

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Duvyzat 8,86 mg/ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 8,86 mg γκιβινοστάτη (ως υδροχλωρική μονοϋδρική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε ml περιέχει 4,4 mg βενζοϊκού νατρίου (E211).

Κάθε ml περιέχει 400 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα.

Λευκό έως υπόλευκο ή ελαφρώς ροζ, ομοιογενές εναιώρημα όταν αναμειγνύεται.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Duvyzat ενδείκνυται για τη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας Duchenne (DMD) σε περιπατητικούς ασθενείς, ηλικίας 6 ετών και άνω, και με ταυτόχρονη θεραπεία κορτικοστεροειδών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με γκιβινοστάτη θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της μυϊκής δυστροφίας Duchenne.

Δοσολογία

Πριν από την έναρξη της γκιβινοστάτης θα πρέπει να λαμβάνεται και να αξιολογείται ο αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων αναφοράς και τα τριγλυκερίδια. Δεν πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη της θεραπείας με γκιβινοστάτη σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από $150 \times 10^9/l$. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων και τα τριγλυκερίδια θα πρέπει να παρακολουθούνται όπως συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να καθοριστεί εάν απαιτούνται τροποποιήσεις της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4 και οδηγίες προσαρμογής της δόσης παρακάτω).

Επιπλέον, σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που προκαλούν παράταση του διαστήματος QT, θα πρέπει να διεξάγεται ΗΚΓ κατά την έναρξη της θεραπείας με γκιβινοστάτη, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη δόση της γκιβινοστάτης βασίζεται στο σωματικό βάρος και θα πρέπει να χορηγείται από στόματος δύο φορές την ημέρα (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1 – Συνιστώμενη δοσολογία

Βάρος ^(α)	Δοσολογία	Όγκος πόσιμου εναιωρήματος
15 kg έως λιγότερο από 20 kg	22,2 mg δύο φορές ημερησίως	2,5 ml δύο φορές ημερησίως
20 kg έως λιγότερο από 40 kg	31 mg δύο φορές ημερησίως	3,5 ml δύο φορές ημερησίως
40 kg έως λιγότερο από 60 kg	44,3 mg δύο φορές ημερησίως	5 ml δύο φορές ημερησίως
60 kg ή περισσότερο	53,2 mg δύο φορές ημερησίως	6 ml δύο φορές ημερησίως

^(α) Με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος

Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που καθίστανται μη περιπατητικοί πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού με βάση τη συνολική αξιολόγηση οφέλους και κινδύνου.

Προσαρμογή της δόσης για θρομβοπενία, διάρροια ή υπερτριγλυκεριδαιμία

Θα πρέπει να εφαρμόζεται μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 2) για ασθενείς με:

- Αριθμό αιμοπεταλίων $< 150 \times 10^9/l$ που επαληθεύτηκε με δύο αξιολογήσεις με διαφορά μίας εβδομάδας, ή
- Μέτρια ή σοβαρή διάρροια (περισσότερες από 4 κενώσεις την ημέρα), ή
- Τριγλυκερίδια νηστείας $> 300 \text{ mg/dl}$ που επαληθεύτηκαν με δύο αξιολογήσεις με διαφορά μίας εβδομάδας.

Με βάση τη βαρύτητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας πριν από την τροποποίηση της δοσολογίας.

Πίνακας 2 – Τροποποιήσεις της δοσολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες

Βάρος ^(α)	Πρώτη τροποποίηση δοσολογίας ^(β)		Δεύτερη τροποποίηση δοσολογίας ^(γ)	
	Δοσολογία	Όγκος πόσιμου εναιωρήματος	Δοσολογία	Όγκος πόσιμου εναιωρήματος
15 kg έως λιγότερο από 20 kg	17,7 mg δύο φορές ημερησίως	2 ml δύο φορές ημερησίως	13,3 mg δύο φορές ημερησίως	1,5 ml δύο φορές ημερησίως
20 kg έως λιγότερο από 40 kg	22,2 mg δύο φορές ημερησίως	2,5 ml δύο φορές ημερησίως	17,7 mg δύο φορές ημερησίως	2 ml δύο φορές ημερησίως
40 kg έως λιγότερο από 60 kg	31 mg δύο φορές ημερησίως	3,5 ml δύο φορές ημερησίως	26,6 mg δύο φορές ημερησίως	3 ml δύο φορές ημερησίως
60 kg ή περισσότερο	39,9 mg δύο φορές ημερησίως	4,5 ml δύο φορές ημερησίως	35,4 mg δύο φορές ημερησίως	4 ml δύο φορές ημερησίως

^(α) Με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος

(β) Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες επιμένουν μετά την πρώτη τροποποίηση της δοσολογίας, προχωρήστε σε δεύτερη τροποποίηση της δοσολογίας.

(γ) Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες επιμένουν μετά τη δεύτερη τροποποίηση της δοσολογίας, το Duvyzat θα πρέπει να διακοπεί.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν διπλή ή επιπλέον δόση εάν παραλειφθεί μια δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Duvyzat σε παιδιά ηλικίας έως 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Πριν από τη χρήση του, το εναιώρημα πρέπει να ανακινείται για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα περιστρέφοντας τη φιάλη κατά 180° τουλάχιστον 40 φορές και η ομοιογένεια του εναιωρήματος πρέπει να επαληθεύεται οπτικά.

Η εσφαλμένη ανακίνηση μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή σε υποδοσολογία.

Το Duvyzat πρέπει να λαμβάνεται ως έχει (δηλ. να μην αραιώνεται σε ή με νερό ή άλλα υγρά).

Το εναιώρημα θα πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος για τη μέτρηση του κατάλληλου όγκου εναιωρήματος που αντιστοιχεί στη συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή.

Το Duvyzat θα πρέπει να χορηγείται με την κατανάλωση τροφής για τον μετριασμό της πικρής γεύσης της γκιβινοστάτης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογικές επιδράσεις

Η γκιβινοστάτη σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη θρομβοπενία και άλλα σημεία μυελοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης αιμοσφαιρίνης και της ουδετεροπενίας.

Η επίδραση είναι πιο εμφανής στον αριθμό των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με γκιβινοστάτη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γκιβινοστάτη, δηλ. κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες της θεραπείας, στον μήνα 3 και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες.

Σε περίπτωση εμμένουσας θρομβοπενίας, η δόση της γκιβινοστάτης θα πρέπει να προσαρμόζεται. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ανωμαλίες εξακολουθούν να επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με αύξηση της δόσης λόγω αύξησης του σωματικού βάρους, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 2 μήνες μετά την αύξηση της δόσης.

Αυξημένα τριγλυκερίδια

Η γκιβινοστάτη σχετίζεται με αυξημένα τριγλυκερίδια ορού.

Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με γκιβινοστάτη.

Τα τριγλυκερίδια θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον τον τρίτο μήνα, τον έκτο μήνα και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες.

Σε ασθενείς με DMD με εμμένονσα αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων σε κατάσταση νηστείας ($> 300 \text{ mg/dl}$), η δόση της γκιβινοστάτης θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2.

Η θεραπεία με γκιβινοστάτη θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα τριγλυκερίδια παραμένουν αυξημένα παρά την κατάλληλη διαιτητική παρέμβαση και την προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Η διάρροια και ο έμετος ήταν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε κλινικές δοκιμές με γκιβινοστάτη στη DMD (βλ. παράγραφο 4.8).

