

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duvyzat 8,86 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 8,86 mg givinostaattia (hydrokloridimonohydraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 4,4 mg natriumbentsoaattia (E211).

Yksi ml sisältää 400 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Valkoinen, luonnonvalkoinen tai hieman vaaleanpunertava homogeeninen suspensio sekoitettuna.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Duvyzat on tarkoitettu Duchennen lihasdystrofian (DMD) hoitoon kävelykykyisille vähintään 6 vuoden ikäisille potilaille yhdessä kortikosteroidihoidon kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Givinostaattihoidon saa aloittaa vain Duchennen lihasdystrofian hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Lähtötilanteen verihiutalemäärä ja triglyseridipitoisuus on määritettävä ennen givinostaattihoidon aloittamista. Givinostaattihoidoa ei saa aloittaa potilaille, joiden verihiutalemäärä on alle $150 \times 10^9/l$. Verihiutalemäärää ja triglyseridipitoisuutta on seurattava suositusten mukaisesti hoidon aikana, ja annostusta on tarvittaessa muutettava niiden perusteella (ks. kohta 4.4 sekä alla olevat ohjeet annoksen muuttamiseen).

Lisäksi potilaille, joilla on sydänsairaus tai jotka saavat samanaikaista hoitoa QT-aikaa pidentävillä lääkkeillä, on tehtävä EKG-tutkimus givinostaattihoidoa aloitettaessa, samanaikaisen käytön aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Suosittelun givinostaattiannos perustuu potilaan painoon, ja givinostaattia otetaan suun kautta kahdesti päivässä (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 – Suositeltu annostus

Paino ^(a)	Annostus	Oraalisuspension määrä
15 kg – alle 20 kg	22,2 mg kahdesti päivässä	2,5 ml kahdesti päivässä
20 kg – alle 40 kg	31 mg kahdesti päivässä	3,5 ml kahdesti päivässä
40 kg – alle 60 kg	44,3 mg kahdesti päivässä	5 ml kahdesti päivässä
Vähintään 60 kg	53,2 mg kahdesti päivässä	6 ml kahdesti päivässä

^(a) Potilaan nykyinen paino

Päätöksen jatkaa hoitoa potilaille, jotka menettävät kävelykykynsä hoidon aikana, tulee perustua lääkärin hyöty-riskiarvioon.

Annoksen muuttaminen trombosytopenian, ripulin tai hypertriglyseridemian takia

Annosta on pienennettävä (ks. taulukko 2) seuraavissa tapauksissa:

- verihiutalemäärä $< 150 \times 10^9/l$ vahvistettu kahdella mittauksella, joiden välissä 1 viikko tai
- keskivaikea tai vaikea ripuli (yli 4 ulostuskertaa päivässä) tai
- triglyseridien paastoarvo $> 300 \text{ mg/dl}$ vahvistettu kahdella mittauksella, joiden välissä 1 viikko.

Hoidon keskeyttämistä ennen annoksen muuttamista on harkittava näiden haittavaikutusten vaikeusasteen perusteella.

Taulukko 2 – Annostuksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Paino ^(a)	Ensimmäinen annosmuutos ^(b)		Toinen annosmuutos ^(c)	
	Annostus	Oraalisuspension määrä	Annostus	Oraalisuspension määrä
15 kg – alle 20 kg	17,7 mg kahdesti päivässä	2 ml kahdesti päivässä	13,3 mg kahdesti päivässä	1,5 ml kahdesti päivässä
20 kg – alle 40 kg	22,2 mg kahdesti päivässä	2,5 ml kahdesti päivässä	17,7 mg kahdesti päivässä	2 ml kahdesti päivässä
40 kg – alle 60 kg	31 mg kahdesti päivässä	3,5 ml kahdesti päivässä	26,6 mg kahdesti päivässä	3 ml kahdesti päivässä
Vähintään 60 kg	39,9 mg kahdesti päivässä	4,5 ml kahdesti päivässä	35,4 mg kahdesti päivässä	4 ml kahdesti päivässä

^(a) Potilaan nykyinen paino

^(b) Jos haittavaikutus ei korjaannu ensimmäisen annosmuutoksen jälkeen, tee toinen annosmuutos.

^(c) Jos haittavaikutus ei korjaannu toisen annosmuutoksen jälkeen, Duvyzat-hoito on lopetettava.

Annoksen unohtuessa potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista tai ylimääräistä annosta.

Pediatriset potilaat

Duvyzat-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Ennen käyttöä suspensio on sekoitettava vähintään 30 sekunnin ajan kääntelemällä pulloa ylösalaisin 180° noin 40 kertaa. Suspension homogeenisuus on myös varmistettava silmämääräisesti ennen käyttöä.

Väärällä tavalla tehty sekoittaminen saattaa johtaa liian suuren tai pienen annoksen ottamiseen.

Duvyzat on otettava sellaisenaan (sitä ei saa laimentaa vedellä tai muulla nesteellä).

Suspensio on otettava mukana tulevalla asteikollisella mittaruiskulla, johon vedetään oikea, potilaalle määrätty annosta vastaava määrä suspensiota.

Duvyzat on otettava ruoan kanssa givinostaatin karvaan maun vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologiset vaikutukset

Givinostaattihoitoon liittyy annosriippuvaista trombosytopeniaa ja muita myelosuppression merkkejä, kuten hemoglobiinipitoisuuden laskua ja neutropeniaa.

