

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duvyzat 8,86 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 8,86 mg givinostaati (vesinikkloriidmonohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks ml sisaldab 4,4 mg naatriumbensoaati (E211).

Üks ml sisaldab 400 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge kuni valkjass või nõrgalt roosa, segatuna homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Duvyzat koos samaaegse kortikosteroidraviga on näidustatud Duchenne'i lihasdüstroofia raviks liikumisvõimelistel patsientidel alates 6 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi givinostaadiga peab alustama Duchenne'i lihasdüstroofia ravi kogemustega arst.

Annustamine

Enne givinostaadiga ravi alustamist tuleb määrata ja hinnata trombotsüütide ja triglütseriidide algtaset. Givinostaadiga ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle trombotsüütide tase on alla $150 \times 10^9/l$. Trombotsüütide ja triglütseriidide taset tuleb ravi ajal soovitude kohaselt jälgida, et hinnata, kas annuse muutmine on vajalik (vt lõik 4.4 ja annuse kohandamise juhiseid allpool).

Lisaks tuleb patsientidel, kellel on südamehaigus või kes võtavad samaaegselt QT-intervalli pikenemist põhjustavaid ravimeid teha EKG givinostaadiga ravi alustamisel, samaaegse kasutamise ajal ja kliinilise näidustuse kohaselt (vt lõik 4.4).

Givinostaadi soovitatav annus põhineb kehakaalul ning seda tuleb manustada suukaudselt kaks korda ööpäevas (vt tabel 1).

Tabel 1 – Soovitatav annus

Kehakaal^(a)	Annus	Suukaudse suspensiooni maht
15 kg kuni alla 20 kg	22,2 mg kaks korda ööpäevas	2,5 ml kaks korda ööpäevas
20 kg kuni alla 40 kg	31 mg kaks korda ööpäevas	3,5 ml kaks korda ööpäevas
40 kg kuni alla 60 kg	44,3 mg kaks korda ööpäevas	5 ml kaks korda ööpäevas
60 kg või enam	53,2 mg kaks korda ööpäevas	6 ml kaks korda ööpäevas

^(a) Tegelikult kehakaalu alusel

Otsus ravi jätkamiseks mitteliikuvateks muutunud patsientidel tuleb teha arsti äranägemisel, lähtudes üldise kasu ja riski hindamisest.

Annuse kohandamine trombotsütopeenias, diarröa või hüpertriglütserideemia korral

Annust tuleb vähendada (vt tabel 2) järgmistel patsientidel:

- trombotsüütide tase $< 150 \times 10^9/l$ kinnitatuna kahe hindamisega, mis on tehtud ühenädalase intervalliga; või
- mõõdukas või raske diarröa (enam kui 4 roojamist ööpäevas); või
- tühja kõhu triglütseriidid $> 300 \text{ mg/dl}$ kinnitatuna kahe hindamisega, mis on tehtud ühenädalase intervalliga.

Nende kõrvaltoimete raskusastme põhjal tuleb kaaluda ravi katkestamist enne annuse muutmist.

Tabel 2 – annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Kehakaal^(a)	Esimene annuse kohandamine^(b)		Teine annuse kohandamine^(c)	
	Annus	Suukaudse suspensiooni maht	Annus	Suukaudse suspensiooni maht
15 kg kuni alla 20 kg	17,7 mg kaks korda ööpäevas	2 ml kaks korda ööpäevas	13,3 mg kaks korda ööpäevas	1,5 ml kaks korda ööpäevas
20 kg kuni alla 40 kg	22,2 mg kaks korda ööpäevas	2,5 ml kaks korda ööpäevas	17,7 mg kaks korda ööpäevas	2 ml kaks korda ööpäevas
40 kg kuni alla 60 kg	31 mg kaks korda ööpäevas	3,5 ml kaks korda ööpäevas	26,6 mg kaks korda ööpäevas	3 ml kaks korda ööpäevas
60 kg või enam	39,9 mg kaks korda ööpäevas	4,5 ml kaks korda ööpäevas	35,4 mg kaks korda ööpäevas	4 ml kaks korda ööpäevas

^(a) Tegelikult kehakaalu alusel

^(b) Juhul kui kõrvaltoime(d) püsivad pärast esimest annuse kohandamist, jätkake teise annuse kohandamisega.

^(c) Juhul kui kõrvaltoime(d) püsivad pärast teist annuse kohandamist, tuleb ravi Duvyzatiga katkestada.

Juhul kui annus jääb vahele, ei tohi patsiendid võtta kahekordset või lisaannust.

Lapsed

Duvyzati efektiivsus ja ohutus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Enne kasutamist tuleb suspensiooni loksutada vähemalt 30 sekundit, pöörates pudelit 180° ligikaudu 40 korda. Suspensiooni homogeensust tuleb visuaalselt kontrollida.

Ebapiisav loksutamine võib põhjustada üleannustamist või alaannustamist.

Duvyzati tuleb võtta olemasolevas vormis (st mitte lahjendada vees/veega ega muude vedelikega).

Suspensiooni tuleb manustada kaasasoleva gradueeritud suusüstla abil, et mõõta patsiendile ettenähtud annusele vastav suspensiooni maht.

Duvyzati tuleb manustada koos toiduga, et leevendada givinostaadi mõru maitset.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogilised toimed

Givinostaat on seotud annusest sõltuva trombotsütopeeniaga ja muude müelosupressiooni nähtudega, sealhulgas hemoglobiini taseme vähenemine ja neutropeenia.

Toime on kõige silmatorkavam trombotsüütide arvu puhul (vt lõik 4.8).

Enne givinostaadiga ravi alustamist tuleb teha hemogramm. Givinostaadiga ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu, st iga 2 nädala järel esimese 2 ravikuu jooksul, 3. kuul ja seejärel iga 3 kuu järel.

Püsiva trombotsütopeenia korral tuleb givinostaadi annust kohandada. Ravi tuleb katkestada, kui kõrvalekalded endiselt püsivad (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kelle annust on kehakaalu tõusu tõttu suurendatud, tuleb trombotsüütide taset jälgida hoolikalt iga 2 nädala järel esimese 2 kuu jooksul pärast annuse suurendamist.

Triglütseriidide taseme tõus

Givinostaat on seotud seerumi triglütseriidide taseme tõusuga.

Triglütseriidide taset tuleb mõõta enne givinostaadiga ravi alustamist.

Triglütseriide tuleb jälgida vähemalt kolmandal kuul, kuuendal kuul ja seejärel iga 6 kuu järel.

Duchenne'i lihasedüstroofia (*Duchenne muscular dystrophy*, DMD) patsientidel, kellel on püsiv tühjakoõhu triglütseriidide taseme tõus (> 300 mg/dl), tuleb givinostaadi annust kohandada vastavalt lõigule 4.2.

Ravi givinostaadiga tuleb lõpetada, kui triglütseriidide tase on vaatamata piisavale toitumise ja annuse kohandamisele jätkuvalt tõusnud (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

Diarröa ja oksendamine olid väga sagedased ravimi kõrvaltoimed DMD patsientidega läbi viidud givinostaadi kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8).