Η διάρροια και ο έμετος εμφανίζονται συνήθως εντός των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με γκιβινοστάτη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γκιβινοστάτη, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεμετικών ή αντιδιαρροϊκών φαρμάκων.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται υποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών όπως απαιτείται για την πρόληψη της αφυδάτωσης.

Η δόση της γκιβινοστάτης θα πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση μέτριας ή σοβαρής διάρροιας (περισσότερες από 4 κενώσεις την ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ανωμαλίες εξακολουθούν να επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.2).

Παράταση του διαστήματος QTc

Η γκιβινοστάτη μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QTc σε δόσεις 5 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση.

Η γκιβινοστάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου), σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT, στεφανιαία νόσο ή διαταραχές ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QT. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνονται ΗΚΓ κατά την έναρξη της θεραπείας με Duvyzat, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε ασθενείς με υποκαλιαιμία αυτό θα πρέπει να διορθωθεί πριν από την έναρξη της χορήγησης γκιβινοστάτης και να παρακολουθείται σε περίπτωση αφυδάτωσης λόγω διάρροιας.

Το Duvyzat θα πρέπει να αναστέλλεται εάν το διάστημα QTc είναι $> 500 \text{ ms}$ ή η μεταβολή από την αρχική τιμή είναι $> 60 \text{ ms}$.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 400 mg σορβιτόλης σε κάθε ml που ισοδυναμεί με 40 mg/kg .

Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η ποσότητα της σορβιτόλης στα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από στόματος φαρμακευτικών προϊόντων, που χορηγούνται ταυτόχρονα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 4,4 mg βενζοϊκού νατρίου σε κάθε ml που ισοδυναμεί με 0,44 mg/kg.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Duvyzat με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστό ή πιθανό κίνδυνο για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), π.χ. αναισθητικά (π.χ. σεβοφλουράνιο, προποφόλη), αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη), αντιεμετικά (ονδανσετρόνη), αντιβιοτικά (φλουκοναζόλη, αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη), αντιψυχωσικά (αριπιπραζόλη, ρισπεριδόνη) και αντιισταμινικά (π.χ. φαμοτιδίνη). Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός και όχι εξαντλητικός.

Η επίδραση της ταυτόχρονης χρήσης του Duvyzat με αντιθρομβωτικά φάρμακα στον αριθμό των αιμοπεταλίων είναι άγνωστη.

Το Duvyzat πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τις τιμές των τριγλυκεριδίων, καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Επίδραση της γκιβινοστάτης στην φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μια ασθενής αναστολή του CYP3A4, κυρίως στο έντερο διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (DDI) σε ανθρώπους. Απαιτείται προσοχή όταν η γκιβινοστάτη συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό περιθώριο.

Η δυνατότητα αναστολής της εντερικής πρωτεΐνης μεταφορέα P-gr δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αποτελούν υπόστρωμα του μεταφορέα P-gr και έχουν στενό θεραπευτικό περιθώριο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή με την γκιβινοστάτη.

Μια ασθενής αναστολή του μεταφορέα νεφρικής πρόσληψης OCT2 παρατηρήθηκε *in vitro* και σε κλινικές δοκιμές με την γκιβινοστάτη μέσω μετρήσεων της κρεατινίνης. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αποτελούν υπόστρωμα του μεταφορέα OCT2 και έχουν στενό θεραπευτικό περιθώριο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή με την γκιβινοστάτη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γκιβινοστάτης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της γκιβινοστάτης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η γκιβινοστάτη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η γκιβινοστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της γκιβινοστάτης στη γονιμότητα. Η γκιβινοστάτη έδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες στους επικουρικούς αδένες σε αρσενικούς

αρουραίους, ωστόσο, η γονιμότητα των ζώων δεν επηρεάστηκε (βλ. παράγραφο 5.3). Η σχετικότητα για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γκιβινοστάτη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη και κόπωση μετά τη χορήγηση γκιβινοστάτης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας του Duvyzat βασίζεται σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 διάρκειας 18 μηνών σε συνολικά 179 περιπατητικούς ασθενείς με DMD ηλικίας 6 ετών και άνω που λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με στεροειδή, εκ των οποίων 118 λάμβαναν γκιβινοστάτη έως 62 mg δύο φορές την ημέρα και 61 λάμβαναν εικονικό φάρμακο (μελέτη EPIDYS).

Τα πιο συχνά συμβάντα που εμφανίστηκαν στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (με βάση συγκεντρωτικούς όρους, κατά περίπτωση) ήταν διάρροια (38,1%), κοιλιακό άλγος (33,9%), θρομβοπενία (32,2%), έμετος (28,8%) και υπερτριγλυκεριδαμία (22,9%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα κατά MedDRA (βλ. Πίνακα 3). Ο πίνακας περιέχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκιβινοστάτη με συχνότητα μεγαλύτερη από 2% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη μελέτη EPIDYS.

Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης ορίζεται βάσει της παρακάτω συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3 – Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκιβινοστάτη με συχνότητα μεγαλύτερη από 2% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη EPIDYS

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ^(a)	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπερτριγλυκεριδαμία ^(b)	Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές		Αιμάτωμα
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια ^(γ) , Έμετος, Κοιλιακό άλγος ^(δ)	Δυσκοιλιότητα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα, Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, Αρθραλγία, Μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Κόπωση
Διερευνήσεις		Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος ^(Ε)

^(α) Η θρομβοπενία περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και θρομβοπενία.

^(β) Η υπερτριγλυκεριδαιμία περιλαμβάνει την υπερτριγλυκεριδαιμία και τα αυξημένα τριγλυκερίδια στο αίμα.

^(γ) Η διάρροια περιλαμβάνει τη διάρροια και τα μαλακά κόπρανα.

^(δ) Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος και άλγος της άνω κοιλιακής χώρας.

^(ε) Η αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος περιλαμβάνει μη φυσιολογική εξέταση της θυρεοειδικής λειτουργίας και αυξημένη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη αίματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές μεταβολές

Η γκιβινοστάτη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται μετά από περίπου 88 ημέρες ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων παρέμεινε χαμηλός καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπήρξαν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια που να σχετίζονται με θρομβοπενία. Μετά τη μείωση της δόσης της γκιβινοστάτης, τα αιμοπετάλια επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές σε περίπου 3-4 εβδομάδες.

Θρομβοπενία εμφανίστηκε στο 32,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat και σε κανέναν ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Το 86,8% αυτών των αντιδράσεων αναφέρθηκαν ως ήπιας μορφής και το 13,2% ως μέτριας μορφής.

Ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης της γκιβινοστάτης στο 28% των ασθενών. Οι ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο αποκλείστηκαν από τις μελέτες.

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη και μειωμένα ουδετερόφιλα παρατηρήθηκαν επίσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκιβινοστάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Μεταβολές των τριγλυκεριδίων

Η γκιβινοστάτη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται μετά από περίπου 221 ημέρες. Μετά τη διακοπής της δόσης της γκιβινοστάτης, τα αιμοπετάλια επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές σε περίπου 90 ημέρες.

Τα υψηλά τριγλυκερίδια (δηλ. επίπεδα > 300 mg/dl) είχαν ως αποτέλεσμα διακοπή και οδήγησαν σε τροποποίηση της δοσολογίας στο 2% και 8%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat.

