

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 8,86 mg givinostat (som hydrochloridmonohydrat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 4,4 mg natriumbenzoat (E211).

Hver ml indeholder 400 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Hvid til råhvid eller svagt lyserød, homogen suspension efter blanding.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Duvyzat er indiceret til behandling af Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos ambulante patienter i alderen 6 år og ældre, som er i samtidig behandling med kortikosteroider.

4.2 Dosering og administration

Behandling med givinostat skal foranlediges af en læge med erfaring i behandling af Duchennes muskeldystrofi.

Dosering

Der skal foretages måling af trombocytaltal og triglycerider ved *baseline*, og disse skal evalueres før behandlingsstart med givinostat. Givinostat må ikke anvendes til patienter med et trombocytaltal på mindre end $150 \times 10^9/l$. Trombocytaltal og triglycerider skal overvåges som anbefalet under behandlingen for at afgøre, om der er behov for dosisændringer (se pkt. 4.4 og anvisningerne for dosisjustering nedenfor).

Hos patienter med en underliggende hjertesygdom eller ved samtidig brug af lægemidler, der forårsager QT-forlængelse, skal der endvidere tages et EKG, ved behandlingsstart med givinostat, under samtidig anvendelse af andre lægemidler og når det er klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Den anbefalede dosis givinostat er baseret på legemsvægt og skal administreres oralt to gange dagligt (se tabel 1).

Tabel 1 – Anbefalet dosis

Vægt ^(a)	Dosering	Volumen af oral suspension
15 kg til mindre end 20 kg	22,2 mg to gange dagligt	2,5 ml to gange dagligt
20 kg til mindre end 40 kg	31 mg to gange dagligt	3,5 ml to gange dagligt
40 kg til mindre end 60 kg	44,3 mg to gange dagligt	5 ml to gange dagligt
60 kg eller mere	53,2 mg to gange dagligt	6 ml to gange dagligt

^(a) Baseret på faktisk legemsvægt

Beslutningen om at fortsætte behandlingen hos patienter, der bliver non-ambulante, skal træffes efter lægens skøn baseret på den samlede vurdering af fordele og risici.

Dosisjustering ved trombocytopeni, diarré eller hypertriglyceridæmi

Der skal anvendes en reduceret dosis (se tabel 2) hos patienter med enten:

- trombocytal $< 150 \times 10^9/l$ bekræftet ved to målinger med en uges mellemrum
- moderat eller svær diarré (mere end 4 afføringer om dagen)
- fastende triglycerider > 300 mg/dl bekræftet ved to målinger med en uges mellemrum.

Hvis disse bivirkninger er alvorlige, skal det overvejes at afbryde behandlingen før en dosisændring.

Tabel 2 – Dosisændringer ved bivirkninger

Vægt ^(a)	Første dosisændring ^(b)		Anden dosisændring ^(c)	
	Dosering	Volumen af oral suspension	Dosering	Volumen af oral suspension
15 kg til mindre end 20 kg	17,7 mg to gange dagligt	2 ml to gange dagligt	13,3 mg to gange dagligt	1,5 ml to gange dagligt
20 kg til mindre end 40 kg	22,2 mg to gange dagligt	2,5 ml to gange dagligt	17,7 mg to gange dagligt	2 ml to gange dagligt
40 kg til mindre end 60 kg	31 mg to gange dagligt	3,5 ml to gange dagligt	26,6 mg to gange dagligt	3 ml to gange dagligt
60 kg eller mere	39,9 mg to gange dagligt	4,5 ml to gange dagligt	35,4 mg to gange dagligt	4 ml to gange dagligt

^(a) Baseret på faktisk legemsvægt

^(b) Hvis bivirkningen(erne) varer ved efter den første dosisændring, fortsættes til den anden dosisændring.

^(c) Hvis bivirkningen(erne) varer ved efter den anden dosisændring, skal behandlingen med Duvyzat seponeres.

Patienterne må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Pædiatrisk population

Duvyzats virkning og sikkerhed hos børn i alderen under 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Før anvendelse skal suspensionen omrystes i mindst 30 sekunder ved at rotere flasken 180° ca. 40 gange. Suspensionens homogenitet skal kontrolleres visuelt.

Ukorrekt omrystning kan føre til over- eller underdosering.

Duvyzat skal tages, som det er (dvs. må ikke fortyndes i/med vand eller andre væsker).

Suspensionen skal administreres ved hjælp af den medfølgende orale doseringssprøjte til afmåling af den mængde suspension, som svarer til den dosis, der er ordineret til patienten.

Duvyzat skal administreres sammen med indtagelse af mad for at modvirke den bitre smag af givinostat.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologiske virkninger

Givinostat er forbundet med dosisrelateret trombocytopeni og andre tegn på myelosuppression, herunder nedsat hæmoglobin og neutropeni.

Virkningen kommer tydeligst til udtryk i trombocytallet (se pkt. 4.8).

Der skal foretages en komplet blodtælling, før behandlingsstart med givinostat. Trombocytallet skal overvåges nøje under behandling med givinostat, dvs. hver anden uge i de første 2 måneder af behandlingen, i måned 3 og derefter hver tredje måned.

I tilfælde af vedvarende trombocytopeni skal dosen af givinostat justeres. Behandlingen skal seponeres, hvis abnormaliteterne er vedvarende (se pkt. 4.2).

Hos patienter, hvis dosis er blevet forøget på grund af vægtøgning, skal trombocytallet overvåges nøje hver anden uge i de første 2 måneder efter dosisøgningen.

Forhøjede triglycerider

Givinostat er forbundet med forhøjet serumtriglycerid.

Triglyceridkoncentrationen skal måles, før behandlingsstart med givinostat.

Triglyceridkoncentrationen skal overvåges efter mindst tre måneder, efter seks måneder og derefter hver 6. måned.

Hos DMD-patienter med vedvarende høj triglyceridkoncentration i fastende tilstand (> 300 mg/dl) skal dosen af givinostat justeres som angivet i pkt. 4.2.

Behandlingen med givinostat skal seponeres, hvis triglyceridkoncentrationen forsat er forhøjet trods hensigtsmæssig kostintervention og dosisjustering (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale forstyrrelser

I de kliniske studier af givinostat til behandling af DMD var diarré og opkastning meget almindelige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Diarré og opkastning optræder sædvanligvis inden for de første par uger efter behandlingsstart med givinostat.