Vaikutus kohdistuu selvimmin verihiutalemäärään (ks. kohta 4.8).

Potilaan täydellinen verenkuvasta on määritettävä ennen givinostaattihoitoa aloittamista.

Verihiutalemäärää on seurattava huolellisesti givinostaattihoitoa aikana: 2 viikon välein ensimmäisten 2 hoitokuukauden ajan, 3 kuukauden kohdalla sekä 3 kuukauden välein tämän jälkeen.

Persistoivan trombosytopenian tapauksessa givinostaattiannosta on muutettava. Hoito on lopetettava, mikäli poikkeavuudet eivät korjaannu annosmuutoksista huolimatta (ks. kohta 4.2).

Jos potilaan annosta suurennetaan painon nousun takia, verihiutalemäärää on seurattava huolellisesti 2 viikon välein annoksen suurentamisen jälkeisten 2 kuukauden ajan.

Triglyseridipitoisuuden nousu

Givinostaattihoitoon liittyy seerumin triglyseridipitoisuuden nousua.

Triglyseridipitoisuus on määritettävä ennen givinostaattihoitoa aloittamista.

Triglyseridipitoisuutta on sen jälkeen seurattava vähintään kolmantena ja kuudentena hoitokuukautena sekä sen jälkeen 6 kuukauden välein.

Persistoivan korkean triglyseridien paastoarvon (> 300 mg/dl) tapauksessa givinostaattiannosta on muutettava kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Givinostaattihoito on lopetettava, mikäli triglyseridit ovat koholla asianmukaisista ruokavaliomuutoksista sekä annosmuutoksista huolimatta (ks. kohta 4.2).

Maha-suolikanavan häiriöt

Ripuli ja oksentelu olivat hyvin yleisiä lääkehaittavaikutuksia givinostaatin kliinisissä tutkimuksissa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Ripuli ja oksentelu ilmaantuvat yleensä muutaman viikon kuluessa givinostaattihoitoa aloittamisesta.

Pahoinvointilääkkeiden tai ripulilääkkeiden käyttöä voidaan harkita givinostaattihoitoa aikana.

Nesteytystä ja elektrolyyttejä on tarvittaessa annettava kuivumisen ehkäisemiseksi.

Keskivaikean tai vaikean ripulin (yli 4 ulostuskertaa päivässä) tapauksessa givinostaattiannosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Hoito on lopetettava, mikäli oireet eivät korjaannu annosmuutoksista huolimatta (ks. kohta 4.2).

QTc-ajan pidentyminen

Givinostaatti saattaa pidentää QTc-aikaa suositeltua annosta 5 kertaa suuremmilla annoksilla.

Givinostaattia on käytettävä varoen potilaille, joilla on suurentunut kammioperäisten rytmihäiriöiden (mukaan lukien *torsades de pointes*, kääntyvien kärkien takykardian) riski, synnynnäinen pitkä QT - oireyhtymä, sepelvaltimotauti, elektrolyyttihäiriöitä tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita

lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Tällaisille potilaille on tehtävä EKG-tutkimus Duvyzat-hoitoa aloitettaessa, samanaikaisen käytön aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan. Duvyzat-hoito on keskeytettävä, jos QTc-aika on > 500 ms tai pidentynyt > 60 ms lähtötilanteesta. Jos potilaalla on hypokalemia, se on korjattava ennen givinostaattihoidon aloittamista, ja ripulin aiheuttaman kuivumisen tapauksessa potilaan kaliumpitoisuutta on seurattava.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Tämä lääkevalmiste sisältää 400 mg sorbitolia per ml, joka vastaa 40 mg:aa/kg. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,4 mg natriumbentsoattia per ml, joka vastaa 0,44 mg:aa/kg. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, kun Duvyzat-valmistetta määrätään samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa, tai joihin saattaa liittyä *torsades de pointes*, kääntyvien kärkien takykardian riski. Tällaisia valmisteita ovat esimerkiksi nukutusaineet (esim. sevofluraani, propofoli), luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli), antiemeetit (esim. ondansetroni), antibiootit (esim., atsitromysiini, klaritromysiini, siprofloksasiini), sienilääkkeet (flukonatsoli), psykoosilääkkeet (esim. aripipratsoli, risperidoni) ja antihistamiinit (esim. famotidiini). Tämä luettelo on suuntaa antava eikä ole täydellinen.

Duvyzat-valmisteen ja antikoagulanttien samanaikaisen käytön vaikutusta verihiihtämäärään ei tunneta.

Duvyzat-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään nostavan triglyseridipitoisuutta, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä hypertriglyseridemian riskiä.

Givinostaatin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Ihmisillä tehdyssä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa havaittiin lievä CYP3A4-estovaikutus, pääasiassa suolistossa. Varovaisuutta on noudatettava, kun givinostaattia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja terapeuttiselta indeksiltään kapeita.

Mahdollista suoliston kuljettajaproteiini P-gp:n estoa ei voida sulkea pois. Terapeuttiselta indeksiltään kapeita lääkevalmisteita, joiden tiedetään olevan P-gp:n substraatteja, on käytettävä varoen givinostaattihoidon aikana.