Υπερτριγλυκεριδαιμία εμφανίστηκε στο 22,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat. Το 70,4% αυτών των συμβάντων αναφέρθηκαν ως ήπιας μορφής, το 25,9% ως μέτριας μορφής και μία περίπτωση (3,7%) ως βαριάς μορφής.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Γαστρεντερικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του εμέτου και του κοιλιακού άλγους, εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γκιβινοστάτη.

Διάρροια αναφέρθηκε στο 38% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat (με αναφορά 1 περιστατικού βαριάς μορφής) σε σύγκριση με το 18% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η διάρροια παρουσιαζόταν συνήθως εντός των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με Duvyzat.

Έμετος παρουσιάστηκε στο 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat (με αναφορά 2 περιστατικών βαριάς μορφής) σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο έμετος παρουσιαζόταν συνήθως εντός των 2 μηνών θεραπείας.

Κοιλιακό άλγος παρουσιάστηκε στο 34% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat σε σύγκριση με το 23% των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο. Ένα περιστατικό κοιλιακού άλγους ήταν σοβαρό.

Περιγραφή άλλων εργαστηριακών ανωμαλιών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του υποθυρεοειδισμού ή/και της αυξημένης θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) παρουσιάστηκαν στο 5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Duvyzat σε σύγκριση με το 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, παρατηρήθηκαν συμβάντα υποθυρεοειδισμού (συχνά) σε μακροχρόνια θεραπεία.

Τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο αίμα ήταν γενικά έως 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο χωρίς ή με μικρές αλλαγές στις θυρεοειδικές ορμόνες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής παρακολούθησης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, κωδικός ATC: M09AX14.

Μηχανισμός δράσης

Η γκιβινοστάτη είναι ένας αναστολέας της αποακετυλάσης ιστονών (HDAC) τάξης I και II που ρυθμίζει την ανεξέλεγκτη δραστηριότητα της HDAC στους δυστροφικούς μύες, η οποία συμβάλλει στην παθολογία της μυϊκής δυστροφίας Duchenne (DMD).

Η αναστολή της HDAC μέσω της γκιβινοστάτης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη βλάβη των μυϊκών ινών, τη χρόνια μυϊκή φλεγμονή, την ίνωση, την εναπόθεση λίπους και προάγει τη μιτοχονδριακή βιογένεση.

Ο μηχανισμός δράσης της γκιβινοστάτης είναι ανεξάρτητος από την υποκείμενη μετάλλαξη του γονιδίου της δυστροφίνης που προκαλεί τη νόσο.

Κλάσμα του μυϊκού λίπους όπως αξιολογείται με φασματοσκοπία MR

Το ποσοστό του κλάσματος λίπους που υπάρχει στους έξω πλατείς μύες (VLM) του μηρού μετρήθηκε στη μελέτη EPIDYS χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού. Για τους ασθενείς

με αρχικό κλάσμα λίπους των VLM στο εύρος $> 5\%$ έως $\leq 30\%$, η μέση αύξηση του κλάσματος λίπους των VLM με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων στους 18 μήνες ήταν 7,63% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Duvyzt σε σύγκριση με αύξηση 10,56% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Duvyzt σε ασθενείς με DMD αξιολογήθηκαν στη μελέτη EPIDYS. Η EPIDYS ήταν μια τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 διάρκειας 18 μηνών σε 179 περιπατητικούς ασθενείς με DMD ηλικίας 6 ετών και άνω. Η γκιβινοστάτη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν επιπλέον μιας σταθερής δόσης κορτικοστεροειδών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς στρατολογήθηκαν σε 2 ομάδες:

- Ομάδα Α (120 ασθενείς): συμμετέχοντες με αρχικό κλάσμα λίπους των VLM στο εύρος $> 5\%$ και $\leq 30\%$, όπως αξιολογήθηκε με MRS.
- Ομάδα Β (59 ασθενείς): συμμετέχοντες με αρχικό κλάσμα λίπους των VLM εκτός του παραπάνω εύρους (τα άλλα κριτήρια ήταν τα ίδια).

Εφαρμόστηκε ένα δοσολογικό σχήμα ανάλογα με το βάρος. Η δόση έναρξης ήταν αρχικά 17,7 - 62 mg γκιβινοστάτη χορηγούμενη από στόματος δύο φορές την ημέρα, με μειωμένη δόση των 11,8 - 41,4 mg δύο φορές την ημέρα. Το πρωτόκολλο στη συνέχεια τροποποιήθηκε με μείωση της δόσης έναρξης για τους νέους συμμετέχοντες στα 11,8 - 41,4 mg δύο φορές την ημέρα, επιτρέποντας μια περαιτέρω μείωση της δόσης κατά στα 9,4 - 33,1 mg δύο φορές την ημέρα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο στην Ομάδα Α (προκαθορισμένος πληθυσμός κύριας ανάλυσης) ήταν η μεταβολή στον χρόνο για να ολοκληρωθεί η δοκιμασία ανάβασης 4 σκαλοπατιών (4SC) στους 18 μήνες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο επετεύχθη και η γκιβινοστάτη μείωσε σημαντικά ($p=0,035$) την επιδείνωση στη δοκιμασία 4SC σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με βάση την προκαθορισμένη ανάλυση της λογαριθμικής κλίμακας (Πίνακας 4). Όταν τα αποτελέσματα αναλύθηκαν σε μη λογαριθμική κλίμακα, η μέση τιμή της δοκιμασίας 4SC αυξήθηκε κατά 1,25 δευτερόλεπτα στην ομάδα της γκιβινοστάτης έναντι 3,03 δευτερολέπτων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 4). Επομένως, η επίδραση της θεραπείας (μεταβολή από την αρχική τιμή με γκιβινοστάτη μείον μεταβολή από την αρχική τιμή με εικονικό φάρμακο) ήταν -1,78 δευτερόλεπτα ($p=0,037$).

Πίνακας 4 - Μελέτη EPIDYS: Χρόνος (δευτερόλεπτα) για τη δοκιμασία 4SC, Μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή στους 18 μήνες (Ομάδα Α)

Χρόνος για τη δοκιμασία 4SC	Γκιβινοστάτη [§] (N = 81)	Εικονικό φάρμακο ^{§, L1} (N=39)
Ανάλυση λογαριθμικής κλίμακας*		
Μέση τιμή GLS (SE λογαριθμικής κλίμακας) (95% CI)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
Μέση αναλογία GLS (γκιβινοστάτη/εικονικό φάρμακο) (SE λογαριθμικής κλίμακας) (95% CI) τιμή p	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Απουσία ανάλυσης λογαριθμικής κλίμακας		
Μέση τιμή LS (95% CI)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)

Χρόνος για τη δοκιμασία 4SC	Γκιβινοστάτη [§] (N = 81)	Εικονικό φάρμακο ^{§, L1} (N=39)
Διαφορά στη μέση τιμή LS (γκιβινοστάτη- εικονικό φάρμακο) (95% CI) τιμή p	-1,78 (-3,462, -0,106) 0,0374	

* Πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογαριθμικής κλίμακας, καθώς τα δεδομένα δεν ήταν κανονικά καταναμεμένα.