Antiemetika eller obstipantia kan overvejes under behandling med givinostat.

Der skal suppleres med væske og elektrolytter efter behov for at forhindre dehydrering.

Dosis af givinostat skal justeres ved moderat eller svær diarré (mere end 4 afføringer pr. dag) (se pkt. 4.2).

Behandlingen skal seponeres, hvis abnormaliteterne er vedvarende (se pkt. 4.2).

Forlænget QTc

Givinostat kan forårsage forlængelse af QTc-intervallet ved doser, der er 5 gange højere end den anbefalede dosis.

Givinostat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med øget risiko for ventrikulære arytmier (herunder torsades de pointes), patienter med medfødt langt QT-syndrom, koronararteriesygdom, elektrolytforstyrrelser eller samtidig anvendelse af andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet. Hos disse patienter skal der tages EKG, ved behandlingsstart med Duvyzat, ved samtidig anvendelse af andre lægemidler og når det er klinisk indiceret.

Hos patienter med hypokaliæmi skal dette korrigeres før behandling med givinostat og overvåges i tilfælde af dehydrering som følge af diarré.

Behandlingen med Duvyzat skal afbrydes, hvis QTc-intervallet er > 500 ms, eller ændringen fra *baseline* er > 60 ms.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 400 mg sorbitol pr. ml, svarende til 40 mg/kg.

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

Dette lægemiddel indeholder 4,4 mg natriumbenzoat ml, svarende til 0,44 mg/kg.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis og, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Duvyzat sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet med kendt eller mulig risiko for torsades de pointes, f.eks. anæstetika (f.eks. sevofluran, propofol), klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), antiemetika (ondansetron), antibiotika (azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin), antimykotika (fluconazol), antipsykotika (aripiprazol, risperidon) og antihistaminer (f.eks. famotidin). Denne liste er vejledende og ikke udtømmende.

Virkningen af samtidig behandling med Duvyzat og antitrombotiske lægemidler på blodpladetallet er ukendt.

Duvyzat skal anvendes med forsigtighed til patienter, som samtidig tager lægemidler, der øger triglyceridværdierne, da dette kan øge risikoen for hypertriglyceridæmi.

Givinostats virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

I et lægemiddelinteraktionsstudie (DDI, Drug-Drug Interaction) hos mennesker blev der påvist en svag CYP3A4-hæmning, primært i tarmen. Der skal udvises forsigtighed, når givinostat administreres sammen med lægemidler, der er substrater for CYP3A4 og har en snæver terapeutisk margin.

En risiko for at hæmme transportproteinet P-gp i tarmen kan ikke udelukkes. Givinostat skal anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der er kendte substrater for P-gp-transportøren og som har en snæver terapeutisk margin.

Der sås en svag hæmning af den renale optagelsestransportør OCT2 *in vitro* og i kliniske studier med givinostat via kreatininmåling. Lægemidler, som er kendte substrater for OCT2-transportøren og har en snæver terapeutisk margin, skal anvendes med forsigtighed sammen med givinostat.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af givinostat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør givinostat udgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om givinostat/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Givinostat bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om givinostats virkning på fertilitet. Der er set skadelige virkninger af givinostat på de accessoriske kirtler hos hanrotter. Dyrenes fertilitet blev imidlertid ikke påvirket (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ikke kendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Givinostat påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme svimmelhed og træthed efter indtagelse af givinostat (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for Duvyzat er baseret på et fase 3, dobbeltblindet, placebokontrolleret, 18-måneders studie med i alt 179 ambulante DMD-patienter i alderen 6 år eller ældre i samtidig steroidbehandling. Blandt disse fik 118 patienter givinostat op til 62 mg to gange dagligt og 61 patienter fik placebo (EPIDYS-studiet).

De mest almindelige hændelser i det placebokontrollerede studie (baseret på samlede termener, hvor det er relevant) var diarré (38,1 %), abdominalsmerter (33,9 %), trombocytopeni (32,2 %), opkastning (28,8 %) og hypertriglyceridæmi (22,9 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Nedenstående bivirkninger er anført efter MedDRA-systemets organklasse og hyppighed (se tabel 3). Tabellen indeholder bivirkninger, der er rapporteret hos givinostat-behandlede patienter med en hyppighed på mere end 2 % sammenlignet med placebobehandlede patienter i EPIDYS-studiet.

Gruppering af hyppighed er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3 – Rapporterede bivirkninger hos givinostat-behandlede patienter med en hyppighed på over 2 % sammenlignet med placebobehandlede patienter i det placebokontrollerede EPIDYS-studie

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Gastroenteritis
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^(a)	
Metabolisme og ernæring	Hypertriglyceridæmi ^(b)	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser		Angst
Nervesystemet		Svimmelhed
Vaskulære sygdomme		Hæmatom
Mave-tarm-kanalen	Diarré ^(c) , opkastning, abdominalsmerter ^(d)	Obstipation
Hud og subkutane væv		Erytem, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, artralgi, muskelsvaghed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Træthed
Undersøgelser		Forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet ^(e)

^(a) Trombocytopeni omfatter nedsat trombocytaltal og trombocytopeni

^(b) Hypertriglyceridæmi omfatter hypertriglyceridæmi og forhøjet triglyceridindhold i blodet

^(c) Diarré omfatter diarré og blød fæces

^(d) Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter

^(e) Forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet omfatter abnorm thyroideafunktionstest og forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologiske forandringer

Det er blevet påvist, at givinostat reducerer trombocytaltallet. Den største reduktion blev observeret efter ca. 88 dage, og trombocytaltallet forblev lavt under hele behandlingen. Der er ikke iagttaget alvorlige blødninger i forbindelse med trombocytopeni. Efter en dosisreduktion af givinostat vender trombocytaltallet tilbage til normalværdien i løbet af ca. 3-4 uger.

Trombocytopeni forekom hos 32,2 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat, og hos ingen af de patienter, der fik placebo. Af disse reaktioner blev 86,8 % rapporteret som milde og 13,2 % som moderate.

Hos 28 % af patienterne blev givinostat-dosen reduceret som følge af lavt trombocytaltal. Patienter, med et trombocytaltal under den nedre normalgrænse ved *baseline*, blev udelukket fra studierne.