Lievä munuaisten kuljettajaproteiini OCT2:n estovaikutus havaittiin *in vitro* sekä givinostaatin kliinisissä tutkimuksissa kreatiniinin mittausten perusteella. Terapeuttiselta indeksiltään kapeita lääkevalmisteita, joiden tiedetään olevan OCT2:n substraatteja, on käytettävä varoen givinostaattihoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Givinostaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi givinostaatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö givinostaatti tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Givinostaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Givinostaatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Givinostaatti aiheutti lisäsukupuolirauhasiin kohdistuvia haittavaikutuksia urosrotilla, mutta tämä ei vaikuttanut eläinten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Givinostaatilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Givinostaatin ottamisen jälkeen saattaa esiintyä huimausta ja väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Duvyzat-valmisteen turvallisuusprofiili perustuu faasin 3 kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, 18 kuukauden pituiseen tutkimukseen yhteensä 179 kävelykykyisellä Duchennen lihasdystrofiaa sairastavalla, vähintään 6-vuotiaalla potilaalla, jotka saivat samanaikaista steroidihoitoa ja joista 118 sai givinostaattia enintään 62 mg kahdesti päivässä ja 61 lumelääkettä (EPIDYS-tutkimus).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa yleisimmin esiintyneet haittatapahtumat (yhdistelmätermien mukaan, mikäli sovellettavissa) olivat ripuli (38,1 %), vatsakipu (33,9 %), trombosytopenia (32,2 %), oksentelu (28,8 %) ja hypertriglyseridemia (22,9 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokkien mukaan (ks. taulukko 3). Taulukko sisältää EPIDYS-tutkimuksessa givinostaattia saaneilla potilailla raportoidut haittatapahtumat, joiden yleisyys oli yli 2 % suurempi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Yleisyysluokat ovat seuraavat: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3 – Lumekontrolloidussa EPIDYS-tutkimuksessa givinostaattia saaneilla potilailla raportoidut lääkehaittavaikutukset, joiden yleisyys oli yli 2 % suurempi verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot		Maha-suolitulehdus
Veri ja imukudos	Trombosytopenia ^(a)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypertriglyseridemia ^(b)	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt		Ahdistus
Hermosto		Huimaus
Verisuonisto		Hematooma
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^(c) , oksentelu, vatsakipu ^(d)	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος		Eryteema, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, nivelkipu, lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Väsymys
Tutkimukset		Kohonnut veren tyreotropiinipitoisuus ^(e)

^(a) Trombosytopenia käsittää pienentyneen verihiutalemäärän ja trombosytopenian.

^(b) Hypertriglyseridemia käsittää hypertriglyseridemian ja kohonneen veren triglyseridipitoisuuden.

^(c) Ripuli käsittää ripulin ja löysän ulosteen.

^(d) Vatsakipu käsittää vatsakivun ja ylävatsakivun.

^(e) Kohonnut veren tyreotropiinipitoisuus käsittää kilpirauhasen toimintakokeen poikkeavan tuloksen ja kohonneen veren tyreotropiinipitoisuuden.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset muutokset

Givinostaatin on osoitettu pienentävän verihiutalemäärää. Verihiutalemäärä oli pienimmillään noin 88 päivän jälkeen, ja se pysyi alhaisena koko hoidon ajan. Trombosytopeniaan liittyviä vakavia verenvuototapahtumia ei esiintynyt. Givinostaattiannoksen pienentämisen jälkeen verihiutalemäärä palasi viitealueelle noin 3–4 viikossa.

Trombosytopeniaa esiintyi 32,2 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista potilaista, eikä kenelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Tapahtumista 86,8 % raportoitiin lievinä ja 13,2 % keskivaikeina. Alhainen verihiutalemäärä johti givinostat-annoksen alentamiseen 28%:lla potilaista. Potilaita, joiden verisolunäärä oli lähtötilanteessa viitealueen alapuolella, ei otettu mukaan tutkimuksiin. Givinostaattihoitoa saaneilla potilailla havaittiin myös hemoglobiinipitoisuuden ja neutrofiilimäärän laskua verrattuna lumelääkkeeseen.

Triglyseridien muutokset

Givinostaatin on osoitettu suurentavan triglyseridipitoisuutta. Pitoisuus oli suurimmillaan noin 221 päivän jälkeen. Givinostaattihoiton keskeyttämisen jälkeen triglyseridipitoisuus laski lähtötilanteen tasolle noin 90 päivässä.

Korkea triglyseridipitoisuus (> 300 mg/dl) johti hoidon lopettamiseen 2 %:lla ja annoksen muuttamiseen 8 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista potilaista.

Hypertriglyseridemiaa esiintyi 22,9 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista potilaista. Tapahtumista 70,4 % raportoitiin lievinä ja 25,9 % keskivaikeina. Yksi tapaus (3,7 %) oli vaikea.

Maha-suolikanavan häiriöt

Givinostaattihoitoa saaneilla potilailla esiintyi maha-suolikanavan häiriöitä, mukaan lukien ripulia, oksentelua ja vatsakipua.

Ripulia raportoitiin 38 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista potilaista (mukaan lukien 1 vaikea tapaus) ja 18 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Ripuli ilmaantui yleensä muutaman viikon kuluessa Duvyzat-hoidon aloittamisesta.