Diarröa ja oksendamine tekivad tavaliselt paari esimese nädala jooksul pärast givinostaadiga ravi alustamist.

Givinostaadiga ravi ajal võib kaaluda antiemeetikumide või kõhulahtisuse ravimite kasutamist.

Vedelik ja elektrolüüdid tuleb vastavalt vajadusele asendada, et vältida dehüdratatsiooni.

Mõõduka või raske diarröa korral (enam kui 4 roojamist ööpäevas) tuleb givinostaadi annust kohandada (vt lõik 4.2).

Ravi tuleb katkestada, kui kõrvalekalded endiselt püsivad (vt lõik 4.2).

Korrigeeritud QT-intervalli (QTc) pikenemine

Givinostaat võib põhjustada korrigeeritud QT-intervalli (QTc) pikenemist annuste puhul, mis on 5 korda suuremad kui soovitatav annus.

Givinostaati tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on suurenenud risk ventrikulaarsete rütmihäirete (sh *torsades de pointes*) tekkeks, kongenitaalse pika QT sündroomiga patsientidel, koronaarhaiguse, elektrolüütide häiretega või teiste teadaolevalt QT-intervalli pikenemist põhjustavate ravimite samaaegse kasutamise korral. Neil patsientidel tuleb EKG teha Duvyzatiga ravi alustamisel, samaaegse kasutamise ajal ja kliinilise näidustuse kohaselt.

Hüpokaleemiaga patsientidel tuleb seda enne givinostaadiga ravi alustamist korrigeerida ning kõhulahtisusest põhjustatud dehüdratsiooni korral patsiente jälgida.

Duvyzatiga ravi tuleb katkestada, kui korrigeeritud QT-intervall (QTc) on > 500 ms või muutus algtasemest on > 60 ms.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab igas ml-s 400 mg sorbitooli, mis on võrdne kontsentratsiooniga 40 mg/kg.

Arvestada tuleb sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitooli võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

See ravim sisaldab igas ml-s 4,4 mg naatriumbensoaati, mis on võrdne kontsentratsiooniga 0,44 mg/kg.

See ravimpreparaat sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatlik tuleb olla Duvyzati määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli teadaoleva või võimaliku *torsades de pointes*'i riskiga, nt anesteetikumid (nt sevofluraan, propofool), III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool), antiemeetikumid (ondansetron), antibiootikumid (asitromütsiin, klaritromütsiin, tsiprofloksatsiin), antimükootikumid (flukonasool), antipsühhootikumid (aripiprasool, risperidoon) ja antihistamiinid (nt famotidiin). See nimekiri on soovituslik ega pole ammendav.

Duvyzati ja antitrombootiliste ravimite samaaegse kasutamise mõju trombotsüütide arvule ei ole teada.

Duvyzati tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes võtavad samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad triglütseriidide väärtusi, kuna see võib suurendada hüpertriglütserideemia riski.

Givinostaadi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Inimestel läbi viidud ravimite koostoimete (*Drug-Drug Interaction*, DDI) uuringus ilmnes nõrk CYP3A4 inhibeerimine, peamiselt soolestikus. Givinostaadi koosmanustamisel ravimitega, mis on CYP3A4 substraadiks ja millel on kitsas terapeutiline aken, tuleb olla ettevaatlik.

Välistada ei saa soolestiku transportvalgu P-gp pärssimise võimalust. Teadaolevalt P-gp transporteri substraadiks olevaid ja kitsa terapeutilise aknaga ravimeid tuleb koos givinostaadiga ettevaatlikult kasutada.

Kreatiniini mõõtmisel täheldati *in vitro* ja kliinilistes uuringutes givinostaadi kasutamise korral renaalse transporteri OCT2 nõrka inhibeerimist. Teadaolevalt OCT2 transporteri substraadiks olevaid ja kitsa terapeutilise aknaga ravimeid tuleb koos givinostaatiga ettevaatlikult kasutada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Givinostaadi kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna soovitatakse vältida givinostaadi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas givinostaat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Givinostaati ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed givinostaadi toime kohta fertiilsusele. Givinostaadi puhul ilmnesid kõrvaltoimed isaste rottide lisanäärmetele, kuid see ei mõjutanud loomade fertiilsust (vt lõik 5.3). Andmete asjakohasus inimeste puhul ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Givinostaat võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Pärast givinostaadi manustamist võib tekkida pearinglus ja väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Duvyzati ohutusprofiil põhineb III faasi topeltpimedal platseebokontrolliga 18-kuulisel uuringul, mis viidi läbi kokku 179 liikumisvõimelise DMD patsiendiga vanuses 6 aastat ja enam, kes said samaaegselt steroidravi ning kellest 118 patsienti said givinostaati kuni 62 mg kaks korda ööpäevas ja 61 patsienti said platseebot (uuring EPIDYS).

Platseebokontrolliga uuringus (agregeeritud terminite alusel, kui see on kohaldatav) ilmnesid kõige sagedamini diarröa (38,1%), kõhuvalu (33,9%), trombotsütopeeniat (32,2%), oksendamine (28,8%) ja hüpertriglütserideemia (22,9%).

Kõrvaltoimete tabel

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi (vt tabel 3).

Tabel sisaldab kõrvaltoimeid, millest on teatatud givinostaadiga ravitud patsientidel esinemissagedusega üle 2%, võrreldes uuringus EPIDYS platseeboga ravitud patsientidega.

Esinemissageduse rühmad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata esinemissagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3 – kõrvaltoimed, millest on teatatud givinostaadiga ravitud patsientidel esinemissagedusega üle 2%, võrreldes platseebokontrolliga uuringus EPIDYS platseeboga ravitud patsientidega

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia ^(a)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpertriglütserideemia ^(b)	Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired		Ärevus
Närvisüsteemi häired		Pearinglus
Vaskulaarsed häired		Hematoom
Gastrointestinaalsed häired	Diarröa ^(c) , oksendamine, kõhuvalu ^(d)	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluse koe kahjustused		Erüteem, lööve
Lihaste, skeleti ja sidekoe kahjustused		Müalgia, artralgia, lihaseõrnus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Väsimus
Uuringud		Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres ^(e)

^(a) Trombotsütopeenia hõlmab trombotsüütide arvu vähenemist ja trombotsütopeeniat;

^(b) Hüpertriglütserideemia hõlmab hüpertriglütserideemiat ja triglütseriidide taseme tõusu veres;

^(c) Diarröa hõlmab diarröad ja pehmet väljaheidet;

^(d) Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu ja ülakõhuvalu;

^(e) Kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõus veres hõlmab ebanormaalselt kilpnäärme talitluse analüüsi ja kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme tõusu veres.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Hematoloogilised muutused

On näidatud, et givinostaat vähendab trombotsüütide arvu, kusjuures kõige suuremat trombotsüütide arvu vähenemist täheldati ligikaudu 88 päeva pärast ja trombotsüütide arv jäi kogu ravi kestel madalaks. Trombotsütopeeniaga seotud tõsiseid veritsusi ei esinenud. Pärast givinostaadi annuse vähendamist taastus trombotsüütide normaalne tase ligikaudu 3...4 nädala jooksul.