Der blev desuden observeret et fald i hæmoglobin og neutrofiler hos patienter, der blev behandlet med givinostat sammenlignet med placebo.

Forandringer i triglycerid

Det er blevet påvist, at givinostat øger triglyceridniveauet, og den største stigning ses efter ca. 221 dage. Efter en dosisafbrydelse af givinostat vender triglyceridniveauet tilbage til *baseline*-værdien i løbet af 90 dage.

Høje triglyceridtal (dvs. værdier > 300 mg/dl) førte til seponering og dosisændring hos henholdsvis 2 % og 8 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat.

Hypertriglyceridæmi optrådte hos 22,9 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat. Af disse hændelser blev 70,4 % rapporteret som milde, 25,9 % som moderate og i ét tilfælde (3,7 %) som alvorligt.

Gastrointestinale forstyrrelser

Der forekom gastrointestinale forstyrrelser, herunder diarré, opkastning og mavesmerter hos de patienter, der blev behandlet med givinostat.

Diarré blev rapporteret hos 38 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat (heraf blev der rapporteret 1 alvorligt tilfælde) sammenlignet med 18 % af de patienter, der fik placebo. Diarré opstod typisk inden for de første par uger efter behandlingsstart med Duvyzat.

Der forekom opkastning hos 29 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat (heraf blev der rapporteret 2 alvorlige tilfælde) sammenlignet med 13 % af de patienter, der fik placebo. Opkastning opstod typisk inden for de første 2 måneder af behandlingen.

Der forekom abdominalsmerter hos 34 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat, sammenlignet med 23 % af de patienter, der fik placebo. Ét tilfælde af abdominalsmerter var alvorligt.

Beskrivelse af andre laboratorieabnormiteter

Der forekom bivirkninger i form af hypothyroidisme og/eller forhøjet thyroideastimulerende hormon (TSH) hos 5 % af de patienter, der blev behandlet med Duvyzat, sammenlignet med 2 % af de patienter, der fik placebo.

Endvidere er der observeret hypothyroidisme (almindelig) ved langtidsbehandling.

Indholdet af thyroideastimulerende hormon i blodet var generelt inden for 2 gange den øvre normalgrænse med ingen eller mindre ændringer i thyroideahormoner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af en formodet overdosering skal der ydes understøttende behandling, herunder hjerterovervågning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod forstyrrelser i det muskulo-skeletale system, ATC-kode: M09AX14.

Virkningsmekanisme

Givinostat er en klasse I og II-histondeacetylase (HDAC)-hæmmer, der modulerer den ukontrollerede HDAC-aktivitet i dystrofiske muskler, som bidrager til patologien ved Duchennes muskeldystrofi (DMD).

Det er blevet påvist at givinostats hæmning af HDAC reducerer skader på muskelfibre, kronisk muskelbetændelse, fibrose, fedtaflejring samt fremmer mitokondriel biogenese.

Givinostats virkningsmekanisme er uafhængig af den underliggende mutation i dystrofingenet, der forårsager sygdommen.

Fedtfraction i musklerne vurderet ved brug af MR-spektroskopi

Procentdelen af fedtfraction i lårets vastus lateralis-muskler (VLM) blev, i EPIDYS-studiet, målt ved hjælp af magnetisk resonansspektroskopi. Hos de patienter, der ved *baseline* havde en VLM-fedtfraction i intervallet $> 5\%$ til $\leq 30\%$, var den gennemsnitlige LS-stigning i VLM-fedtfraction efter 18 måneder 7,63 % hos de Duvyzat-behandlede patienter, sammenlignet med en stigning på 10,56 % hos de patienter, der fik placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af Duvyzat hos DMD-patienter blev vurderet i EPIDYS-studiet. EPIDYS var et 18-måneders, 2:1 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie med 179 ambulante DMD-patienter i alderen 6 år eller ældre. Givinostat eller placebo blev administreret samtidig med en stabil dosis af kortikosteroider gennem hele studiet. Patienterne blev rekrutteret til 2 grupper:

- Gruppe A (120 patienter): patienter med en VL MFF ved *baseline* i området $> 5\%$ og $\leq 30\%$, som vurderet ved MRS.
- Gruppe B (59 patienter): patienter med en VL MFF ved *baseline* uden for ovenstående interval (øvrige kriterier var de samme).

Der blev anvendt et vægtbaseret doseringsregime under behandlingen. Startdosis var indledningsvist 17,7-62 mg oral givinostat to gange dagligt, med en reduceret dosis på 11,8-41,4 mg to gange dagligt. Protokollen blev efterfølgende ændret, så startdosis for nye forsøgspersoner blev reduceret til 11,8-41,4 mg to gange dagligt, hvilket gav mulighed for en yderligere dosisreduktion på 9,4-33,1 mg to gange dagligt.

Det primære endepunkt i gruppe A (præspecificeret primær analysepopulation) var ændringen i tiden til at gennemføre en 4 trins trappestigning (4SC) efter 18 måneder.

Det primære endepunkt blev nået. Givinostat reducerede signifikant ($p=0,035$) faldet i 4SC sammenlignet med placebo baseret på den forudbestemte logskala-analyse (tabel 4). Ved analyse af resultaterne i ikke-logskala steg den gennemsnitlige 4SC med 1,25 sekunder i givinostat-gruppen vs. 3,03 sekunder i placebo-gruppen (se tabel 4). Behandlingseffekten (ændring fra baseline, givinostat minus placebo) var derfor -1,78 sekunder ($p=0,037$).

Tabel 4 – EPIDYS-studiet: Tid (sekunder) til 4SC, ændring fra *baseline* til 18 måneder (gruppe A)

Tid til 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analyse logaritmisk skala*		
Gennemsnitlig GLS (logskala-SE) (95 % CI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
GLS-gennemsnitsforhold (givinostat/placebo) (logskala SE) (95 % CI) p-værdi	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Analyse på ikke-logaritmisk skala		
Gennemsnitlig LS (95 % CI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Forskel i gennemsnitlig LS (givinostat-placebo) (95 % CI) p-værdi	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

* Der blev udført en logskala-analyse, da data ikke var normalfordelte.