Oksentelua raportoitiin 29 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista potilaista (mukaan lukien 2 vaikeaa tapausta) ja 13 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Oksentelu ilmaantui yleensä 2 ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa.

Vatsakipua raportoitiin 34 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista potilaista (mukaan lukien 1 vaikea tapaus) ja 23 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Muut laboratorioarvojen poikkeavuudet

Haittavaikutuksina raportoitua kilpirauhasen vajaatoimintaa ja/tai veren tyreotropiinipitoisuuden (TSH) nousua esiintyi 5 %:lla Duvyzat-hoitoa saaneista ja 2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Pitkäaikaisessa hoidossa havaittiin lisäksi kilpirauhasen vajaatoimintaa (yleinen).

Thyreotropiinipitoisuudet olivat pääosin enintään 2 kertaa viitealueen ylärajaa suurempia.

Kilpirauhashormonien pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia tai ne olivat lieviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusta epäiltäessä on annettava elintoimintoja tukevaa hoitoa, ja potilaan sydämen toimintaa on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX14.

Vaikutusmekanismi

Givinostaatti on luokan I ja II histonideasetylaasien estäjä, joka moduloi Duchennen lihasdystrofian patologiaan liittyvää hallitsematonta histonideasetylaasin aktiivisuutta dystrofisissa lihaksissa.

Givinostaatin histonideasetylaasia estävän vaikutuksen on osoitettu vähentävän lihassyiden vaurioitumista, kroonista tulehdusta ja fibroosia, vähentävän rasvan kertymistä lihaksiin sekä edistävän mitokondrioiden biogeneesiä.

Givinostaatin vaikutusmekanismi on riippumaton taustalla olevasta, sairauden aiheuttavasta dystrofiinigeenin mutaatiosta.

Lihasten rasvan osuus magneettiresonanssispektroskopialla mitattuna

Ulomman reisilihaksen rasvaprosentti mitattiin EPIDYS-tutkimuksessa magneettiresonanssispektroskopialla. Potilailla, joilla ulomman reisilihaksen rasvaprosentti oli lähtötilanteessa alueella $> 5 - 30$ %, rasvaprosentin suurentumisen pienimmän neliösumman keskiarvo 18 kuukauden kohdalla oli Duvyzat-ryhmässä 7,63 % ja lumelääkeryhmässä 10,56 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Duvyzat-valmisteen turvallisuutta ja tehoa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla potilailla arvioitiin EPIDYS-tutkimuksessa. EPIDYS oli 18 kuukauden pituinen, 2:1-suhteessa satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin 3 tutkimus, johon osallistui 179 kävelykykyistä vähintään

6 vuoden ikäistä Duchennen lihasdystrofiaa sairastavaa potilasta. Givinostaatin tai lumelääkkeen lisäksi potilaille annettiin koko tutkimuksen ajan kortikosteroideja vakaalla annoksella. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään:

- ryhmä A (120 potilasta): ulomman reisilihaksen rasvaprosentti lähtötilanteessa alueella $> 5 - 30 \%$ magneettispektroskopiolla (MRS) mitattuna
- ryhmä B (59 potilasta): ulomman reisilihaksen rasvaprosentti lähtötilanteessa edellä mainitun alueen ulkopuolella (muut kriteerit olivat samat).

Tutkimushoidon annostus oli painoon perustuva. Aloitusannos oli aluksi 17,7–62 mg givinostaattia suun kautta kahdesti päivässä ja pienennetty annos 11,8–41,4 mg kahdesti päivässä.

Tutkimussuunnitelmaa muutettiin sen jälkeen niin, että aloitusannosta uusille tutkimukseen osallistujille laskettiin annokseen 11,8–41,4 mg kahdesti päivässä sallien edelleenpienennetyn annoksen 9,4–33,1 mg kahdesti päivässä.

Ensisijainen päätetapahtuma ryhmässä A (ennalta määritetty ensisijainen analyysijoukko) oli muutos 4 porrasaskelman kiipeämiseen kuluva ajassa (4SC-ajassa) 18 kuukauden kohdalla.

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin eli givinostaatti vähensi merkitsevästi ($p = 0,035$) 4SC-ajan huonontumista verrattuna lumelääkkeeseen ennalta määritetyn logaritmiseen asteikkoon perustuvan analyysin mukaan (taulukko 4). Kun tulokset analysoitiin ei-logaritmista asteikkoa käyttämällä, keskimääräinen 4SC-aika pidentyi 1,25 sekunnilla givinostaattiryhmässä vs. 3,03 sekunnilla lumelääkeryhmässä (ks. taulukko 4). Näin ollen hoitovaikutus (muutos lähtötilanteesta, givinostaatti miinus lumelääke) oli -1,78 sekuntia ($p = 0,037$).