Trombotsütopeenia esines 32,2% Duvyzatiga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Nendest reaktsioonidest 86,8% esines kergena ja 13,2% mõõdukana.

Trombotsüütide madal arv põhjustas givinostaadi annuse vähendamist 28% patsientidest. Patsiendid, kelle trombotsüütide algtaase oli allpool normi alumist piiri, jäeti uuringust välja.

Givinostaadiga ravitud patsientidel täheldati võrreldes platseebot saanud patsientidega ka madalamat hemoglobiini sisaldust ja vähenenud neutrofiilide arvu.

Triglütseriidide muutused

On näidatud, et givinostaat tõstab triglütseriidide taset, kusjuures suurimat tõusu on täheldatud ligikaudu 221 päeva pärast. Pärast givinostaadi manustamise katkestamist taastusid triglütseriidide algtaseme väärtused ligikaudu 90 päeva jooksul.

Kõrged triglütseriidide tasemed (st tasemed > 300 mg/dl) põhjustasid ravimi manustamise katkestamist ja annuse kohandamist vastavalt 2% ja 8% Duvyzatiga ravitud patsientidest.

Hüpertriglütserideemia esines 22,9% Duvyzatiga ravitud patsientidest. Neist sündmustest 70,4% esines kergena, 25,9% mõõdukana ja üks sündmus (3,7%) esines raskena.

Seedetrakti häired

Givinostaadiga ravitud patsientidel esines seedetrakti häireid, sealhulgas diarröad, oksendamist ja kõhuvalu.

Diarröast teatati 38%-l Duvyzatiga ravitud patsientidest (sh teatati 1 raskest juhtumist), võrreldes 18%-ga platseebot saanud patsientide puhul. Diarröa esines tavaliselt paari esimese nädala jooksul pärast Duvyzatiga ravi alustamist.

Oksendamisest teatati 29%-l Duvyzatiga ravitud patsientidest (sh teatati 2 raskest juhtumist), võrreldes 13%-ga platseebot saanud patsientide puhul. Oksendamine esines tavaliselt esimese 2 ravikuu jooksul.

Kõhuvalust teatati 34%-l Duvyzatiga ravitud patsientidest, võrreldes 23%-ga platseebot saanud patsientide puhul. Üks kõhuvalu juhtum oli tõsine.

Muude laboratoorsete näitajate kõrvalekallete kirjeldused

Hüpotüreooosi kõrvaltoimed ja/või kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid stimulating hormone*, TSH) taseme tõus esines 5% Duvyzatiga ravitud patsientidest, võrreldes 2%-ga platseebot saanud patsientide puhul.

Lisaks täheldati pikaajalise ravi jooksul hüpotüreooosi (sage).

Kilpnääret stimuleeriva hormooni tase veres oli üldiselt normi ülempiiri kahekordse väärtuse piires, kusjuures kilpnäärmehormoonide tasemes ei esinenud muutusi või esinesid väikesed muutused.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#))* kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral tuleb osutada toetavat arstiabi, sealhulgas jälgida südametööd.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX14.

Toimemehhanism

Givinostaat on I ja II klassi histoonide diatsetülaasi (HDAC) inhibiitor, mis moduleerib kontrollimatut HDAC aktiivsust düstroofilistes lihastes, mis osaleb Duchenne'i lihasküüroopia (DMD) patoloogias.

On näidatud, et HDAC inhibeerimine givinostaadiga vähendab lihaskiudude kahjustust, kroonilist lihasepõletikku, fibroosi ja rasva ladestumist ning soodustab mitokondriaalset biogeneesi.

Givinostaadi toimemehhanism ei sõltu haigust põhjustavast düstrofiini geeni mutatsioonist.

MR-spektroskoopiaga hinnatud lihaste rasvafraktsioon

Reie külgmistes pakslihastes (*m. vastus lateralis*; VLM) esineva rasvafraktsiooni protsent mõõdeti uuringus EPIDYS magnetresonants-spektroskoopia abil. 18. kuul oli patsientide seas, kelle VLM-i algtaseme rasvafraktsioon oli vahemikus $> 5\%$ kuni $\leq 30\%$, LS-i (vähimruut) keskmine VLM-i rasvafraktsiooni suurenemine Duvyzatiga ravitud patsientide puhul 7,63%, võrreldes 10,56% suurenemisega platseebot saanud patsientide puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Duvyzati ohutust ja efektiivsust DMD patsientidel hinnati uuringus EPIDYS. EPIDYS oli 18-kuuline suhtega 2:1 randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis viidi läbi 179 liikumisvõimelise DMD patsiendiga vanuses 6 aastat ja enam. Uuringu kestel manustati givinostaadi või platseebot lisaks stabiilsele kortikosteroidide annusele. Patsiendid jagati kahte rühma:

- Rühm A (120 patsienti): patsiendid, kellel MRS-iga hinnatuna oli külgmiste pakslihaste rasvafraktsiooni algtase vahemikus $> 5\%$ kuni $\leq 30\%$.
- Rühm B (59 patsienti): patsiendid, kellel külgmiste pakslihaste rasvafraktsiooni algtase oli ülaltoodud vahemikust väljaspool (muud kriteeriumid olid samad).

Rakendati kehakaalupõhiste annustega raviskeemi. Algannus oli esmalt 17,7...62 mg suukaudset givinostaadi kaks korda ööpäevas, vähendatud annus oli 11,8...41,4 mg kaks korda ööpäevas. Seejärel muudeti raviskeemi, et vähendada algannust uute osalejate puhul annuseni 11,8–41,4 mg kaks korda ööpäevas, võimaldades veelgi vähendada annust väärtuseni 9,4...33,1 mg kaks korda ööpäevas. Rühma A (eelnevalt kindlaksmääratud esmase analüüsi populatsioon) esmane tulemusnäitaja oli muutus 4 trepiastme tõusuks (4 *stairs climb*, 4SC) kuluv aeg 18. kuul.

Esmane tulemusnäitaja saavutati, givinostaat vähendas eelnevalt määratletud logaritmilise skaala analüüsi kohaselt oluliselt ($p=0,035$) 4SC halvenemist võrreldes platseeboga (tabel 4). Tulemuste analüüsimise korral mitte-logaritmilisel skaalal suurenes keskmine 4SC givinostaadi rühmas 1,25 sekundi võrra, võrreldes 3,03 sekundiga platseebo rühmas (vt tabel 4). Seega oli ravitoime (muutus algtasemest, givinostaat miinus platseebo) $-1,78$ sekundit ($p=0,037$).

Tabel 4 – Uuring EPIDYS: 4SC tegemiseks kuluv aeg (sekundites), muutus algtasemest 18 kuu jooksul (rühm A)

4SC tegemiseks kuluv aeg	Givinostaat [§] (N = 81)	Platseebo [§] (N = 39)
Logaritmilise skaala analüüs*		
GLS-i keskmine (logaritmilise skaala standardviga) (95% CI)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
GLS-i keskmiste suhe (givinostaat/platseebo) (logaritmilise skaala standardviga) (95% CI) p-väärtus	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Mitte-logaritmilise skaala analüüs		
LS-i keskmine (95% CI)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)
Erinevus LS-i keskmistes (givinostaat-platseebo) (95% CI)	-1,78 (-3,462, -0,106)	

4SC tegemiseks kuluv aeg	Givinostaat [§] (N = 81)	Platseebo [§] (N = 39)
p-väärtus	0,0374	

*Logaritmilise skaala analüüs viidi läbi, kuna andmed polnud normaaljaotusega.