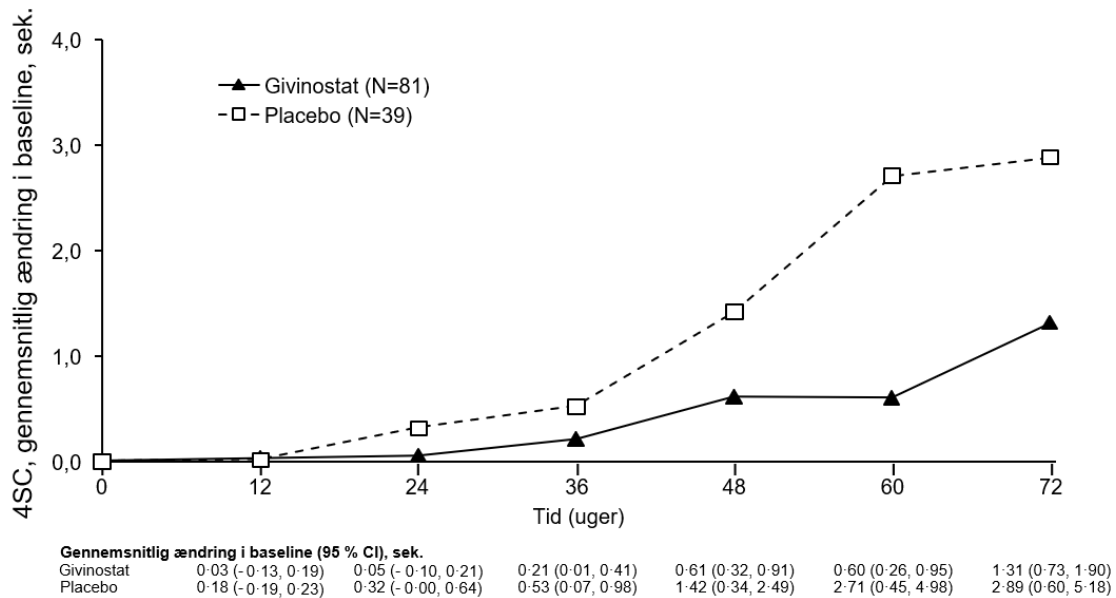
§ Givinostat eller placebo blev administreret samtidig med en stabil dosis af kortikosteroider gennem hele studiet.

Bemærk: Gennemsnitlig LS, CI og p-værdier blev opnået på baggrund af en kovariansanalyse (ANCOVA)-model for ændring fra *baseline*-4SC efter 18 måneder.

Gennemsnitlig ændring i GLS fra *baseline* skal fortolkes som en hastighedsændring (EOS/baseline).

Figur 1 viser den observerede gennemsnitlige tid til 4SC i løbet af de 72 ugers behandling i de to grupper.

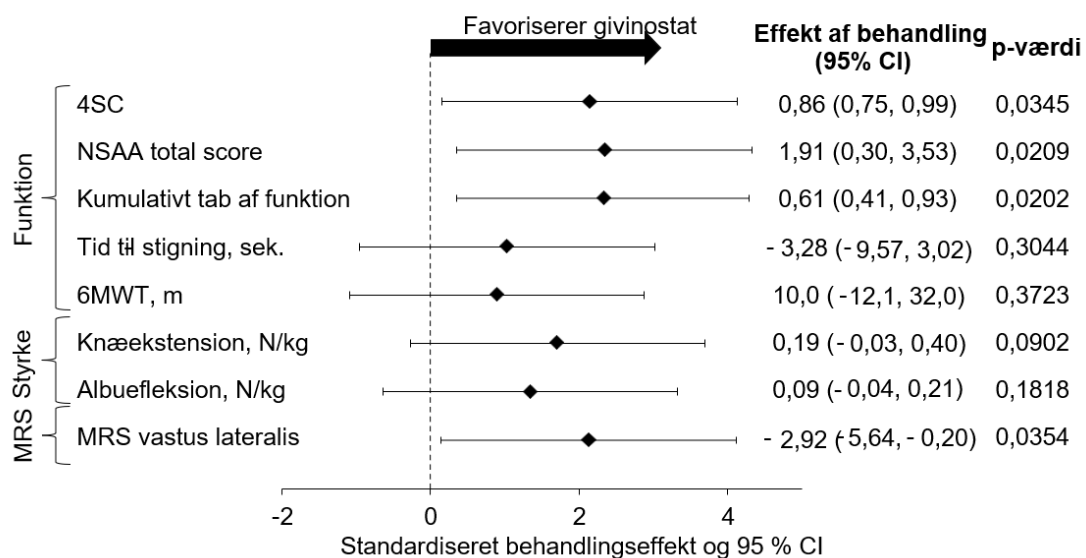
Figur 1 – studie 48: Gennemsnitlig ændring i sekunder til 4SC observeret efter behandling over tid (gruppe A)



*Givinostat eller placebo blev administreret samtidig med en stabil dosis af kortikosteroider gennem hele studiet.

De vigtigste sekundære effektendepunkter i gruppe A var ændringen i fysisk funktion fra *baseline* til 18 måneder vurderet ved hjælp af North Star Ambulatory Assessment (NSAA), tid til at rejse sig fra gulvet (TTR), gangdistance på 6 minutter (6MWT), muskelstyrke vurderet på baggrund af knæekstension og albuefleksion målt ved håndholdt myometri (HHM) samt fedtfraktion i vastus lateralis-musklerne vurderet ved hjælp af magnetisk resonansspektroskopi (MRS)-teknik. Samlet set nåede resultaterne af de vigtigste sekundære endepunkter, vurdering af funktion, styrke og muskelformologi, ikke formel statistisk signifikans baseret på den præspecificerede Hochberg-analyse. Alle resultaterne var imidlertid til fordel for givinostat (figur 2).

Figur 2 – EPIDYS-studiet: Primære og vigtigste sekundære effektendepunkter for givinostat versus placebo (gruppe A)[§]



[§]Givinostat eller placebo blev administreret samtidig med en stabil dosis af kortikosteroider gennem hele studiet.

Givinostat's sikkerhed, tolerabilitet og virkning på lang sigt evalueres i et igangværende prospektivt, åbent langvarigt forlængelsesstudie (OLE) ved navn STUDY 51. Patienter, der gennemførte fase 2-studiet med givinostat (STUDY 43), og patienter, der gennemførte fase 3-studiet med givinostat (EPIDYS), blev tilmeldt STUDY 51. Derudover blev 30 givinostat-naive patienter også tilmeldt OLE-kohorten. I alt blev 207 mandlige patienter tilmeldt og fik givinostat i henhold til et vægtbaseret dosisregime i et interval fra 9,4 mg to gange dagligt til 62 mg to gange dagligt. Alle patienterne var i behandling med en stabil dosis af kortikosteroid, før de blev tilmeldt, og de fortsatte behandlingen med kortikosteroider under hele studiet.