Taulukko 4 – EPIDYS-tutkimus: 4SC-aika (sekuntia), muutos lähtötilanteesta 18 kuukauden kohdalla (ryhmä A)

4SC-aika	Givinostaatti [§] (N = 81)	Lumelääke [§] (N = 39)
Logaritmiseen asteikkoon perustuva analyysi*		
Yleistetyt pienimmän neliösumman keskiarvo (logaritminen asteikko, keskivirhe) (95 %:n luottamusväli)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Yleistetyt pienimmän neliösumman keskusuhde (givinostaatti/lumelääke) (logaritminen asteikko, keskivirhe) (95 %:n luottamusväli) p-arvo	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Ei-logaritmiseen asteikkoon perustuva analyysi*		
Pienimmän neliösumman keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Pienimmän neliösumman keskiarvojen erotus (givinostaatti - lumelääke) (95 %:n luottamusväli) p-arvo	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

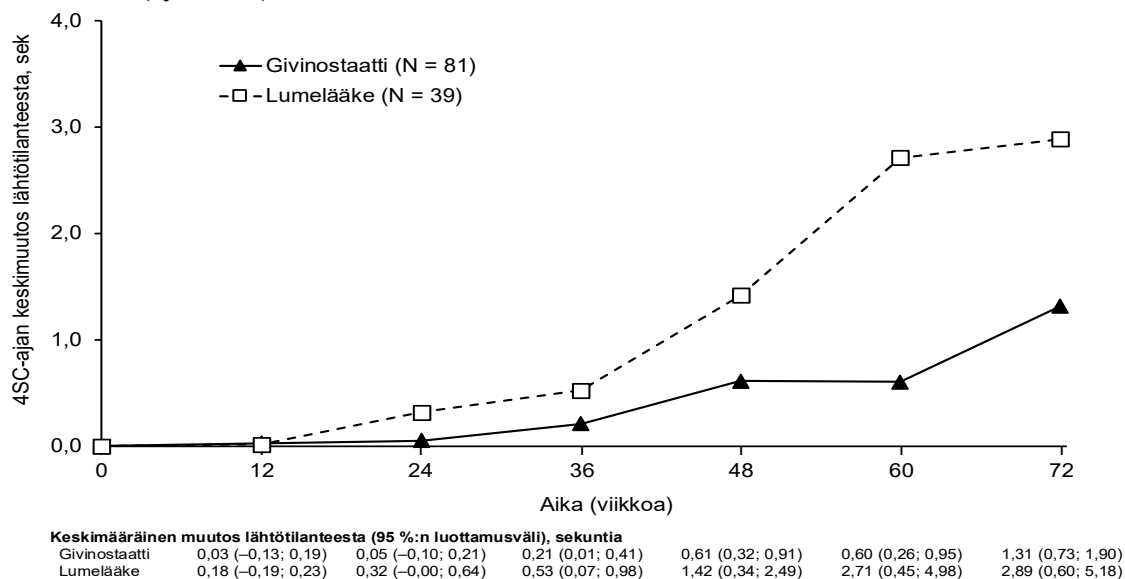
Logaritmiseen asteikkoon perustuva analyysi tehtiin, koska tiedot eivät noudattaneet normaalijakaumaa.

[§] Givinostaatin tai lumelääkkeen lisäksi potilaille annettiin koko tutkimuksen ajan kortikosteroideja vakaalla annoksella.

Huomautus: Pienimmän neliösumman keskiarvot, luottamusvälit ja p-arvot perustuvat kovarianssianalyysimalliin, joka koskee 4SC-ajan muutosta lähtötilanteesta kuukauden 18 kohdalla. Yleistetyt pienimmän neliösumman keskiarvo lähtötilanteen jälkeiselle muutokselle tarkoittaa muutosta suhteessa (tutkimuksen loppu / lähtötilanne).

Kuva 1 osoittaa hoitoryhmien keskimääräiset havaitut 4SC-ajat 72 hoitoviikon aikana.

Kuva 1 – EPIDYS-tutkimus: 4SC-ajan havaittu keskimuutos sekunteina hoitoryhmän mukaan ajan kuluessa (ryhmä A)

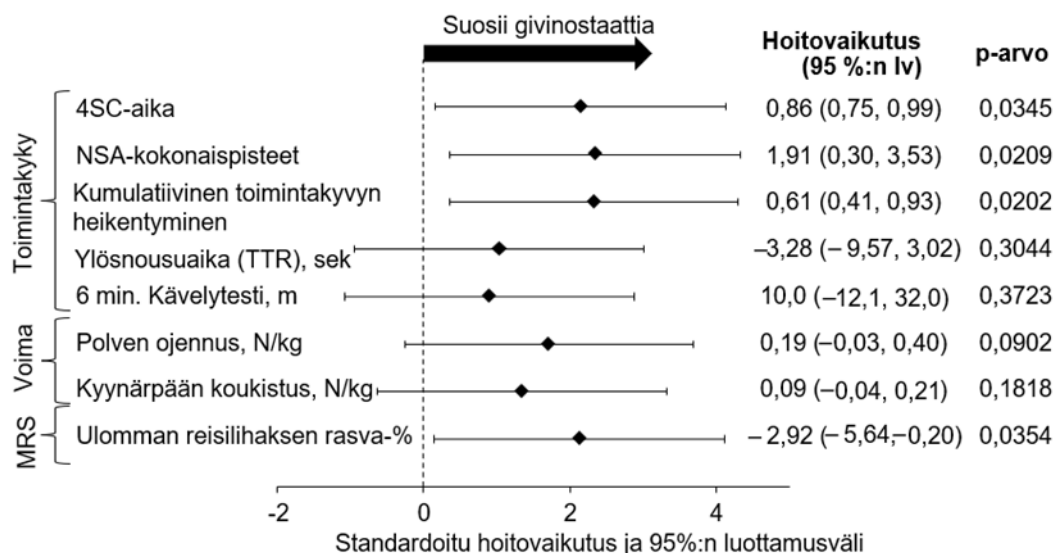


*Givinostaatin tai lumelääkkeen lisäksi potilaille annettiin koko tutkimuksen ajan kortikosteroideja vakaalla annoksella.