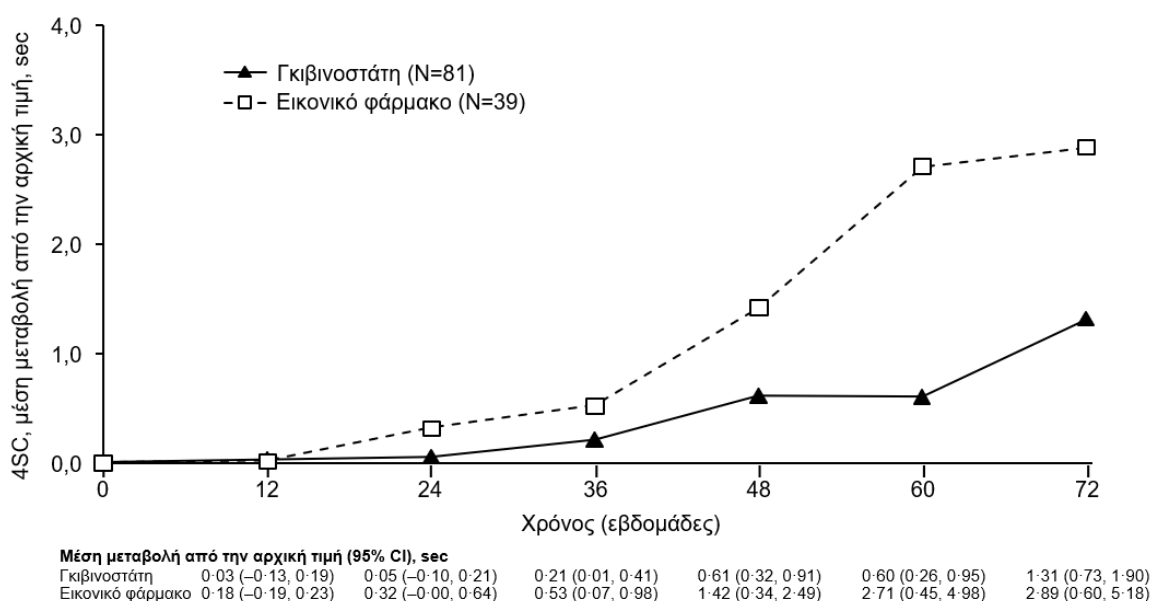
[§] Η γκιβινοστάτη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν επιπλέον μιας σταθερής δόσης κορτικοστεροειδών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Σημείωση: Οι μέσες τιμές LS, τα CI και οι τιμές p λαμβάνονται από ένα μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA) για τη μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή στη δοκιμασία 4SC τον Μήνα 18.

Η μέση μεταβολή GLS από την αρχική τιμή θα πρέπει να ερμηνεύεται ως μεταβολή ποσοστού (EOS/αρχική τιμή).

Το Σχήμα 1 περιγράφει τον παρατηρούμενο μέσο χρόνο στη δοκιμασία 4SC κατά τη διάρκεια των 72 εβδομάδων θεραπείας στις δύο ομάδες.

Σχήμα 1 – Μελέτη 48: Παρατηρούμενη μέση μεταβολή σε δευτερόλεπτα στη δοκιμασία 4SC ανά θεραπεία με την πάροδο του χρόνου (Ομάδα Α)

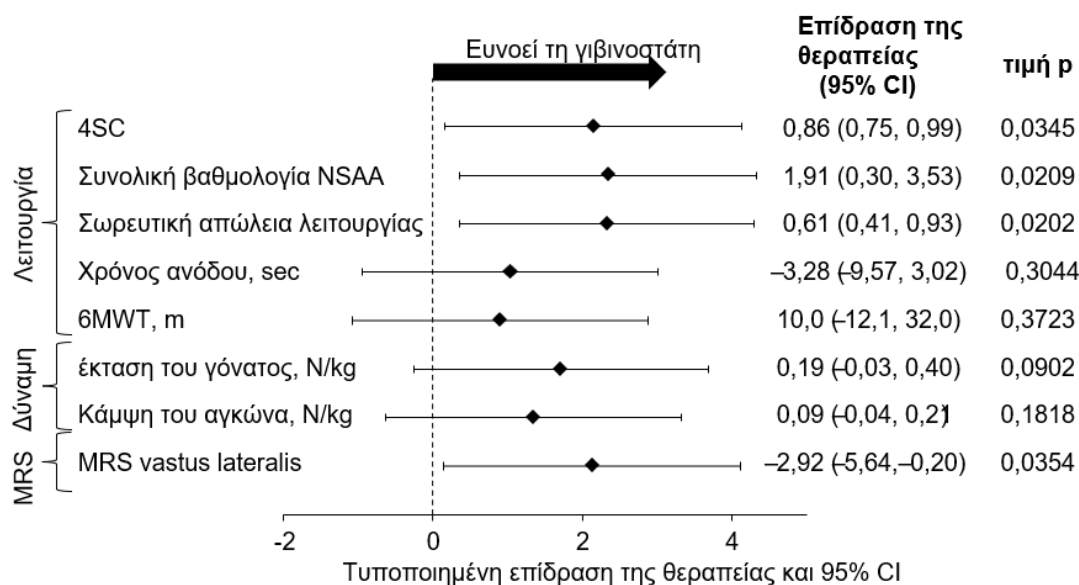


[§] Η γκιβινοστάτη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν επιπλέον μιας σταθερής δόσης κορτικοστεροειδών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην Ομάδα Α ήταν η μεταβολή στη σωματική λειτουργία από την αξιολόγηση αναφοράς έως τους 18 μήνες σύμφωνα με την αξιολόγηση της Κλίμακας North Star για την αξιολόγηση της ικανότητας μετακίνησης (NSAA), του χρόνου ανύψωσης από το δάπεδο (TTR), της απόστασης που διανύθηκε σε 6 λεπτά (6MWT), της μυϊκής δύναμης όπως εκτιμάται από την έκταση του γόνατος και την κάμψη του αγκώνα μετρούμενες με μυομετρία χειρός (HHM) και του κλάσματος λίπους στους έξω πλατείς μύες όπως εκτιμάται με την τεχνική της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού (MRS). Γενικά, από τα αποτελέσματα των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων που αξιολογούν τη λειτουργία, τη δύναμη και τη

μορφολογία των μυών δεν επιτεύχθηκε επίσημη στατιστική σημαντικότητα με βάση την προκαθορισμένη ανάλυση Hochberg, ωστόσο όλα τα αποτελέσματα ήταν υπέρ της γκιβινοστάτης (Σχήμα 2).

Σχήμα 2 - Μελέτη EPIDYS: Πρωτεύοντα και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της γκιβινοστάτης έναντι του εικονικού φαρμάκου (Ομάδα Α)[§]



[§] Η γκιβινοστάτη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν επιπλέον μιας σταθερής δόσης κορτικοστεροειδών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Η μακροχρόνια ασφάλεια, ανεκτικότητα και αποτελεσματικότητα της γκιβινοστάτης αξιολογούνται σε μια εν εξελίξει προοπτική ανοικτής επισημάνσης μελέτη μακροχρόνιας επέκτασης (OLE) που ονομάζεται STUDY 51. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη δοκιμή φάσης 2 με γκιβινοστάτη (STUDY 43) και οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τις δοκιμές φάσης 3 με γκιβινοστάτη (EPIDYS) εντάχθηκαν στη STUDY 51. Επιπλέον, 30 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με γκιβινοστάτη εντάχθηκαν στην κοόρτη OLE. Συνολικά, εντάχθηκαν 207 άνδρες ασθενείς που έλαβαν γκιβινοστάτη με δοσολογικό σχήμα βασισμένο στο βάρος, το οποίο κυμάνθηκε από 9,4 mg δύο φορές ημερησίως έως 62 mg δύο φορές ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν σταθερή δόση κορτικοστεροειδών πριν από την ένταξή τους και συνέχισαν τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Η σχέση οφέλους/κινδύνου της γκιβινοστάτης απουσία ταυτόχρονης θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με DMD δεν έχει προσδιοριστεί.