Fordelen/risikoen ved givinostat i fravær af samtidig kortikosteroidbehandling hos DMD-patienter er ikke blevet fastlagt.

Fordelen/risikoen ved givinostat hos ikke-ambulante patienter er ikke blevet fastlagt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Duvyzat i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med DMD.

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Givinostat absorberes godt efter oral administration. Den gennemsnitlige plasmakonzentration stiger dosisproportionalt, og den maksimale plasmakonzentration opnås ca. 2-3 timer efter administration. Et fedtrigt standardmåltid resulterede i en vis stigning i eksponeringen (ca. 30 % stigning i arealet under plasmakonzentrationstidskurven [AUC] og ca. 20 % stigning i den maksimale plasmakonzentration [C_{max}]) og en forsinkelse i tiden til maksimal koncentration (T_{max}) fra 2 til 3 timer. Steady-state-konzentrationen opnås inden for 5 til 7 dage efter både én og to daglige doser. Der blev observeret en moderat akkumulering på mindre end 2 gange efter administration to gange dagligt. En fysiologisk baseret farmakokinetisk analyse, der omfattede data fra raske frivillige, forudsagde en oral biotilgængelighed hos mennesker på ≥ 50 % efter en enkelt oral administration i dosisintervallet 44,3 til 177,2 mg.

Fordeling

Givinostat bindes ca. 96 % til humane plasmaproteiner og fordeles i mindre grad til de røde blodlegemer (forholdet mellem blod og plasma = 1,3).

Biotransformation

In vitro-studier af humane enzympræparater sammen med dyrs metabolisme *in vitro* og *in vivo* viste, at givinostat metaboliseres i udstrakt grad og danner flere metabolitter. CYP450 and UGT'er ikke involveret i de vigtigste metaboliske reaktioner. De enzymer, der danner de primære metabolitter, er kun delvist identificeret. Der er karakteriseret fire inaktive hovedmetabolitter hos mennesker og dyr, dog med forskelle i de kvantitative mængder.

Elimination

I plasma udviser givinostat en bifasisk eliminationsprofil med en gennemsnitlig tilsyneladende terminal eliminationsfase (halveringstid) på ca. 6 timer. Eliminationen af givinostat afhænger med sandsynlighed af metabolisme efterfulgt af renal og biliær udskillelse. Urinudskillelsen af givinostat og de vigtigste metabolitter hos mennesker er blevet undersøgt hos raske frivillige efter enkelt-doser og gentagne doser af givinostat. Procentdelen af udmannet givinostat genfundet i urinen var meget lav efter både en enkelt og gentagen administration to gange dagligt (< 3 % af dosis).

Linearitet/non-linearitet

Givinostats farmakokinetik er lineær, idet AUC_{∞} opnået efter en enkelt administration er sammenlignelig med den, der opnås ved gentagen administration en gang dagligt, med en mulig minimal tilsyneladende akkumulering af det aktive stof over tid (intervallet for de identificerede akkumuleringsforhold er 1,0-1,7).

Lineariteten blev undersøgt efter en enkelt administration af doser på 44,3 til 354,4 mg og flere administrationer af doser på 44,3 til 177,2 mg.

Vægt

I populations-PK-analyserne resulterede vægten i en signifikant påvirkning af givinostat-clearance. Virkningen er ikke lineær, dvs. at den er større ved mindre vægt og mindre ved vægt på 30 kg og derover. En vægtbaseret dosis er derfor anbefalet.

Karakteristika i specifikke grupper

Populations PK-analyserne viser, at alder eller samtidig administration af kortikosteroider ikke har indvirkning på givinostats farmakokinetik.

Givinostats farmakokinetik er blevet evalueret hos mandlige pædiatriske DMD-patienter i alderen fra 6 år og ældre.

Nedsat leverfunktion

Givinostat er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der skal udvises forsigtighed ved administration og monitorering af produktet hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Givinostat er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion forventes dog ikke at påvirke eksponeringen af givinostat, da renal udskillelse ikke er en væsentlig eliminationsvej for givinostat.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I orale toksicitetsstudier med gentagen dosering af givinostat hos rotter og aber sås et dosisafhængigt fald i antallet af hvide blodlegemer og relateret atrofi i lymfoide organer (thymus, lymfeknuder og milt), i antallet af røde blodlegemer og trombocytter og i cellulariteten i knoglemarven. Der blev desuden observeret en stigning i leverenzymen. Hos aber blev der endvidere iagttaget hyperplasi i galdegangene. Disse toksiciteter var generelt reversible ved seponering af lægemidlet, men udviklede sig ved lavere givinostat-eksponeringer blandt dyr end ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD).

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Givinostat var positiv for frameshift-mutationer ved høje doser *in vitro* i bakterier (Ames-test), negativ i pattedyrsceller (TK+/- i muselymfomceller) og negativ *in vivo* hos transgene BigBlue-rotter og grise, locus A.

Det kan konkluderes, at givinostat ikke udgør et relevant genotoksisk potentiale *in vivo*.

Der foreligger i øjeblikket ingen data fra karcinogenicitetsstudier med givinostat.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Givinostat forårsagede dosisafhængige fald i størrelse og vægt af mandlige accessoriske organer allerede fra den laveste dosis. Hos dyr i middel- og højdosisgruppen, forekom der en forøgelse af det prækoitale interval og færre parringspropper, sandsynligvis som følge af forstyrrelser i ejakulatdannelsen. Sædparametrene og antallet af drægtige hunner var imidlertid upåvirket.

Der blev observeret skadelige maternelle bivirkninger ved de høje dosisniveauer i toksicitetsstudierne af embryoføtal og præ- og postnatal udvikling. Virkninger på gestation, embryoføtal udvikling og kuldparametre blev anset for at være sekundære til maternal toksicitet. Virkninger på embryoføtal udvikling og kuldparametre blev dog allerede observeret ved middeldosisniveauer i studiet af embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner samt i lavdosisgruppen i studiet af præ-/postnatal

udvikling. Der sås ingen negative virkninger på afkommets adfærd, neurologiske vækst, kønsmodning og reproduktionsevne.