Keskeiset toissijaiset päätetapahtumat ryhmässä A olivat lähtötilanteen jälkeinen muutos 18 kuukauden kohdalla NSAA-testillä (North Star Ambulatory Assessment) arvioidussa fyysisessä

toimintakyvyssä, lattialta ylös nousuun kuluva ajassa (TTR), 6 minuutin kävelytestissä (6MWT), dynamometrillä (HHM) mitatussa lihasvoimassa polven ojennuksen ja kyynärpään koukistuksen perusteella sekä magneettispektroskopialla mitatussa ulomman reisilihaksen rasvaprosentissa. Toimintakykyä, voimaa ja lihasmorfologiaa koskevien keskeisten toissijaisten päätetapahtumien tulokset eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä ennalta määritetyn Hochbergin analyysin perusteella, mutta kaikki tulokset suosivat givinostaattia (kuva 2).

Kuva 2 – EPIDYS-tutkimus: Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset tehon päätetapahtumat givinostaatilla vs. lumelääkkeellä (ryhmä A)[§]



[§] Givinostaatin tai lumelääkkeen lisäksi potilaille annettiin koko tutkimuksen ajan kortikosteroideja vakaalla annoksella.

Givinostaatin pitkäaikaista turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa arvioidaan parhaillaan käynnissä olevassa prospektiivisessä, avoimessa, pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa (STUDY 51). STUDY 51 -tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat olleet mukana givinostaatin faasin 2 tutkimuksessa (STUDY 43) loppuun asti, sekä potilaita, jotka olivat olleet mukana givinostaatin faasin 3 tutkimuksessa (EPIDYS) loppuun asti. Lisäksi tutkimukseen otettiin 30 potilasta, jotka eivät olleet saaneet givinostaattia aikaisemmin. Tutkimukseen otettiin yhteensä 207 poikaa ja miestä. Potilaat saavat givinostaattia painoon perustuvalla annostuksella, joka vaihtelee 9,4 mg:sta kahdesti päivässä 62 mg:aan kahdesti päivässä. Kaikki potilaat saivat kortikosteroidihoitoa vakaalla annoksella ennen tutkimukseen osallistumista, ja tätä hoitoa jatketaan koko tutkimuksen ajan.

Givinostaatin hyöty-haittasuhdetta ei ole määritetty Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saa samanaikaista kortikosteroidihoitoa.

Givinostaatin hyöty-haittasuhdetta ei ole määritetty potilailla, jotka eivät ole kävelykykyisiä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Duvyzat-valmisteen käytöstä Duchennen lihasdystrofian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Givinostaatti imeytyy hyvin suun kautta annon jälkeen. Keskimääräinen pitoisuus plasmassa suurenee suhteessa annokseen, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–3 tunnin jälkeen annosta. Tavanomainen runsasrasvainen ateriallisäi altistusta jonkin verran (pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala [AUC] suurentui noin 30 % ja huippupitoisuus plasmassa [$C_{\max}$] noin 20 %) sekä pidensi huippupitoisuutta edeltävää aikaa ($T_{\max}$) 2 tunnista 3 tuntiin. Vakaa tilaa pitoisuus saavutetaan noin 5–7 päivän kuluessa sekä kerran päivässä että kahdesti päivässä annossa. Kahdesti päivässä annossa havaittiin kohtalaista, alle 2-kertaista kumuloitumista. Fysiologiaan ja terveiltä tutkittavilta saatuihin tietoihin perustuvan farmakokineettisen analyysin mukaan biologisen hyötyosuuden ihmisillä ennustetaan olevan ≥ 50 % suun kautta otetun 44,3–177,2 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Givinostaatti sitoutuu noin 96-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja pieni osa jakautuu punasoluihin (vereen ja plasmaan jakautumisen suhde on 1,3).

Biotransformaatio

Ihmisen entsyymivalmisteilla tehty *in vitro* -tutkimukset sekä metaboliaa eläimillä koskevat *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat givinostaatin metaboloituvan laajasti ja muodostavan useita metaboliitteja. CYP450 ja UGT-entsyymit eivät osallistu tärkeimpiin metabolisiin reaktioihin. Päämetaboliitit muodostavat entsyymit tunnetaan vain osittain. Ihmisillä ja eläinlajeilla on kuvattu neljä päämetaboliittia, joiden määrät kuitenkin vaihtelevat eri lajien välillä. Metaboliitit ovat inaktiivisia.