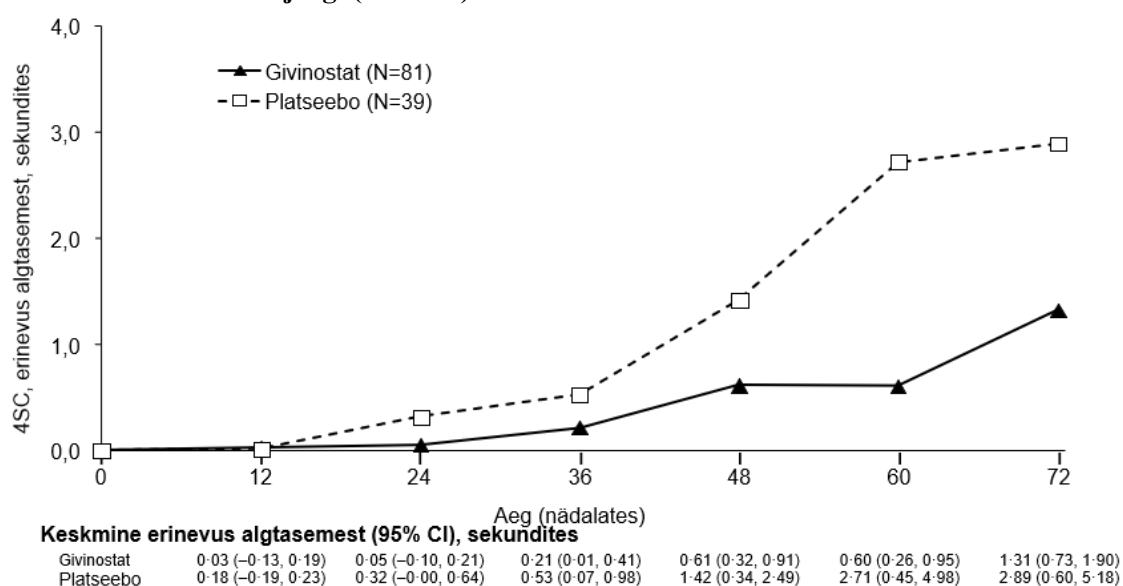
§ Uuringu kestel manustati givinostaati või platseebot lisaks stabiilsele kortikosteroidide annusele.

Märkus. LS-i keskmised, CI-d ja p-väärtused saadi kovariantsuse analüüsi (ANVOCA) mudelist 4SC muutuse kohta algtasemest 18. kuul.

GLS-i keskmise muutust algtasemest tuleks tõlgendada määra muutusena (uuringu lõpp / algtase).

Joonisel 1 on kirjeldatud täheldatud keskmist 4SC tegemiseks kuluvat aega 72 ravinädala jooksul kahes rühmas.

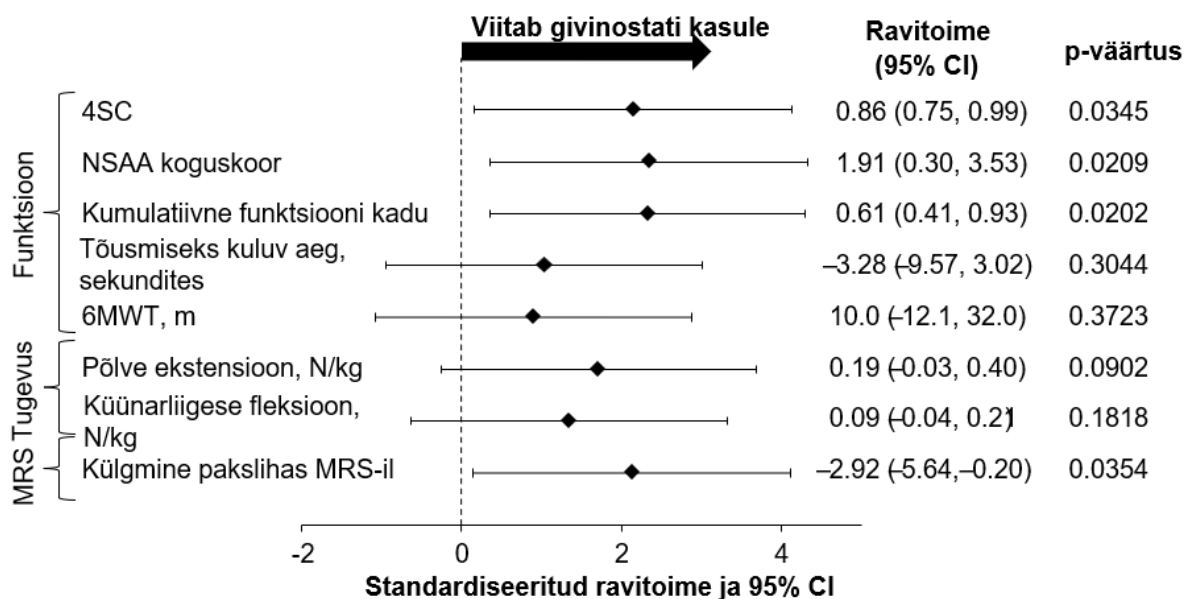
Joonis 1 – uuring 48: aja jooksul täheldatud keskmine muutus 4SC tegemiseks kulavas ajas sekundites ravirühmade järgi (rühm A)



*Uuringu kestel manustati givinostaati või platseebot lisaks stabiilsele kortikosteroidide annusele.

Rühma A peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid muutus algtasemest 18. kuul füüsilises funktsioonis, hinnatuna skaalaga *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA), põrandalt tõusmiseks kuluv aeg (*time to rise*, TTR), 6 minuti kõnnitest (*6 minutes walking test*, 6MWT), lihasetugevus, hinnatuna müomeetria käsiseadmega (*hand-held myometry*, HHM) mõõdetud põlveliigese ekstensiooni ja küünarliigese fleksiooni alusel, ja magnetresonantsspektroskoopia (MRS) abil hinnatud külgmiste pakslihaste rasvafraktsioon. Kokkuvõttes ei saavutanud funktsiooni, tugevust ja lihaste morfoloogiat hindavate peamiste teiseste tulemusnäitajate tulemused eelnevalt määratletud Hochbergi analüüsi põhjal formaalset statistilist olulisust, kuid kõik tulemused viitasid givinostaati kasule (joonis 2).

Joonis 2 – Uuring EPIDYS: Esmased ja teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad givinostaadi ja platseebo võrdluses (rühm A)[§]



[§] Uuringu kestel manustati givinostaati või platseebot lisaks stabiilsele kortikosteroidide annusele.