Generelt blev de reproduktionstoksiske virkninger observeret ved lavere givinostat-eksponeringer hos dyr end ved MRHD, bortset fra studiet af embryoføtal udvikling hos kaniner med en sikkerhedsmargin på ca. 10 i forhold til human eksponering ved MRHD.

Toksicitet hos unge

Hos rotter blev der observeret en række virkninger på de hæmatologiske parametre og lymfoide organer ved de høje dosisniveauer, som var helt eller delvist reversible. Disse virkninger blev observeret ved lavere givinostat-eksponeringer hos dyr end ved MRHD. Der blev ikke set behandlingsrelaterede virkninger på dyrenes vækst, kønsmodning, reproduktionsevne og udvikling af neuroadfærd.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 20 (E432)

Glycerol (E422)

Tragant (E413)

Natriumbenzoat (E211)

Ferskenaroma: naturlige aromastoffer, aromastoffer, propylenglycol (E1520)

Flødearoma: naturlige aromastoffer, aromastoffer, propylenglycol (E1520)

Saccharinnatrium(E954)

Flydende sorbitol (E420)

Vinsyre (E334)

Natriumhydroxid (E524)

Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter første åbning: 60 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet polyethylenterephthalat-flaske indeholdende 140 ml oral suspension lukket med en børnesikret lukning af højdensitetspolyethylen med sprøjteadapter af lavdensitetspolyethylen.

Hver æske indeholder en flaske og en doseringssprøjte på 5 ml.

Sprøjten på 5 ml har målestreger fra 1 til 5 ml i intervaller på 0,5 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1930/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. juni 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
 FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
 GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) nr. 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte givinostats virkning og sikkerhed ved behandling af Duchennes muskeldystrofi hos ambulante patienter i alderen 6 år og derover, som er i samtidig behandling med kortikosteroider, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af ambulante patienter med Duchennes muskeldystrofi i henhold til en aftalt protokol.	31. july 2033
For at bekræfte givinostats langsigtede virkning og sikkerhed ved behandling af Duchennes muskeldystrofi hos ambulante patienter i alderen 6 år og derover, som er i samtidig behandling med kortikosteroider, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende de endelige resultater af et ikke-interventionsstudie baseret på data fra behandlingssteder og/eller patientregistre i henhold til en aftalt protokol.	Endelig rapport: December 2037

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension
givinostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 8,86 mg givinostat (som hydrochloridmonohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumbenzoat (E211) og sorbitol (E420). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
Flaske med 140 ml og 5 ml skalainddelt doseringssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Omrystes ved at vende flasken op og ned ca. 40 gange i mindst 30 sekunder, indtil væsken er homogen.



Scan her for indlægsseddel eller besøg www.duvyzat.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

Skal anvendes inden for 60 dage efter åbning.

Dato for første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Tlf.: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1930/001

13. BATCHNUMMER

LOT:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Duvyzat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension
givinostat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 8,86 mg givinostat (som hydrochloridmonohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: natriumbenzoat (E211) og sorbitol (E420).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
140 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes før anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:
Skal anvendes inden for 60 dage efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1930/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension givinostat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duvyzat
3. Sådan skal du tage Duvyzat
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Duvyzat indeholder det aktive stof givinostat.

Det anvendes til behandling af Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos patienter i alderen 6 år og ældre, som er i stand til at gå, og som er i behandling med steroider.

DMD skyldes mutationer i DMD-genet. Disse ændringer i genet kompromitterer muskelcellernes funktion og fører til en gradvis nedbrydning af musklerne.

Ved at blokere aktiviteten af HDAC-enzymet i muskelcellerne forhindrer Duvyzat muskelnedbrydning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duvyzat

Tag ikke Duvyzat

- hvis du (eller dit barn) er allergisk over for givinostat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Duvyzat.

Duvyzat kan sænke antallet af blodlegemer i dit blod, navnlig antallet af blodplader, der er ansvarlige for blodets størkning (en tilstand kendt som trombocytopeni).

Lægen vil kontrollere dit blod for indhold af blodplader før behandlingen og regelmæssigt under hele behandlingen med Duvyzat.

Lægen reducerer muligvis din dosis for at øge antallet af blodplader eller afbryder behandlingen med Duvyzat, hvis trombocytopenien fortsætter.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever uventede blødninger.

Duvyzat kan være forbundet med forhøjet indhold af fedtstoffer (triglycerider) i blodet.

Lægen vil tage blodprøver, før du får Duvyzat og regelmæssigt under behandlingen for at kontrollere dit triglyceridniveau.

Givinostat-dosen skal reduceres i tilfælde af vedvarende stigning i indholdet af fedtstoffer (triglycerider) i dit blod.

Lægen afbryder muligvis behandlingen, hvis indholdet af fedtstoffer i blodet (triglycerider) ikke falder på trods af kosttiltag og dosisreduktioner.

Du kan opleve diarré og opkastninger, mens du tager Duvyzat.

Lægen justerer muligvis dosen af Duvyzat afhængigt af diarréens sværhedsgrad eller afbryder behandlingen, hvis diarréen og opkastningerne ikke aftager.

Lægen kan overveje at bruge lægemidler til at behandle opkastning, diarré og for at undgå et for stort væsketab.

Høje doser af Duvyzat (5 gange højere end den anbefalede dosis) kan forårsage uregelmæssig hjerterytme. Lægen vil vurdere, om du kan anvende Duvyzat, hvis der er en øget risiko for unormal hjerterytme, unormalt mineralniveau i din krop eller ved samtidig anvendelse af andre lægemidler. Lægen vil muligvis kontrollere din hjertefunktion, når du starter behandlingen med Duvyzat, hvis du har et underliggende hjerteproblem, eller hvis du bruger lægemidler, der kan forårsage uregelmæssig hjerterytme.

Lægen kan overveje at afbryde behandlingen med Duvyzat, hvis din hjerterytme er uregelmæssig.

Kontakt lægen, som vil afbryde din behandling med Duvyzat, hvis du oplever en eller flere af ovenstående tilstande.