Η σχέση οφέλους/κινδύνου της γκιβινοστάτης σε μη περιπατητικούς ασθενείς δεν έχει προσδιοριστεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Dunyzat σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην DMD.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η γκιβινοστάτη απορροφάται καλά μετά την από στόματος χορήγηση. Οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται αναλογικά προς τη δόση και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 2-3 ώρες μετά τη χορήγηση. Ένα τυπικό γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδήγησε σε κάποια αύξηση της έκθεσης (περίπου 30% αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα [AUC] και περίπου 20% αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα [C_{max}]) και σε καθυστέρηση του χρόνου έως τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) από 2 σε 3 ώρες. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 5 έως 7 ημερών μετά από τη χορήγηση της δόσης μία φορά την ημέρα και δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκε μέτρια συσσώρευση μικρότερη από το διπλάσιο μετά από χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση με βάση τη φυσιολογία, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από υγιείς εθελοντές, προέβλεψε μια από στόματος βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους $\geq 50\%$ μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση στο δοσολογικό εύρος από 44,3 έως 177,2 mg.

Κατανομή

Η γκιβινοστάτη δεσμεύεται κατά περίπου 96% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και κατανέμεται ελαφρώς στα ερυθρά αιμοσφαίρια (αναλογία αίματος προς πλάσμα = 1,3).

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες με ανθρώπινα ενζυμικά παρασκευάσματα σε συνδυασμό με *in vitro* και *in vivo* μελέτες του μεταβολισμού ζώων έδειξαν ότι η γκιβινοστάτη μεταβολίζεται εκτενώς σχηματίζοντας διάφορους μεταβολίτες. Το CYP450 και τα UGT δεν εμπλέκονται στις κύριες μεταβολικές αντιδράσεις. Τα ένζυμα που σχηματίζουν τους κύριους μεταβολίτες έχουν αναγνωριστεί μόνο εν μέρει. Τέσσερις κύριοι μεταβολίτες, οι οποίοι είναι ανενεργοί, έχουν χαρακτηριστεί σε ανθρώπους και είδη ζώων, αν και με διαφορές στις ποσοτικές μετρήσεις.

Αποβολή

Στο πλάσμα, η γκιβινοστάτη εμφανίζει ένα προφίλ διφασικής αποβολής με μέση φαινομενική τελική φάση αποβολής (χρόνος ημιζωής) περίπου 6 ώρες. Η αποβολή της γκιβινοστάτης είναι πιθανό να εξαρτάται από τον μεταβολισμό και κατόπιν από τη νεφρική και χολική απέκκριση. Η απέκκριση της γκιβινοστάτης στα ούρα και οι κύριοι μεταβολίτες της σε ανθρώπους έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς εθελοντές μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις γκιβινοστάτης. Το ποσοστό της αμετάβλητης γκιβινοστάτης που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν πολύ χαμηλό μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση δύο φορές την ημέρα ($< 3\%$ της δόσης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της γκιβινοστάτης είναι γραμμική, καθώς η AUC_{∞} που λαμβάνεται μετά από εφάπαξ χορήγηση είναι συγκρίσιμη με εκείνη που λαμβάνεται μετά επαναλαμβανόμενη χορήγηση εφάπαξ ημερησίως, με πιθανή ελάχιστη φαινομενική συσσώρευση της δραστικής ουσίας με την πάροδο του χρόνου (το εύρος αναλογιών συσσώρευσης που βρέθηκαν ήταν 1,0 - 1,7).

Η γραμμικότητα ελέγχθηκε μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσεων από 44,3 έως 354,4 mg και πολλαπλή χορήγηση δόσεων από 44,3 έως 177,2 mg.

Βάρος

Με βάση τις πληθυσμιακές ΦΚ αναλύσεις, το βάρος είχε ως αποτέλεσμα να επηρεαστεί σημαντικά η κάθαρση της γκιβινοστάτης.

Το αποτέλεσμα δεν είναι γραμμικό, δηλ. το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο σε μικρότερα βάρη και μικρότερο σε βάρη 30 kg και άνω. Επομένως, συνιστάται μια δόση βασισμένη στο βάρος.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες

Οι πληθυσμιακές ΦΚ αναλύσεις δείχνουν ότι η ηλικία ή η συγχρόνηση με κορτικοστεροειδή δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της γκιβινοστάτης.

Η φαρμακοκινητική της γκιβινοστάτης έχει αξιολογηθεί σε άρρενες παιδιατρικούς ασθενείς με DMD ηλικίας από 6 ετών.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η γκιβινοστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση και την παρακολούθηση του προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η γκιβινοστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στη γκιβινοστάτη, επειδή η νεφρική απέκκριση δεν αποτελεί σημαντική οδό αποβολής της γκιβινοστάτης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος σε αρουραίους και πιθήκους, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων με σχετιζόμενη ατροφία των λεμφοειδών οργάνων (θύμος αδένας, λεμφαδένες και σπλήνας), του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων καθώς και της κυτταροβριθείας του μυελού των οστών με τη γκιβινοστάτη. Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Στους πιθήκους, προκλήθηκε επιπλέον υπερπλασία του χοληδόχου πόρου. Αυτές οι τοξικότητες ήταν γενικά αναστρέψιμες κατά τη διακοπή του φαρμάκου, αλλά αναπτύχθηκαν στα ζώα σε χαμηλότερες εκθέσεις γκιβινοστάτης απ' ό,τι είχε επιτευχθεί στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD).

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Η γκιβινοστάτη ήταν θετική για μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου σε υψηλές δόσεις *in vitro* σε βακτήρια (δοκιμασία Ames), αρνητική σε κύτταρα θηλαστικών (TK⁺/⁻ σε κύτταρα λεμφώματος ποντικού) και αρνητική *in vivo* σε διαγονιδιακούς αρουραίους BigBlue και στο γονίδιο PIG-A . Συμπερασματικά, η γκιβινοστάτη δεν παρουσιάζει σημαντικό γονοτοξικό δυναμικό *in vivo*.

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες καρκινογένεσης με τη γκιβινοστάτη.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η γκιβινοστάτη προκάλεσε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο μέγεθος και το βάρος των αρσενικών επικουρικών οργάνων ξεκινώντας ήδη από τη χαμηλότερη δόση. Τα ζώα που έλαβαν μεσαία και υψηλή δόση παρουσίασαν αύξηση του διαστήματος πριν το ζευγάρωμα και μικρότερες ποσότητες βυσμάτων ζευγαρώματος πιθανώς ως αποτέλεσμα διαταραχής του σχηματισμού εκσπερμάτισης. Ωστόσο, οι παράμετροι του σπέρματος και ο αριθμός των εγκύων θηλέων δεν επηρεάστηκαν.