Givinostaadi pikaajalist ohutust, talutavust ja efektiivsust hinnatakse käimasolevas prospektiivses avatud pikaajalises jätku-uuringus (OLE) nimega STUDY 51. Uuringusse STUDY 51 kaasati patsiendid, kes läbisid givinostaadi II faasi uuringu (STUDY 43), ja patsiendid, kes läbisid givinostaadi III faasi uuringu (EPIDYS). Lisaks kaasati OLE-uuringu kohorti 30 patsienti, kes ei ole givinostaati saanud. Kokku kaasati 207 meessoost patsienti ja nad saavad givinostaati kehakaalupõhise annustamisskeemiga, milles annused on vahemikus 9,4 mg kaks korda ööpäevas kuni 62 mg kaks korda ööpäevas. Kõik patsiendid said enne uuringusse kaasamist stabiilse annusega kortikosteroidravi ja jätkasid kortikosteroidravi uuringu kestel.

Givinostaadi kasu/risk samaaegse kortikosteroidravi puudumise korral DMD patsientide puhul ei ole kindlaks määratud.

Givinostaadi kasu/riski mitteambulatoorsetel patsientidel ei ole kindlaks määratud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Duvyzatiga läbi viidud uuringute tulemused DMD-ga laste ühe või mitme alarühma kohta.

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Givinostaat imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Keskmise plasmakontsentratsioon suureneb annusega proportsionaalselt ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse umbes 2...3 tundi pärast manustamist. Suure rasvasisaldusega standardeine põhjustas ekspositsiooni teatud suurenemist (plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala [AUC] suurenemine umbes 30% võrra ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni [C_{max}] suurenemine umbes 20% võrra) ning ajalist viivitust maksimaalse kontsentratsiooni tekkeni (T_{max}) 2 tunnilt 3 tunnile. Püsikontsentratsioon saavutatakse 5

kuni 7 päeva jooksul pärast nii üks kord ööpäevas kui ka kaks korda ööpäevas manustamist. Pärast kaks korda ööpäevas manustamist täheldati mõõdukat alla 2-kordset kuhjumist. Füsioloogial põhinev farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas tervete vabatahtlike andmeid, ennustas inimestel suukaudset biosaadavust $\geq 50\%$ pärast ühekordset suukaudset manustamist annusevahemikus 44,3...177,2 mg.

Jaotumine

Givinostaat seondub ligikaudu 96% ulatuses inimese plasmavalkudega ja jaotub kergelt erütrotsüütidesse (sisalduse suhe veres ja plasmas = 1,3).

Biotransformatsioon

In vitro uuringud inimese ensümaatiliste preparaatidega koos loomade ainevahetuse *in vitro* ja *in vivo* uuringutega näitasid, et givinostaat metaboliseerub ulatuslikult, moodustades mitmeid metaboliite. CYP450 ja UGT ei ole peamiste metaboolsete reaktsioonidega seotud. Esmaseid metaboliite moodustavad ensüümid on tuvastatud vaid osaliselt. Inimestel ja loomaliikidel on iseloomustatud neli suurt metaboliiti, mis on inaktiivsed, kuigi kvantitatiivsete koguste erinevustega.

Eritumine

Plasmas on givinostaadil bifaasiline eliminatsiooniprofiil, mille keskmine terminaalne eliminatsioonifaas (poolväärtusaeg) on umbes 6 tundi. Givinostaadi eliminatsioon sõltub tõenäoliselt ainevahetusest, millele järgneb renaalne ja biliaarne eritumine. Givinostaadi ja peamiste metaboliitide uriini eritumist inimestel on hinnatud tervetel vabatahtlikel pärast givinostaadi ühekordseid ja korduvaid annuseid. Uriinis leitud muutumatu givinostaadi protsent oli uriinis väga väike pärast nii ühekordset kui ka korduvat kaks korda ööpäevas manustamist ($< 3\%$ annusest).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Givinostaadi farmakokineetika on lineaarne, kuna pärast ühekordset manustamist saadud AUC_{∞} on võrreldav korduva üks kord ööpäevas manustamisega, kusjuures toimeaine võib aja jooksul minimaalselt kuhjuda (leitud kuhjumissuhete vahemik on 1,0...1,7).

Lineaarsust katsetati pärast annuse 44,3 kuni 354,4 mg ühekordset manustamist ja annuse 44,3 kuni 177,2 mg mitmekordset manustamist.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal mõjutas kehakaal oluliselt givinostaadi kliirensit. Toime ei ole lineaarne, st toime on suurem väiksemate kehakaalude korral ja väiksem kehakaalude korral 30 kg ja enam. Seega on kehakaalupõhine annustamine soovitatav.

Omadused spetsiifilistes rühmades

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et vanus ega koosmanustamine kortikosteroididega ei mõjuta givinostaadi farmakokineetikat.

Givinostaadi farmakokineetikat on hinnatud alates 6-aastastel meessoost pediaatrilistel DMD patsientidel.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole givinostaati uuritud. Neil patsientidel tuleb ravimi manustamisel ja jälgimisel olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole givinostaati uuritud. Siiski ei mõjuta neerukahjustus arvatavalt givinostaadi ekspositsiooni, sest renaalne eritus ei ole givinostaadi eliminatsioonis oluline rada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvate annustega suukaudse toksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel täheldati givinostaadi manustamise korral annusest sõltuvat leukotsüütide arvu vähenemist koos seotud lümfoidsete elundite (tüümus, lümfisõlmed ja põrn) atroofiaga ning erütrotsüütide ja trombotsüütide arvu ja luuüdi rakutiheduse vähenemist. Samuti täheldati maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Ahvidel oli indutseeritud ka sapijuha hüperplaasia. Need toksilised toimed olid ravimi lõpetamise korral üldiselt pöörduvad, kuid tekkisid loomadel väiksemate givinostaadi ekspositsioonide korral, kui on saavutatav inimeste maksimaalse soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) puhul.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Givinostaat suurtes annustes oli *in vitro* positiivne raaminihke mutatsioonide suhtes bakteritel (Amesi test), negatiivne imetajarakkudes (TK+/- hiire lümfoomirakkudes) ja negatiivne *in vivo* transgeensetel BigBlue rottidel ja Pig-a lookuses.

Kokkuvõttes saab öelda, et givinostaadil ei ole *in vivo* olulist genotoksilist potentsiaali.

Hetkel puuduvad andmed givinostaadi kartsinogeensusu uuringutest.

Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

Givinostaat põhjustas annusest sõltuvat sisemiste meessuguelundite suuruse ja kaalu vähenemist juba alates väikseimast annusest. Keskmisi ja suuri annuseid saanud loomadel täheldati kopulatsioonieelsete intervallide pikenemist ja väiksemat kopulatsioonikorkide arvu, mis tulenesid ilmselt ejakulaadi tekke häirest. Siiski ei olnud spermatoosoidide parameetrid ja tiinete emaste arv mõjutatud.

Kahjulikku toimet emasloomale täheldati suurte annuste korral embrüo-loote ning sünnieelsetes ja -järgsetes arengutoksilisuse uuringutes. Mõju gestatsioonile, embrüo-loote arengule ja pesakonna parameetritele peeti sekundaarseks emaslooma toksilisusele. Mõju embrüo-loote arengule ja pesakonna parameetritele täheldati aga juba keskmisel annusetasemel nii roti ja küüliku embrüo-loote arengu uuringus kui ka sünnieelse/-järgse arengu uuringus tehtud väikese annuse rühmas. Puudus kahjulik mõju järglaste käitumisele, neuroloogilisele arengule, seksuaalsele küpsemisele ja reproduktiivfunktsioonile.