Eliminaatio

Givinostaatin eliminoituminen plasmasta on kaksivaiheista. Keskimääräinen näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Givinostaatin eliminoituminen on todennäköisesti riippuvaista metaboliasta ja sen jälkeisestä munuaisten ja sapen kautta erittymisestä. Givinostaatin ja päämetaboliittien erittymistä virtsaan on arvioitu terveillä tutkittavilla kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Virtsaan erittyvän muuttumattoman givinostaatin prosenttiosuus oli hyvin pieni (< 3 % annoksesta) sekä kerta-annoksen että toistuvien kahdesti päivässä annettujen annosten jälkeen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Givinostaatin farmakokinetiikka on lineaarista, koska AUC_{∞} -arvot ovat samankaltaisia kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Minimaalinen ilmeinen kumuloituminen ajan kuluessa on mahdollista (havaittu kumulaatiokertoimen vaihteluväli on 1,0–1,7). Lineaarisuutta testattiin 44,3–354,4 mg:n kerta-annoksilla ja 44,3–177,2 mg:n toistuvilla annoksilla.

Paino

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella painolla on huomattava vaikutus givinostaatin puhdistumaan.

Vaikutus ei ole lineaarinen: se on suurempi pienipainoisilla ja pienempi vähintään 30 kg painavilla henkilöillä. Painoon perustuvaa annostusta suositellaan tämän vuoksi.

Ominaisuudet erityisryhmissä

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä ja samanaikainen kortikosteroidien käyttö eivät vaikuta givinostaatin farmakokinetiikkaan.

Givinostaatin farmakokinetiikkaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla pediatriasilla potilailla on arvioitu vähintään 6 vuoden ikäisillä pojilla.

Maksan vajaatoiminta

Givinostaattia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Valmistetta on käytettävä varoen tällaisille potilaille, ja potilaita on seurattava huolellisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Givinostaattia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminnan ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan givinostaattialtistukseen, sillä munuaisten kautta erittyminen ei ole merkittävä givinostaatin eliminaatioreitti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvien suun kautta annettujen annosten toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa givinostaatin havaittiin aiheuttavan annosriippuvaista valkosolumäärän laskua ja siihen liittyvää imukudospelinten (kateenkorvan, imusolmukkeiden ja pernan) atrofiaa, punasolu- ja verihiutalemäärien laskua sekä luuytimen solukkuuden vähentymistä. Myös maksaentsyymiarvojen nousua havaittiin. Lisäksi apinoilla havaittiin sappiteiden hyperplasiaa. Nämä toksisuudet olivat yleisesti palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, mutta ilmenivät eläimillä alemmilla givinostaatin altistustasoilla kuin mitä ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella (MRHD) saavutetaan.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Givinostaatti oli suurilla annoksilla positiivinen bakteerien kehysiiirtymämutaatioille *in vitro* (Amesin testi), negatiivinen nisäkässoluissa (TK+/- hiiren lymfoomasoluissa) ja negatiivinen *in vivo* siirtogeenisillä BigBlue-rotilla ja Pig-a-lokuksessa.

Näin ollen givinostaatti ei aiheuta oleellista genotoksisuuden riskiä *in vivo*.

Givinostaatin karsinogeenisuustutkimuksista ei toistaiseksi ole saatavilla tietoja.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Givinostaatti aiheutti annosriippuvaista urosten lisäsukupuolirauhasten pienentymistä ja painon laskua alkaen pienimmästä annoksesta. Keskisuuria ja suuria annoksia saaneilla eläimillä havaittiin parittelua edeltävän jakson pidentymistä ja vaginatulppien määrän vähentymistä, joka johtui todennäköisesti ejakulaattimuodostuksen häiriintymisestä. Vaikutuksia siittiöiden parametreihin ja tiineiden naaraiden lukumäärään ei kuitenkaan havaittu.

Emoon kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin alkio- ja sikiötoksisuutta ja pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa suurilla annostasoilla. Tiineyteen, alkioiden ja sikiöiden kehitykseen ja poikueiden parametreihin kohdistuvien vaikutusten katsottiin johtuvan toksisuudesta emolle. Vaikutuksia alkioiden ja sikiöiden kehitykseen ja poikueiden parametreihin havaittiin kuitenkin jo keskisuurilla annoksilla rotilla ja kaniineilla tehdyssä sikiöiden ja alkioiden kehitystä koskevassa tutkimuksessa sekä pienen annoksen ryhmässä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa. Poikasten käyttäytymiseen, neurologiseen kasvuun, sukupuoliseen kypsymiseen tai lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu.

Lisääntymistoksisuutta havaittiin yleisesti ottaen pienemmillä eläinten givinostaattialtistuksilla kuin MRHD-annoksella saavutettava ihmisten altistus. Poikkeuksen muodosti sikiöiden ja alkioiden kehitystä koskeva tutkimus kaniineilla, jossa turvallisuusmarginaali oli noin 10-kertainen suhteessa ihmisen altistukseen MRHD-annoksella.