Στις μελέτες εμβρυοτοξικότητας και στις μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής τοξικότητας στην ανάπτυξη παρατηρήθηκαν μητρικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλά επίπεδα δόσης. Οι επιδράσεις στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και τις παραμέτρους των νεογνών θεωρήθηκαν

δευτερεύουσες της μητρικής τοξικότητας. Ωστόσο, επιδράσεις στην εμβρυική ανάπτυξη και στις παραμέτρους των νεογνών είχαν ήδη παρατηρηθεί σε μεσαία επίπεδα δόσης στη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης αρουραίων και κουνελιών, καθώς και στην ομάδα χαμηλής δόσης στη μελέτη προγεννητικής/μεταγεννητικής ανάπτυξης. Δεν υπήρξε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη συμπεριφορά των απογόνων, τη νευρολογική ανάπτυξη, τη σεξουαλική ωρίμανση και την αναπαραγωγική λειτουργία.

Συνολικά, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην αναπαραγωγική τοξικότητα σε χαμηλότερες εκθέσεις γκιβινοστάτης στα ζώα από ό,τι είχε επιτευχθεί στην MRHD, εκτός από τη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κουνέλια με περιθώριο ασφαλείας περίπου 10 σε σχέση με την έκθεση του ανθρώπου στην MRHD.

Νεανική τοξικότητα

Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν ορισμένες επιδράσεις στις αιματολογικές παραμέτρους και στα λεμφοειδή όργανα στα υψηλά επίπεδα δόσης, οι οποίες ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμες. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες εκθέσεις γκιβινοστάτης στα ζώα από ό,τι είχε επιτευχθεί στην MRHD. Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις στην ανάπτυξη των ζώων, τη σεξουαλική ωρίμανση, τις αναπαραγωγικές επιδόσεις και τη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20 (E432)

Γλυκερόλη (E422)

Κόμμι τραγάκανθου (E413)

Βενζοϊκό νάτριο (E211)

Αρώμα ροδάκινου: φυσικές αρωματικές ουσίες, αρωματικές ουσίες, προπυλενογλυκόλη (E1520)

Αρώμα κρέμας: φυσικές αρωματικές ουσίες, αρωματικές ουσίες, προπυλενογλυκόλη (E1520)

Νατριούχος σακχαρίνη (E954)

Υγρή σαρβιτόλη (E420)

Τρυγικό οξύ (E334)

Υδροξείδιο του νατρίου (E524)

Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 60 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κεχριμπαρένια φιάλη από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο που περιέχει 140 ml πόσιμου εναιωρήματος κλεισμένη με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με προσαρμογέα σύριγγας από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη και μία διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 5 ml.

Η σύριγγα των 5 ml είναι διαβαθμισμένη από 1 έως 5 ml με αυξήσεις των 0,5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1930/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Ιουνίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της γκιβινοστάτης στη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας Duchenne σε περιπατητικούς ασθενείς, ηλικίας 6 ετών και άνω, και με ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε περιπατητικούς ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne, σύμφωνα με ένα εγκεκριμένο πρωτόκολλο.	31 Ιουλίου 2033
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της γκιβινοστάτης στη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας Duchenne σε περιπατητικούς ασθενείς, ηλικίας 6 ετών και άνω, και με ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής μελέτης με βάση δεδομένα από κέντρα ή/και μητρώα ασθενών, σύμφωνα με ένα εγκεκριμένο πρωτόκολλο.	Τελική έκθεση: Δεκέμβριος 2037

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Duvyzat 8,86 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
γκιβινοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 8,86 mg γκιβινοστάτη (ως υδροχλωρική μονοϋδρική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: βενζοϊκό νάτριο (E211) και σορβιτόλη (E420) Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα.
Φιάλη των 140 ml με διαβαθμισμένη δοσομετρική σύριγγα των 5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Ανακινήστε, περιστρέφοντας τη φιάλη πάνω και κάτω περίπου 40 φορές, για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα έως ότου το υγρό γίνει ομοιογενές



Σαρώστε εδώ για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφθείτε τη διεύθυνση www.duvyzat.eu

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση εντός 60 ημερών

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Ιταλία

Τηλ.: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1930/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Duvyzat

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dunyzat 8,86 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
γκιβινοστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 8,86 mg γκιβινοστάτη (ως υδροχλωρική μονοϋδρική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: βενζοϊκό νάτριο (E211) και σορβιτόλη (E420)
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα.
140 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Ανακινήστε πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:
Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση εντός 60 ημερών

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1930/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Duvyzat 8,86 mg/ml πόσιμο εναιώρημα γκιβινοστάτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Duvyzat και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Duvyzat
3. Πώς να πάρετε το Duvyzat
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Duvyzat
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Duvyzat και ποια είναι η χρήση του

Το Duvyzat περιέχει τη δραστική ουσία γκιβινοστάτη.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας Duchenne (DMD) σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι είναι σε θέση να περπατήσουν και λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή.

Η DMD προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο DMD. Αυτές οι αλλαγές στο γονίδιο θέτουν σε κίνδυνο τη λειτουργία των μυϊκών κυττάρων και οδηγούν σε προοδευτική αποδόμηση των μυών.

Αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των ενζύμων HDAC στα μυϊκά κύτταρα, το Duvyzat αποτρέπει την αποδόμηση των μυών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Duvyzat

Μη πάρετε το Duvyzat

- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) έχετε αλλεργία στην γκιβινοστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Duvyzat.

Το Duvyzat μειώνει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος, κυρίως τον αριθμό των αιμοπεταλίων που είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος (μια κατάσταση γνωστή ως θρομβοπενία).

Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας ως προς τα επίπεδα αιμοπεταλίων πριν από τη θεραπεία και τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Duvyzat.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας για να αυξήσει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας ή να διακόψει τη θεραπεία με Duvyzat εάν συνεχιστεί η θρομβοπενία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μη αναμενόμενη αιμορραγία.

Το Duvyzat μπορεί να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) στο αίμα σας.

Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το Duvyzat και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγχει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σας.

Η δόση της γκιβινοστάτης μπορεί να μειωθεί σε περίπτωση επίμονης αύξησης των επιπέδων των λιπιδίων (τριγλυκεριδίων) στο αίμα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία εάν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (τριγλυκερίδια) δεν μειωθούν παρά τα διαιτητικά μέτρα και τις μειώσεις της δόσης.

Μπορεί να παρουσιάσετε διάρροια και εμετό ενώ παίρνετε το Duvyzat.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση του Duvyzat ανάλογα με τη βαρύτητα της διάρροιας ή να διακόψει τη θεραπεία εάν η διάρροια και ο έμετος δεν βελτιωθούν.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης φαρμάκων για την αντιμετώπιση του εμέτου και της διάρροιας και για την αποφυγή υπερβολικής απώλειας υγρών.

Οι υψηλές δόσεις του Duvyzat (5 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση) μπορεί να προκαλέσουν ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό. Ο γιατρός σας θα εξετάσει εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Duvyzat όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, μη φυσιολογικά επίπεδα μετάλλων στον οργανισμό σας ή ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων.

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει την καρδιακή σας λειτουργία κατά την έναρξη του Duvyzat εάν έχετε υποκείμενο καρδιακό πρόβλημα ή εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να διακόψει τη θεραπεία με Duvyzat εάν διαπιστωθεί ότι ο καρδιακός σας ρυθμός είναι ακανόνιστος.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, ο οποίος μπορεί να διακόψει τη θεραπεία σας με Duvyzat, εάν εμφανιστεί οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις.