Üldiselt täheldati loomadel reproduktiivtoksilist toimet MRHD-st madalamal givinostaadi ekspositsioonil, välja arvatud embrüo-loote arengu uuringus küülikutel, mille ohutusvaru on umbes 10, võrreldes inimese kokkupuutega MRHD puhul.

Noorloomade toksilisus

Rottidel täheldati teatud toimeid hematoloogilistele parameetritele ja lümfoidsetele elunditele suurel annusetasemel, mis olid täielikult või osaliselt pöörduvad. Neid toimeid täheldati loomadel MRHD-st madalamate givinostaadi ekspositsioonide puhul. Raviga seotud mõju loomade kasvule, seksuaalsele küpsemisele, reproduktioonivõimele ning neuroloogilisele ja käitumisalasele arengule ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20 (E432)

Glütserool (E422)

Tragakantkummi (E413)

Naatriumbensoaat (E211)

Virsiku lõhna- ja maitseaine: looduslikud lõhna- ja maitseühendid, lõhna- ja maitseühendid, propüleenglükool (E1520)

Koore lõhna- ja maitseaine: looduslikud lõhna- ja maitseühendid, lõhna- ja maitseühendid, propüleenglükool (E1520)

Naatriumsahhariin (E954)

Vedel sorbitool (E420)

Viinhape (E334)

Naatriumhüdroksiid (E524)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast avamist: 60 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaikkollane polüetüleenitereftalaadist pudel, mis sisaldab 140 ml suukaudset suspensiooni, mis on suletud suure tihedusega polüetüleenist lastekindla korgiga, millel on väikese tihedusega polüetüleenist süstlaadapter.

Iga pakend sisaldab ühte pudelit ja ühte 10 ml suusüstalt.

10 ml suusüstlal on gradueering 1-st kuni 10 ml-ni skaalajaotise vahemikega 0,5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itaalia

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1930/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6. juuni 2025

Müügiloa uuendamise kuupäev: 21. mai 2026

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9 ning vastavalt sellele esitab müügiloa hoidja perioodilised ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Givinostaadi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks Duchenne'i lihasdüstroofia ravis liikumisvõimelistel 6-aastastel ja vanematel patsientidel ning koos samaaegse kortikosteroidraviga peab müügiloo hoidja kokkulepitud protokoll kohaselt läbi viima Duchenne'i lihasdüstroofiaga liikumisvõimelistel patsientidel randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringu ja esitama selle tulemused.	31. juuli 2033
Givinostaadi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks Duchenne'i lihasdüstroofia ravis liikumisvõimelistel 6-aastastel ja vanematel patsientidel ning koos samaaegse kortikosteroidraviga peab müügiloo hoidja kokkulepitud protokoll kohaselt läbi viima uuringukeskuste ja/või patsiendiregistrite andmetel põhineva mittesekkuva uuringu ja esitama selle lõplikud tulemused.	Lõplik aruanne: detsember 2037

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duvyzat 8,86 mg/ml suukaudne suspensioon
givinostaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 8,86 mg givinostaati (vesinikkloriidmonohüdraadina)

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumbensoaat (E211) ja sorbitool (E420) Lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
140 ml pudel koos 10 ml gradueeritud suusüstlaga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

Loksutage, pöörates pudelit ümber ligikaudu 40 korda, vähemalt 30 sekundit, kuni vedelik on
homogeenne



Pakendi infolehe saamiseks skannige siit või külastage veebisaiti www.duvyzat.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul

Esmase avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itaalia

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1930/001

13. PARTII NUMBER

LOT:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Duzyat

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PUDELI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duvyzat 8,86 mg/ml suukaudne suspensioon
givinostaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 8,86 mg givinostaati (vesinikkloriidmonohüdraadina)

3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumbensoaat (E211), ja sorbitool (E420)
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
140 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Loksutage enne kasutamist

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1930/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Duvyzat 8,86 mg/ml suukaudne suspensioon givinostaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles. Vajaduse korral saate seda uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Duvyzat ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Duvyzati võtmist
3. Kuidas Duvyzati võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Duvyzati säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Duvyzat ja milleks seda kasutatakse

Duvyzat sisaldab toimeainet givinostaati.

Seda kasutatakse Duchenne'i lihasdüstroofia (DMD) raviks patsientidel vanuses 6 aastat ja enam, kes on võimelised kõndima ning kes saavad steroidravi.

DMD on põhjustatud mutatsioonidest DMD geenis. Need muutused geenis kahjustavad lihasrakkude funktsiooni ja põhjustavad lihaste süvenevat kahjustumist.

Blokeerides HDAC ensüümide aktiivsuse lihasrakkudes, ennetab Duvyzat lihaste kahjustumist.

2. Mida on vaja teada enne Duvyzati võtmist

Duvyzati ei tohi võtta

- kui olete (või teie laps on) givinostaadi või selle ravimi mis tahes muu koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Duvyzati võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Duvyzat vähendab punaste vererakkude arvu teie veres, eriti trombotsüütide arvu, mis vastutavad vere hüübimise eest (seisund, mida nimetatakse trombotsütopeeniaks).

Teie arst kontrollib trombotsüütide taset teie veres enne ravi ja regulaarselt kogu Duvyzatiga ravi jooksul.

Teie arst võib vähendada teie annust, et suurendada teie trombotsüütide arvu, või katkestada ravi Duvyzatiga, kui trombotsütopeenia püsib.

Teatage oma arstile, kui teil on ootamatuid verejookse.

Duvyzat võib olla seotud rasvade (triglütseriidide) kõrgema tasemega teie veres.

Teie arst teeb vereanalüüsid enne Duvyzatiga ravi alustamist ja regulaarselt ravi jooksul, et kontrollida triglütseriidide taset veres.

Givinostaadi annust võidakse vähendada, kui teie veres on rasvade (triglütseriidide) püsiv kõrgem tase.

Teie arst võib ravi katkestada, kui rasvade (triglütseriidide) tase teie veres ei lange vaatamata toitumise muutmisele ja annuse vähendamisele.

Teil võib Duvyzati võtmise ajal esineda kõhulahtisust ja oksendamist.

Teie arst võib reguleerida Duvyzati annust sõltuvalt kõhulahtisuse raskusest või katkestada ravi, kui kõhulahtisus ja oksendamine ei leevendu.

Teie arst võib kaaluda ravimite kasutamist oksendamise ja kõhulahtisuse ravimiseks ning liigse vedelikukaotuse vältimiseks.

Duvyzati suured annused (soovitatud annusest 5 korda suuremad) võivad põhjustada südame rütmihäireid. Teie arst kaalub, kas saate Duvyzati kasutada, kui teil on suurem risk südame rütmihäirete tekkeks, ebanormaalne mineraalide tase teie kehas või kui kasutate samal ajal teisi ravimeid.

Teie arst võib kontrollida Duvyzatiga ravi alustamisel teie südame funktsiooni, kui teil on südamehaigus või kui kasutate ravimeid, mis võivad põhjustada südame rütmihäireid.