Brug af andre lægemidler sammen med Duvyzat

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Duvyzat kan øge risikoen for bivirkninger af visse andre lægemidler ved at øge mængden af disse lægemidler i blodet. Nogle af disse lægemidler omfatter:

- carbamazepin, phenytoin (lægemidler der anvendes til behandling af epilepsi)
- amitriptylin (lægemiddel der anvendes til behandling af nedtrykthed og depression)
- digoxin (lægemiddel der anvendes til behandling af hjertesvigt og unormal hjerterytme)
- metformin (lægemiddel der anvendes til at kontrollere type II-diabetes)
- amilorid (lægemiddel der anvendes til behandling af forhøjet blodtryk)
- histamin type 2-receptorantagonister (lægemidler der bruges til at behandle sår i tolvfingertarmen og mavesækken og almindelig halsbrand).

Der bør udvises forsigtighed, når Duvyzat administreres sammen med lægemidler, der kan forårsage unormal hjerterytme.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid, mens du tager Duvyzat, skal du straks kontakte lægen. Anvendelse af Duvyzat bør undgås, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan forårsage svimmelhed eller træthed. Hvis du føler dig svimmel eller træt, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Duvyzat indeholder sorbitol, natriumbenzoat og natrium

Sorbitol:

Dette lægemiddel indeholder 400 mg sorbitol pr. ml.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel.

Natriumbenzoat:

Dette lægemiddel indeholder 4,4 mg natriumbenzoat pr. ml.

Natriumbenzoat kan øge forekomsten gulsot (gulfarvning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger).

Natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du tage Duvyzat

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Duvyzat skal tages via munden ved hjælp af en sprøjte. Det skal tages to gange om dagen. Den anbefalede dosis af Duvyzat afhænger af legemsvægt, som angivet i tabel 1.

Tabel 1 – Anbefalet dosis

Vægt (kg):	Mængden af Duvyzat oral suspension, der skal tages to gange dagligt
≥ 15 og < 20	2,5 ml
≥ 20 og < 40	3,5 ml
≥ 40 og < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Hvis den ordinerede dosis er mere end 5 ml pr. dosis, kan den samme oralsprøjte anvendes mere end én gang.

Lægen vil reducere din dosis (se tabel 2), hvis der opstår visse symptomer (se Advarsler og forsigtighedsregler):

- nedsat blodpladetal
- moderat eller svær diarré (mere end 4 afføringer om dagen)
- øget indhold af fedtstoffer i dit blod.

Tabel 2 – Første dosisreduktion

Vægt (kg):	Mængden af Duvyzat oral suspension, der skal tages to gange dagligt
≥ 15 og < 20	2,0 ml
≥ 20 og < 40	2,5 ml
≥ 40 og < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Hvis ovenstående bivirkninger ikke forbedres, vil lægen sandsynligvis reducere din dosis yderligere (se tabel 3).

Tabel 3 – Anden dosisreduktion

Vægt (kg):	Mængden af Duvyzat oral suspension, der skal tages to gange dagligt
≥ 15 og < 20	1,5 ml
≥ 20 og < 40	2,0 ml
≥ 40 og < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Hvis disse bivirkninger stadig varer ved, eller hvis du oplever uregelmæssig hjerterytme, vil lægen overveje at afbryde behandlingen med Duvyzat.

Administration

Duvyzat er til oral anvendelse.

Den orale suspension skal rystes i hånden ca. 40 gange i mindst 30 sekunder ved kontinuerligt at dreje flasken op og ned, indtil den orale suspension er grundigt blandet og ser ens ud i hele flasken.

Suspensionen doseres ved hjælp af den orale doseringssprøjte.

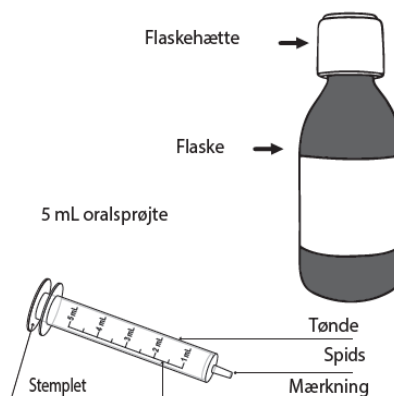
Vigtige oplysninger vedrørende dosering af Duvyzat:

Bed lægen eller apotekspersonalet om at vise dig, hvordan du måler den ordinerede dosis.

- Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisninger (se tabel 1, 2, 3).
- Den anbefalede dosis af Duvyzat skal tages oralt 2 gange om dagen.
- Tag Duvyzat, som det er (må ikke fortyndes i med vand eller andre væsker).
- Tag Duvyzat sammen med mad for at reducere den bitre smag af givinostat.
- Tag altid Duvyzat ved hjælp af den oralsprøjte (5 ml), der følger med lægemidlet.

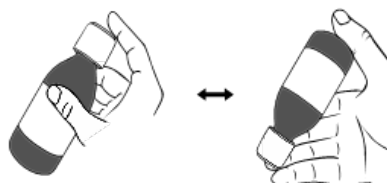
Kun ved førstegangsbrug af flaske:

Tag flasken med Duvyzat og oralsprøjten til 5 ml ud af kartonen (se figur A).



Figur A

Trin 1. Sørg for, at flasken er lukket ordentligt, og ryst flasken ca. 40 gange i mindst 30 sekunder ved kontinuerligt at dreje den op og ned (se figur B). Stop, når Duvyzat oral suspension er grundigt blandet og ser ens ud i hele flasken.



Figur B

Trin 2. Åbn flasken ved at trykke ned på flaskehætten og dreje den til venstre (mod uret) (se figur C). Smid ikke flaskehætten ud.

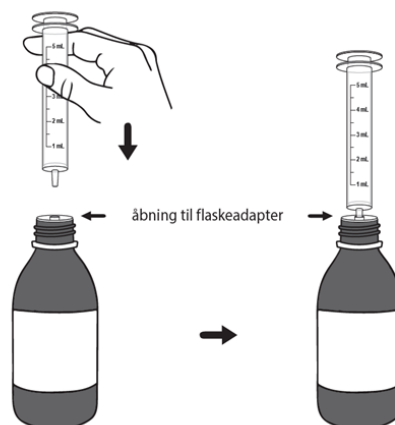


Figur C

Trin 3.