Άλλα φάρμακα και Duvyzat

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Duvyzat μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Μερικά από αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν:

- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας),
- αμιτριπτυλίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πεσμένης διάθεσης και της κατάθλιψης),
- διγοξίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και των μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών),
- μετοφορμίνη (ένα φάρμακο για τον έλεγχο του διαβήτη τύπου II),
- αμιλοριδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης),
- ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης τύπου 2 (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού και του γαστρικού έλκους και της κοινής καούρας).

Συνιστάται προσοχή όταν το Duvyzat χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε

το Duvyzat, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας. Η χρήση του Duvyzat πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή κόπωση. Εάν αισθάνεστε ζάλη ή κόπωση, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Duvyzat περιέχει σορβιτόλη, βενζοϊκό νάτριο και νάτριο

Σορβιτόλη:

Αυτό το φάρμακο περιέχει 400 mg σορβιτόλης σε κάθε ml.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία ένα άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Βενζοϊκό νάτριο:

Αυτό το φάρμακο περιέχει 4,4 mg βενζοϊκό νάτριο σε κάθε ml.

Το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) σε νεογνήνητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).

Νάτριο:

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Duvyzat

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Duvyzat πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα. Θα πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα. Η συνιστώμενη δόση του Duvyzat εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 – Συνιστώμενη δόση

Βάρος (kg)	Ο όγκος του πόσιμου εναιωρήματος Duvyzat πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως
≥ 15 και < 20	2,5 ml
≥ 20 και < 40	3,5 ml
≥ 40 και < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Εάν η συνταγογραφούμενη δόση σας είναι μεγαλύτερη από 5 ml ανά δόση, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την ίδια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος περισσότερες από μία φορές.

Η δόση σας μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί (βλ. Πίνακα 2) από τον γιατρό σας εάν εμφανιστούν ορισμένα συμπτώματα (βλ. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- μειωμένος αριθμός των αιμοπεταλίων,
- μέτρια ή σοβαρή διάρροια (περισσότερες από 4 κενώσεις την ημέρα),
- αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας.

Πίνακας 2 – Πρώτη μείωση της δόσης

Βάρος (kg)	Ο όγκος του πόσιμου εναιωρήματος Duvyzat πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως
≥ 15 και < 20	2,0 ml
≥ 20 και < 40	2,5 ml
≥ 40 και < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Εάν οι παραπάνω ανωμαλίες δεν βελτιωθούν, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει περαιτέρω τη δόση σας (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 – Δεύτερη μείωση της δόσης

Βάρος (kg)	Ο όγκος του πόσιμου εναιωρήματος Duvyzat πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως
≥ 15 και < 20	1,5 ml
≥ 20 και < 40	2,0 ml
≥ 40 και < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Εάν αυτές οι ανωμαλίες εξακολουθούν να επιμένουν ή εάν παρουσιάσετε ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να διακόψετε τη θεραπεία με Duvyzat.

Τρόπος χορήγησης

Το Duvyzat προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να ανακινηθεί με το χέρι περίπου 40 φορές για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα περιστρέφοντας συνεχώς τη φιάλη πάνω και κάτω έως ότου το πόσιμο εναιώρημα αναμιχθεί καλά και φαίνεται το ίδιο παντού.

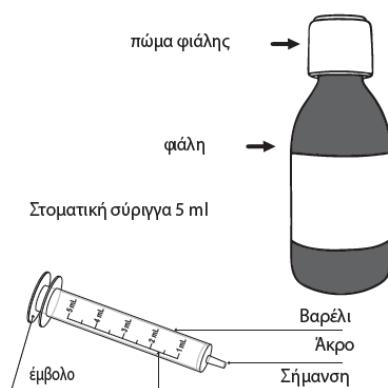
Το εναιώρημα χορηγείται με τη χρήση της διαβαθμισμένης σύριγγας για χορήγηση από του στόματος.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία του Duvyzat:

Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας να σας δείξει πώς να μετρήσετε τη συνταγογραφούμενη δόση σας.

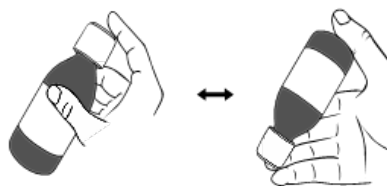
- Πάρτε το Duvyzat όπως σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας (βλ. Πίνακες 1, 2, 3).
- Η συνιστώμενη δόση του Duvyzat λαμβάνεται από το στόμα 2 φορές την ημέρα.
- Πάρτε το Duvyzat όπως είναι (να μην αραιώνεται με νερό ή άλλα υγρά).
- Να παίρνετε το Duvyzat με τροφή για να μειώσετε την πικρή γεύση της γκιβινοστάτης.
- Να παίρνετε πάντα το Duvyzat χρησιμοποιώντας τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος (5 ml) που παρέχεται με το φάρμακο.

Πρώτη χρήση της φιάλης μόνο:
Αφαιρέστε τη φιάλη Dunyzat και τη σύριγγα των 5 ml για χορήγηση από στόματος από το κουτί (βλ. Εικόνα Α).



Εικόνα Α

Βήμα 1. Βεβαιωθείτε ότι η φιάλη είναι καλά κλεισμένη και ανακινήστε την περίπου 40 φορές **για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα** περιστρέφοντας την συνεχώς πάνω και κάτω (βλ. Εικόνα Β). Σταματήστε την ανακίνηση όταν το πόσιμο εναίωρημα Dunyzat αναμιχθεί καλά και φαίνεται το ίδιο παντού.



Εικόνα Β

Βήμα 2. Ανοίξτε τη φιάλη πιέζοντας προς τα κάτω το πώμα της φιάλης και περιστρέφοντάς το προς τα αριστερά (αριστερόστροφα) (βλ. Εικόνα Γ). Μην πετάτε το πώμα της φιάλης.

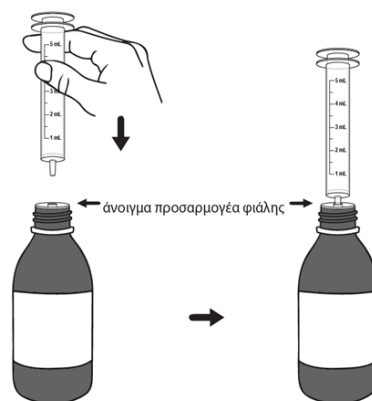


Εικόνα Γ

Βήμα 3.

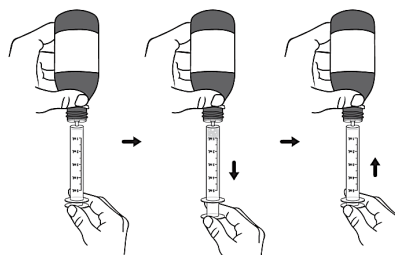
Μόνο για την πρώτη χρήση: Πάρτε την παρεχόμενη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί και εισαγάγετε σταθερά το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος στο άνοιγμα του προσαρμογέα φιάλης (βλ. Εικόνα Δ).

Για όλες τις άλλες χρήσεις: Πάρτε την παρεχόμενη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος, πιέστε το έμβολο τελείως προς τα κάτω (για να αφαιρέσετε τον αέρα) και εισαγάγετε σταθερά το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος στο άνοιγμα του προσαρμογέα φιάλης (βλ. Εικόνα Δ).