Teie arst võib kaaluda Duvyzatiga ravi katkestamist, kui leitakse, et teie südamerütm on ebaregulaarne.

Juhul kui ilmneb mis tahes ülalnimetatud seisund, võtke ühendust oma arstiga, kes võib ravi Duvyzatiga katkestada.

Muud ravimid ja Duvyzat

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Duvyzat võib suurendada teatud teiste ravimite kõrvaltoimete tekkeriski, suurendades nende ravimite hulka veres. Nende ravimite hulka kuuluvad muu hulgas järgmised:

- karbamasepiin, fenütoiin (epilepsia raviks kasutatav ravim),
- amitriptüliin (meeleolulanguse ja depressiooni raviks kasutatav ravim),
- digoksiin (südamepuudulikkuse ja ebanormaalse südamerütmi raviks kasutatav ravim),
- metformiin (2. tüüpi diabeedi raviks kasutatav ravim),
- amiloriid (kõrge vererõhu raviks kasutatav ravim),
- 2. tüüpi histamiinireseptori antagonistid (söögitoru- ja maohaavandite ning kõrvetiste raviks kasutatav ravim).

Soovitav on olla ettevaatlik Duvyzati manustamise korral koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad ebanormaalselt südamerütmi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Juhul kui jääte Duvyzati võtmise ajal rasedaks, pidage viivitamatult nõu oma arstiga. Duvyzati võtmist tuleks raseduse ja imetamise ajal vältida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust ja väsimust. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete pearinglust või väsimust.

Duvyzat sisaldab sorbitooli, naatriumbensoaati ja naatriumit

Sorbitool:

See ravim sisaldab igas ml-is 400 mg sorbitooli.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik fruktoositalumatus, haruldane geneetiline häire, mille korral inimene ei suuda fruktoosi lagundada, rääkige oma arstiga enne, kui te (või teie laps) seda ravimit võtate või saate.

Naatriumbensoaat:

See ravim sisaldab igas ml-is 4,4 mg naatriumbensoati.

Naatriumbensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasust).

Naatrium:

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) ml-i kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Duvyzati võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Duvyzati tuleb võtta suu kaudu, kasutades süstalt. Seda tuleb võtta kaks korda ööpäevas. Duvyzati soovitatav annus sõltub teie kehakaalust, nagu on näidatud tabelis 1.

Tabel 1 – Soovitatav annus

Kehakaal (kg)	Duvyzati suukaudse suspensiooni maht kaks korda ööpäevas võtmiseks
≥ 15 ja < 20	2,5 ml
≥ 20 ja < 40	3,5 ml
≥ 40 ja < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Arst võib teie annust vähendada (vt tabel 2) kui ilmnevad teatud sümptomid (vt hoiatused ja ettevaatusabinõud):

- trombotsüütide arvu vähenemine;
- mõõdukas või raske kõhulahtisus (enam kui 4 roojamist ööpäevas);
- rasvade sisalduse suurenemine teie veres.

Tabel 2 – Esimene annuse vähendamine

Kehakaal (kg)	Duvyzati suukaudse suspensiooni maht kaks korda ööpäevas võtmiseks
≥ 15 ja < 20	2,0 ml
≥ 20 ja < 40	2,5 ml
≥ 40 ja < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Juhul kui ülaltoodud kõrvalekalded ei parane, võib arst annust veelgi vähendada (vt tabel 3).

Tabel 3 – Teine annuse vähendamine

Kehakaal (kg)	Duvyzati suukaudse suspensiooni maht kaks korda ööpäevas võtmiseks
≥ 15 ja < 20	1,5 ml
≥ 20 ja < 40	2,0 ml
≥ 40 ja < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Juhul kui need kõrvalekalded endiselt püsivad või kui teil esineb ebaregulaarne südamerütm, võib teie arst kaaluda Duvyzatiga ravi katkestamist.

Manustamisviis

Duvyzat on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

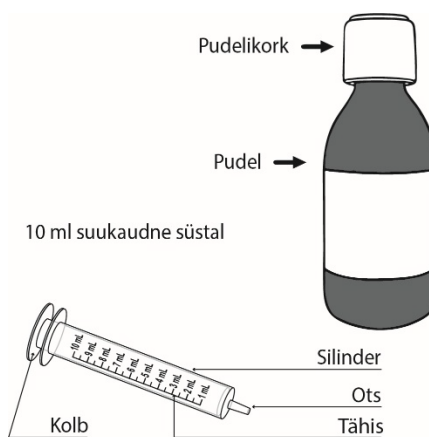
Suukaudset suspensiooni tuleb vähemalt 30 sekundit, ligikaudu 40 korda pudelit pidevalt ümber keerates, käsitsi loksutada, kuni suukaudne suspensioon on hästi segunenud ja välimuselt ühtlane. Suspensiooni annustatakse mõõteskaalaga suusüstla abil.

Oluline teave Duvyzati annustamise kohta:

Paluge oma arstil või apteekril näidata, kuidas ettenähtud annust mõõta.

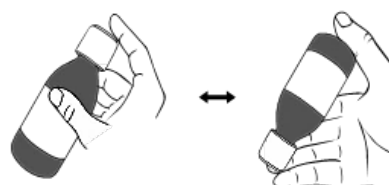
- Võtke Duvyzati nii, nagu arst on teile määranud (vt tabelid 1, 2, 3);
- Duvyzati soovitud annust võetakse suu kaudu kaks korda ööpäevas;
- Võtke Duvyzati olemasoleval kujul (ärge lahjendage veega ega muude vedelikega);
- Võtke Duvyzati koos toiduga, et vähendada givinostaadi mõru maitset;
- Võtke Duvyzati alati suusüstla (10 ml) abil, mis on ravimiga kaasas.

Ainult pudeli esmakordse kasutamise korral: Eemaldage Duvyzati pudel ja 10 ml suusüstal karbist (vt joonis A).



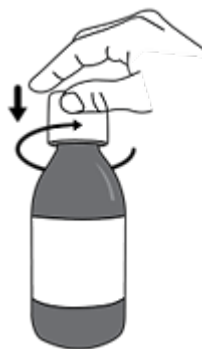
Joonis A

1. etapp. Veenduge, et pudel oleks korralikult suletud ja loksutage seda **vähemalt 30 sekundit**, keerates pudelit ligikaudu 40 korda pidevalt ümber (vt joonis B). Lõpetage loksutamine, kui Duvyzati suukaudne suspensioon on hästi segunenud ja on välimuselt ühtlane.



Joonis B

2. etapp. Avage pudel, vajutades pudelikorgile ja keerates seda vasakule (vastupäeva) (vt joonis C). Ärge visake pudelikorki ära.

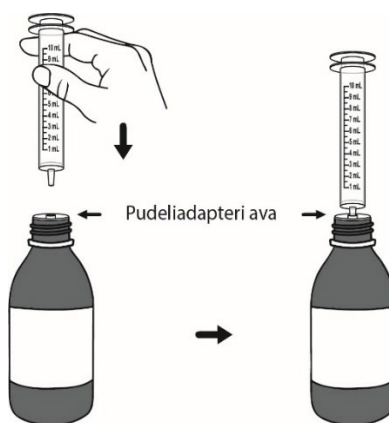


Joonis C

3. etapp.

