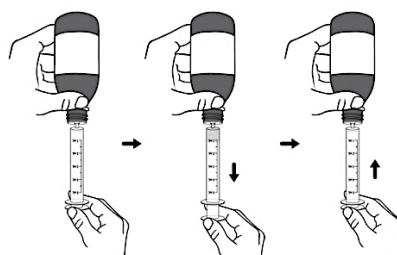
Pouze pro první použití: Vezměte dodanou perorální stříkačku, která je určena k tomuto použití, a pevně zasuňte hrot perorální stříkačky do otvoru adaptéru lahvičky (viz obrázek D).

Pro všechna další použití: Vezměte dodanou perorální stříkačku, která je určena k tomuto použití, zatlačte píst až dolů (abyste odstranili vzduch) a pevně zasuňte hrot perorální stříkačky do otvoru adaptéru lahvičky (viz obrázek D).



Obrázek D

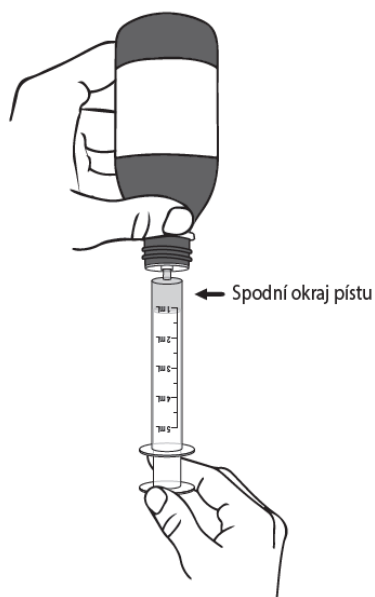
Krok 4. Zatímco držíte perorální stříkačku zasunutou, otočte lahvičku dnem vzhůru. Pomalu táhněte píst dolů, abyste natáhli malé množství suspenze. Poté zatlačte píst až nahoru, abyste odstranili případné vzduchové bubliny (viz obrázek E).



Obrázek E

Krok 5. Pomalu táhněte píst dolů, dokud jeho spodní okraj není zarovnaný se značkou na perorální stříkačce pro předepsanou dávku přípravku Duvyzat (viz obrázek F).

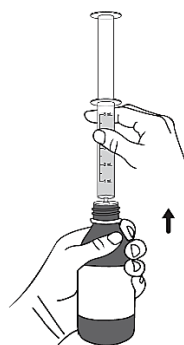
Pokud je předepsaná dávka větší než 5 ml, budete muset použít stejnou perorální stříkačku vícekrát.



Obrázek F

Krok 6. Při ponechání pístu ve stejné poloze otočte lahvičku do svislé polohy a opatrně ji položte na rovný povrch. Vyjměte perorální stříkačku **jemným** pootočením nebo vytážením z otvoru adaptéru lahvičky. **Nedržte** perorální stříkačku za píst, protože píst by se mohl uvolnit (viz obrázek G).

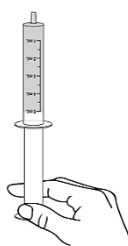
Přípravek Duvyzat užíjte nebo podejte ihned po jeho natažení do perorální stříkačky. **Neuchovávejte** naplněnou perorální stříkačku.



Obrázek G

Krok 7. Zkontrolujte, zda byl do perorální stříkačky natažen předepsaný objem (ml) přípravku Duvyzat (viz obrázek H).

Obrázek H ukazuje příklad dávky 5 ml. Vaše dávka může mít jiný objem.



Obrázek H

Krok 8. Při podání dávky přípravku Duvyzat má dítě nebo dospělý sedět ve vzpřímené poloze. Přiložte hrot perorální stříkačky k vnitřní straně tváře. Pomalu tlačte píst až dolů, dokud v perorální stříkačce nezbude žádný lék.

Pokud je předepsaná dávka větší než 5 ml, opakujte kroky 3 až 8, abyste podal(a) zbývající část dávky.

Krok 9. Po použití nasadíte na lahvičku uzávěr a otočením uzávěru doprava (ve směru hodinových ručiček) lahvičku uzavřete (viz obrázek I).	 Obrázek I
Krok 10. Perorální stříkačku omyjte vodou a nechte ji uschnout. Perorální stříkačku uchovávejte na čistém a suchém místě.	

Jestliže jste užil(a) více přípravku Duvyzat, než jste měl(a)

Pokud užijete více přípravku Duvyzat než je předepsaná dávka, kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici.

Lékař rozhodne, jaká péče Vám má být poskytnuta. To může zahrnovat kontrolu srdeční činnosti.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Duvyzat

Je důležité užívat správnou dávku.

Pokud vynecháte dávku, vezměte si další dávku jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Duvyzat

Nepřerušujte užívání přípravku Duvyzat, aniž byste si o tom promluvil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Po užití přípravku Duvyzat se u Vás může vyskytnout jeden nebo více z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest břicha (abdominální bolest)
- snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- průjem
- zvýšená hladina krevních tuků (hypertriacylglycerolémie)
- horečka (pyrexie)
- zvracení

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- úzkost
- zácpa
- pokles chuti k jídlu
- závrať

- zarudnutí kůže (erytém)
- únava
- průjem a zvracení (gastroenteritida)
- nahromadění krve pod kůží (hematom)
- zvýšená hladina tyreotropního hormonu (hormon stimulující štítnou žlázu; TSH) v krvi
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest svalů (myalgie)
- svalová slabost
- vyrážka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení uvedeného v Dodatku V**. Hlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání dalších informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Duvyzat uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po prvním otevření spotřebujte do 60 dnů.

Zlikvidujte veškerou nepoužitou perorální suspenzi přípravku Duvyzat, která zbyla po 60 dnech od prvního otevření lahvičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Duvyzat obsahuje

Léčivou látkou je givinostat.

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 8,86 mg givinostatu (ve formě monohydrátu hydrochloridu).

Dalšími složkami jsou: polysorbát 20 (E 432), glycerol (E 422), tragan (E 413), natrium-benzoát (E 211), broskvová příchut' (přírodní aromatické látky, aromatické látky, propylenglykol E 1520), smetanová příchut' (přírodní aromatické látky, aromatické látky, propylenglykol E 1520), sodná sůl sacharinu (E 954), tekutý sorbitol (E 420), kyselina vinná (E 334), hydroxid sodný (E 524), čištěná voda.

Jak přípravek Duvyzat vypadá a co obsahuje toto balení

Duvyzat je bílá až téměř bílá nebo slabě růžová perorální suspenze.

Balení obsahuje jednu lahvičku o objemu 140 ml.

Lahvička je dodávána s jednou kalibrovanou stříkačkou pro perorální podání o objemu 5 ml, která je opatřena stupnicí. Stříkačka pro perorální podání má stupnici od 1 do 5 ml, dělicí značky jsou po 0,5 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itálie

Výrobce

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

nebo

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

Po naskenování kódu pomocí mobilního zařízení se zobrazí příbalová informace v různých jazycích.



Nebo navštivte webovou stránku <https://www.duvyzat.eu>.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU A PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji vysvětleno v Evropské veřejné hodnotící zprávě.

- **Podobnost**

Výbor CHMP je toho názoru, že přípravek Duvyzat není podobný registrovaným léčivým přípravkům pro vzácná onemocnění ve smyslu článku 3 nařízení Komise (ES) č. 847/2000, jak je podrobněji vysvětleno v Evropské veřejné hodnotící zprávě.