Σχήμα Δ

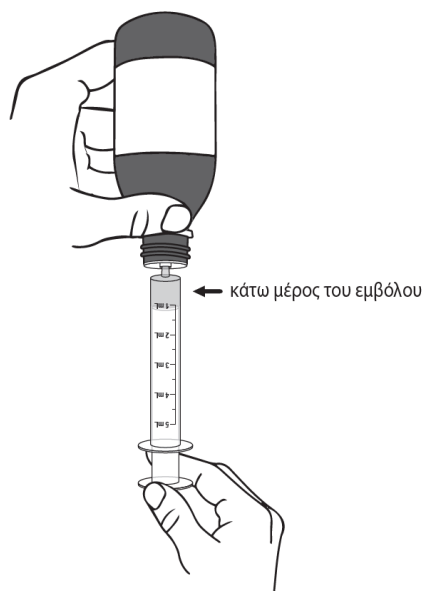
Βήμα 4. Κρατώντας τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος στη θέση της, περιστρέψτε τη φιάλη ανάποδα. Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω για να αναρροφήσετε μια μικρή ποσότητα του εναιωρήματος. Στη συνέχεια, πιέστε το έμβολο τελείως προς τα πάνω για να αφαιρέσετε τυχόν φυσαλίδες αέρα (βλ. Εικόνα Ε).



Εικόνα Ε

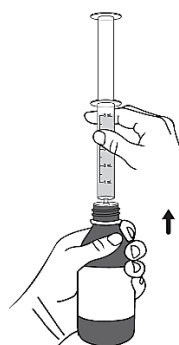
Βήμα 5. Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το κάτω μέρος του εμβόλου να είναι στο ίδιο επίπεδο με τη σήμανση στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με τη συνταγογραφούμενη δόση του Duvyzat (βλ. Εικόνα ΣΤ).

Εάν η συνταγογραφούμενη δόση σας είναι μεγαλύτερη από 5 ml, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε την ίδια σύριγγα για χορήγηση από του στόματος περισσότερες από μία φορές.



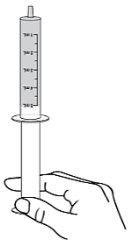
Εικόνα ΣΤ

Βήμα 6. Κρατώντας το έμβολο στην ίδια θέση, περιστρέψτε τη φιάλη σε όρθια θέση και τοποθετήστε την προσεκτικά σε μια επίπεδη επιφάνεια. Αφαιρέστε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος **περιστρέφοντας** απαλά ή τραβώντας την από το άνοιγμα του προσαρμογέα φιάλης. **Μην** κρατάτε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος από το έμβολο επειδή το έμβολο μπορεί να βγει (βλ. Εικόνα Ζ).



Εικόνα Ζ

Πάρτε ή χορηγήστε το Duvyzat αμέσως μόλις αναρροφηθεί στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. **Μη φυλάσσετε** τη γεμισμένη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος.

Βήμα 7. Ελέγξτε ότι ο συνταγογραφούμενος όγκος (ml) του Duvyzat έχει αναρροφηθεί στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος (βλ. Εικόνα Η). Η Εικόνα Η δείχνει ένα παράδειγμα δόσης των 5 ml. Ο όγκος της δόσης σας μπορεί να είναι διαφορετικός.	 Εικόνα Η
Βήμα 8. Το παιδί ή ο ενήλικας πρέπει να κάθεται σε όρθια θέση για να πάρει μια δόση Duvyzat. Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος στο εσωτερικό του μάγουλου. Πιέστε αργά το έμβολο τελείως προς τα κάτω μέχρι να μην υπάρχει άλλο φάρμακο στη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. Εάν η συνταγογραφούμενη δόση σας είναι μεγαλύτερη από 5 ml, επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 8 για να χορηγήσετε το υπόλοιπο μέρος της δόσης.	
Βήμα 9. Μετά τη χρήση, επανατοποθετήστε το πώμα της φιάλης και περιστρέψτε το προς τα δεξιά (δεξιόστροφα) για να κλείσετε τη φιάλη (βλ. Εικόνα Θ).	 Σχήμα Θ
Βήμα 10. Πλύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με νερό και αφήστε τη να στεγνώσει. Φυλάσσετε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος σε καθαρό, ξηρό μέρος.	

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Duvyzat από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Duvyzat από τη συνταγογραφούμενη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με ένα νοσοκομείο.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια φροντίδα θα πρέπει να σας παρασχεθεί. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τον έλεγχο της καρδιακής σας λειτουργίας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Duvyzat

Είναι σημαντικό να παίρνετε τη σωστή δόση.

Εάν ξεχάσετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όταν χρειάζεται.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσατε να παίρνετε το Duvyzat

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Duvyzat πριν το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μπορεί να παρουσιάσετε μία ή περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη λήψη του Duvyzat:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κοιλιακός πόνος
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοκυτταροπενία)
- διάρροια
- αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (υπερτριγλυκεριδαιμία)
- πυρετός (πυρεξία)
- έμετος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- άγχος
- δυσκοιλιότητα
- μειωμένη όρεξη
- ζάλη
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- κούραση (κόπωση)
- διάρροια και έμετος (γαστρεντερίτιδα)
- συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα (αιμάτωμα)
- αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο αίμα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- μυϊκή αδυναμία
- εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).* Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Duvyzat

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρήση εντός 60 ημερών.

Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο πόσιμο εναιώρημα Duvyzat που απομένει μετά από 60 ημέρες από το πρώτο άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Duvyzat

Η δραστική ουσία είναι η γκιβινοστάτη.

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 8,86 mg γκιβινοστάτη (ως υδροχλωρική μονοϋδρική)

Τα άλλα συστατικά είναι: πολυσορβικό 20 (E432), γλυκερόλη (E422), κόμμι τραγακάνθου (E413), βενζοϊκό νάτριο (E211), άρωμα ροδάκινου (φυσικές αρωματικές ουσίες, αρωματικές ουσίες, προπυλενογλυκόλη E1520), άρωμα κρέμας (φυσικές αρωματικές ουσίες, αρωματικές ουσίες, προπυλενογλυκόλη E1520), νατριούχος σακχαρίνη (E954), υγρή σορβιτόλη (E420), τρυγικό οξύ (E334), υδροξείδιο του νατρίου (E524), κεκαθαρμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του Duvyzat και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Duvyzat είναι ένα λευκό έως υπόλευκο ή ελαφρώς ροζ πόσιμο εναιώρημα.

Συσκευασία μίας φιάλης των 140 ml.

Η φιάλη είναι συσκευασμένη με μία διαβαθμισμένη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος των 5 ml.

Η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος είναι διαβαθμισμένη από 1 έως 5 ml με αυξήσεις των 0,5 ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Ιταλία

Παρασκευαστής

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Ισπανία

ή

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Ιταλία

Σαρώστε τον κωδικό με μια κινητή συσκευή για να λάβετε το φύλλο οδηγιών χρήσης σε διαφορετικές γλώσσες.



Ή επισκεφθείτε τη διεύθυνση URL <https://www.duvyzat.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ ΚΑΙ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.

- **Ομοιότητα**

Η CHMP θεωρεί ότι το Duvyzat είναι παρόμοιο δεν με τα εγκεκριμένα ορφανά φάρμακα, υπό την έννοια του άρθρου 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 847/2000 της Επιτροπής, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.