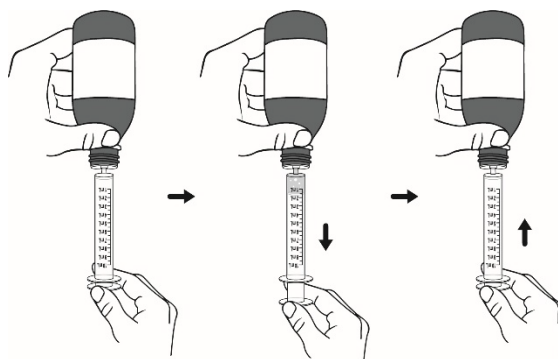
Ainult esmakordse kasutamise korral: Võtke kaasasolev suusüstal, mida hakkate kasutama, ja sisestage suusüstla ots kindlalt pudeliadapteri avasse (vt joonis D).

Kõigil muudel kasutuskordadel: Võtke kaasasolev suusüstal, mida hakkate kasutama, vajutage kolb täielikult alla (õhu eemaldamiseks) ja sisestage suusüstla ots kindlalt pudeliadapteri avasse (vt joonis D).



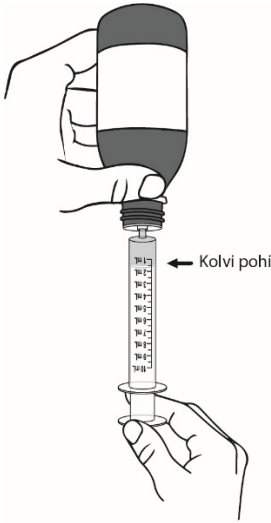
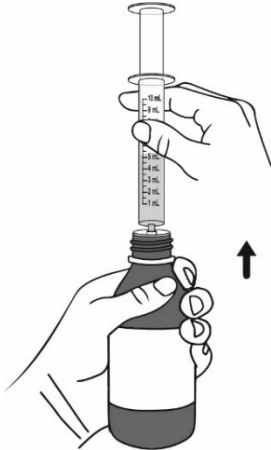
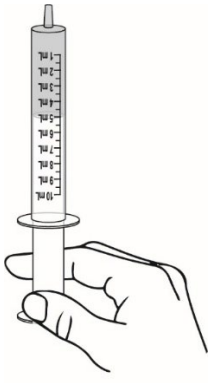
Joonis D

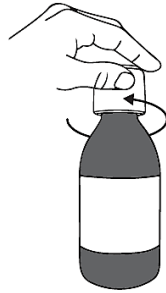
4. etapp. Hoides suusüstalt paigal, keerake pudel tagurpidi. Tõmmake kolb aeglaselt alla, et tõmmata väike kogus suspensiooni tagasi. Seejärel vajutage kolb tervenisti üles, et eemaldada kõik õhumullid (vt joonis E).



Joonis E

5. etapp. Tõmmake kolb aeglaselt alla, kuni kolvi põhi on kohakuti suusüstlal oleva märgisega, mis vastab Duvyzati ettenähtud annusele (vt joonis F).

	 Joonis F
6. etapp. Hoides kolbi samas asendis, keerake pudel püsti ja asetage see ettevaatlikult tasasele pinnale. Eemaldage suusüstal õrnalt pöörates või tõmmates selle pudeliadapteri avast välja. Ärge hoidke suusüstalt kolvist, sest kolb võib välja tulla (vt joonis G). Võtke või manustage Duvyzati kohe pärast selle suusüstlasse tõmbamist. Ärge hoiustage täidetud suusüstalt.	 Joonis G
7. etapp. Veenduge, et Duvyzati ettenähtud maht (ml) oleks suusüstlasse tõmmatud (vt joonis H). Joonisel H on esitatud näitena 5 ml annus. Teie annus võib olla teistsuguse mahuga.	 Joonis H
8. etapp. Laps või täiskasvanu peab istuma sirgelt, et võtta Duvyzati annus. Asetage suusüstla ots vastu põse sisekülge. Vajutage kolb aeglaselt täielikult alla, kuni suusüstlasse ei jää enam ravimit.	

9. etapp. Pärast kasutamist pange pudelikork tagasi pudelile ja keerake korki paremale (päripäeva), et pudel sulgeda (vt joonis I).	 Joonis I
10. etapp. Puhastage suusüstalt veega ja laske sel kuivada. Hoiustage suusüstalt puhtas ja kuivas kohas.	

Kui te võtate Duvyzati rohkem, kui ette nähtud

Pöörduge oma arsti või haigla poole, kui te võtate Duvyzati ettenähtud annusest rohkem. Teie arst otsustab, millist ravi tuleb osutada. See võib hõlmata südame funktsiooni kontrollimist.

Kui te unustate Duvyzati võtta

Oluline on võtta õige annus.

Kui te unustate annust võtta, võtke järgmine annus, kui selleks on õige aeg.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Duvyzati võtmise

Ärge lõpetage Duvyzati võtmist ilma arstiga rääkimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Duvyzati võtmist võib teil tekkida üks või mitu järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- kõhuvalu
- trombotsüütide arvu vähenemine (trombotsütopeenia)
- kõhulahtisus
- vere rasvasisalduse tõus (hüpertriglütserideemia)
- palavik (püreksia)
- oksendamine

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- ärevus
- kõhukinnisus
- söögiisu vähenemine
- pearinglus
- nahapunetus (erüteem)
- väsimus
- kõhulahtisus ja oksendamine (gastroenteriit)
- vere kogunemine naha alla (hematoom)
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme tõus veres
- liigesevalu (artralgia)

- lihasevalu (müalgia)
- lihasnõrkus
- lööve

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Duvyzati säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.

Pärast 60 päeva möödumist mahuti esmasest avamisest tuleb allesjäänud Duvyzati suukaudne suspensioon hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Duvyzat sisaldab

Toimeaine on givinostaat.

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 8,86 mg givinostaati (vesinikkloriidmonohüdraadina).

Teised koostisosad on: polüsorbaat 20 (E432), glütserool (E422), tragakantkummi (E413), naatriumbensoaat (E211), virsiku lõhna- ja maitseaine (looduslikud lõhna- ja maitseühendid, lõhna- ja maitseühendid, propüleenglükool E1520), koore lõhna- ja maitseaine (looduslikud lõhna- ja maitseühendid, lõhna- ja maitseühendid, propüleenglükool E1520), naatriumsahhariin (E954), vedel sorbitool (E420), viinhape (E334), naatriumhüdroksiid (E524), puhastatud vesi.

Kuidas Duvyzat välja näeb ja pakendi sisu

Duvyzat on valge kuni valkjas või nõrgalt roosa suukaudne suspensioon.

Pakendis on üks 140 ml pudel.

Pudel on pakendatud koos 10 ml gradueeritud suusüstlaga. Suusüstlal on gradueering 1-st kuni 10 ml-ni skaalajaotise vahemikega 0,5 ml.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

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

Skannige kood mobiilseadmega, et saada pakendi infoleht erinevates keeltes.



Või külastage veebisaiti <https://www.duvyzat.eu>

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>