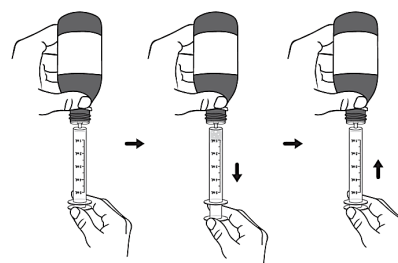
Kun ved førstegangsbrug: Anvend den medfølgende oralsprøjte, og sæt spidsen af oralsprøjten i flaskeadapterens åbning (se figur D).

Ved alle andre anvendelser: Anvend den medfølgende oralsprøjte, tryk stemplet helt ned (for at fjerne luft), og sæt spidsen af oralsprøjten i flaskeadapterens åbning (se figur D).



Figur D

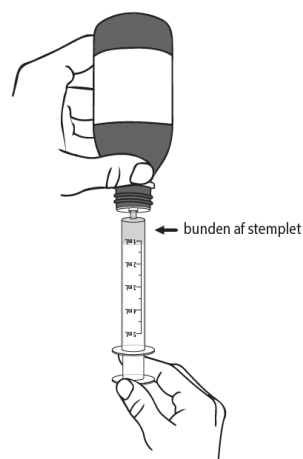
Trin 4. Hold fast i oralsprøjten, og vend flasken på hovedet. Træk langsomt stemplet tilbage for at trække en lille smule af suspensionen op. Tryk derefter stemplet helt ned for at fjerne eventuelle luftbobler (se figur E).



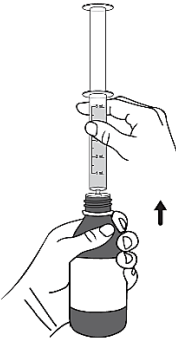
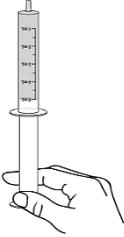
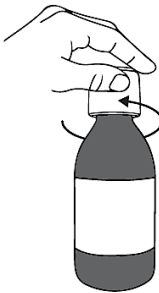
Figur E

Trin 5. Træk langsomt stemplet ud, indtil bunden af stemplet er på niveau med markeringen på oralsprøjten for den ordinerede dosis af Duvyzat (se figur F).

Hvis din ordinerede dosis er mere end 5 ml, skal du bruge den samme oralsprøjte mere end én gang.



Figur F

Trin 6. Hold stemplet i samme position, vend flasken på højkant, og anbring den forsigtigt på en plan overflade. Fjern oralsprøjten ved forsigtigt at dreje eller trække den ud af flaskeadapterens åbning. Hold ikke i oralsprøjten ved stemplet, da stemplet kan falde ud (se figur G). Tag eller giv Duvyzat umiddelbart efter, at det er trukket op i oralsprøjten. Opbevar ikke den fyldte oralsprøjte.	 Figur G
Trin 7. Kontroller, at den ordinerede mængde (ml) Duvyzat er trukket op i oralsprøjten (se figur H). Figur H viser et eksempel på en dosis på 5 ml. Din dosis kan være en anden mængde.	 Figur H
Trin 8. Barnet eller den voksne skal sidde oprejst for at tage en dosis Duvyzat. Anbring spidsen af oralsprøjten mod indersiden af kinden. Tryk langsomt stemplet helt ned, indtil der ikke er mere lægemiddel tilbage i oralsprøjten. Hvis den ordinerede dosis er mere end 5 ml, skal du gentage trin 3 til trin 8 for at administrere den resterende del af dosen.	
Trin 9. Sæt hættten på flasken efter brug, og drej hættten til højre (med uret) for at lukke flasken (se figur I).	 Figur I
Trin 10. Vask oralsprøjten i vand, og lad den tørre. Opbevar oralsprøjten på et rent og tørt sted.	

Hvis du har taget for meget Duvyzat

Kontakt lægen eller hospitalet, hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Duvyzat.

Lægen vil afgøre, hvilken behandling der skal gives. Dette kan omfatte en undersøgelse af din hjertefunktion.

Hvis du har glemt at tage Duvyzat

Det er vigtigt at tage den korrekte dosis.

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis, når det er nødvendigt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at tage Duvyzat

Du må ikke holde op med at tage Duvyzat uden at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan få en eller flere af følgende bivirkninger efter indtagelse af Duvyzat:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- mavesmerter (abdominalsmerter)
- fald i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- diarré
- forhøjet indhold af fedtstoffer i blodet (hypertriglyceridæmi)
- feber (pyreksi)
- opkastning

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- angst
- forstoppelse
- nedsat appetit
- svimmelhed
- rødme i huden (erytem)
- træthed
- diarré og opkastning (gastroenteritis)
- ansamling af blod under huden (hæmatom)
- forhøjet indhold af skjoldbruskkirtelstimulerende hormon (TSH) i blodet
- ledsmerter (artralgi)
- muskelsmerter (myalgi)
- muskelsvaghed
- udslæt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på flasken efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Skal anvendes inden for 60 dage efter åbning.

Ikke anvendt Duvyzat oral suspension, der er tilovers efter 60 dage efter første åbning af beholderen, skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Duvyzat indeholder

Aktivt stof: givinostat.

Hver ml oral suspension indeholder 8,86 mg givinostat (som hydrochloridmonohydrat).

Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20 (E432), glycerol (E422), tragant (E413), natriumbenzoat (E211), ferskenaroma (naturlige aromastoffer, aromastoffer, propylenglycol E1520), flødearoma (naturlige aromastoffer, aromastoffer, propylenglycol E1520), saccharinnatrium (E954), flydende sorbitol (E420), vinsyre (E334), natriumhydroxid (E524), rensat vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Duvyzat er en hvid til råkvid eller svagt lyserød oral suspension.

Æske med en flaske på 140 ml.

Flasken er pakket med en 5 ml gradueret oralsprøjte. Oralsprøjten har målestreger fra 1 til 5 ml i intervaller på 0,5 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Fremstiller

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spanien

eller

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Scan koden med en mobil enhed for at få indlægssedlen på forskellige sprog.



Eller besøg <https://www.duvyzat.eu>

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER OG FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.

- **Similaritet**

CHMP er af den opfattelse, at Duvyzat ikke ligner allerede godkendte lægemidler til sjældne sygdomme i henhold til artikel 3 i Kommissionens forordning (EC) nr. 847/2000. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.