Toksisuus nuorilla eläimillä

Rotilla havaittiin joitakin hematologisiin parametreihin ja imukudospelimiin kohdistuvia vaikutuksia korkeilla annostasoilla. Vaikutukset olivat osittain tai kokonaan korjautuvia, ja niitä havaittiin pienemmillä eläinten givinostaattialtistuksilla kuin MRHD-annoksella saavutettava ihmisten altistus. Hoitoon liittyviä vaikutuksia eläinten kasvuun, sukupuoliseen kypsymiseen, lisääntymiskykyyn tai neurobehavoraaliseen kehitykseen ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20 (E432)

Glyseroli (E422)

Tragantti (E413)
Natriumbentsoaatti (E211)
Persikka-aromi: luontaiset aromiaineet, aromiaineet, propyleeniglykoli (E1520)
Kerma-aromi: luontaiset aromiaineet, aromiaineet, propyleeniglykoli (E1520)
Sakariininatrium (E954)
Nestemäinen sorbitoli (E420)
Viinihappo (E334)
Natriumhydroksidi (E524)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellettavissa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen: 60 päivää.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

140 ml oraalisuspensiota sisältävä meripihkanvärinen polyetyleenitereftalaattipullo, jossa on suurtiheyspolyeteeninen turvakorkki ja pientiheyspolyeteeninen ruiskuadapteri.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon ja yhden asteikkollisen 5 ml:n mittaruiskun.

Mittaruiskussa on asteikkoviivat 1 ml:sta 5 ml:aan 0,5 ml:n välein.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1930/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. kesäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTELUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Givinostaatin tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi Duchennen lihasdystrofian hoidossa yhdessä kortikosteroidihoidon kanssa kävelykykyisillä vähintään 6 vuoden ikäisillä potilailla myyntiluvan haltijan on suoritettava sovitun tutkimussuunnitelman mukainen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla kävelykykyisillä potilailla ja toimitettava sen tulokset.	31. heinäkuuta 2033
Givinostaatin pitkäaikaisen tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi Duchennen lihasdystrofian hoidossa yhdessä kortikosteroidihoidon kanssa kävelykykyisillä vähintään 6 vuoden ikäisillä potilailla myyntiluvan haltijan on suoritettava sovitun tutkimussuunnitelman mukainen non-interventionaalinen tutkimus, joka perustuu hoitopaikoista ja/tai potilasrekistereistä saatuihin tietoihin, ja toimitettava sen lopulliset tulokset.	Lopullinen raportti: joulukuu 2037

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Duvyzat 8,86 mg/ml oraalisuspensio
givinostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 8,86 mg givinostaattia (hydrokloridimonohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumbentsoaattia (E211) ja sorbitolia (E420). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio
140 ml:n pullo ja asteikollinen 5 ml:n mittaruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Sekoita kääntelemällä pulloa ylösalaisin noin 40 kertaa vähintään 30 sekunnin ajan, kunnes suspensio on homogeenista.



Siirry pakkausselosteeseen skannaamalla tähän tai mene osoitteeseen www.duvyzat.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:
Käytettävä 60 päivän kuluessa avaamisesta
Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1930/001

13. ERÄNUMERO

LOT:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Duvyzat

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Duvyzat 8,86 mg/ml oraalisuspensio
givinostaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 8,86 mg givinostaattia (hydrokloridimonohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumbentsoaattia (E211) ja sorbitolia (E420)
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio
140 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Sekoita ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:
Käytettävä 60 päivän kuluessa avaamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1930/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Duvyzat 8,86 mg/ml oraalisuspensio givinostaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Duvyzat on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duvyzat-valmistetta
3. Miten Duvyzat-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Duvyzat-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Duvyzat on ja mihin sitä käytetään

Duvyzat-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on givinostaatti.

Sitä käytetään Duchennen lihasdystrofian hoitoon vähintään 6 vuoden ikäisille potilaille, jotka kykenevät kävelemään ja jotka saavat steroidihoitoa.

Duchennen lihasdystrofia johtuu dystrofiinigeenin mutaatioista. Nämä geenimuutokset heikentävät lihassolujen toimintaa ja aiheuttavat etenevää lihasten rappeutumista.

Duvyzat ehkäisee lihasten rappeutumista estämällä histonideasetylaaseiksi kutsuttujen entsyymien toimintaa lihassoluissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duvyzat-valmistetta

Älä ota Duvyzat-valmistetta

- jos olet (tai lapsesi on) allerginen givinostaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Duvyzat-valmistetta.

Duvyzat vähentää verisolujen määrää veressä. Tämä koskee etenkin verihiutaleita, joita tarvitaan veren hyytymiseen (verihiutaleiden niukkuutta kutsutaan trombosytopeniaksi).

Lääkäri mittaa veresi verihiutalemäärän ennen hoitoa ja säännöllisesti koko Duvyzat-hoidon ajan.

Lääkäri saattaa pienentää annostasi verihiutalemäärän lisäämiseksi tai lopettaa Duvyzat-hoidon, jos trombosytopenia jatkuu annoksen pienentämisestä huolimatta.

Kerro lääkärille, jos havaitset odottamatonta verenvuotoa.

Duvyzat saattaa suurentaa veren rasvojen (triglyseridien) pitoisuutta.

Lääkäri mittaa veresi triglyseridipitoisuuden ennen Duvyzat-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Givinostaattiannostasi saatetaan pienentää, jos veresi triglyseridipitoisuus on pysyvästi koholla.

Lääkäri saattaa lopettaa hoidon, jos veresi triglyseridipitoisuus ei laske ruokavaliomuutoksista ja annoksen pienentämisestä huolimatta.

Duvyzat-hoidon aikana saattaa esiintyä ripulia ja oksentelua.

Lääkäri saattaa muuttaa Duvyzat-annosta ripulin vaikeusasteen perusteella tai lopettaa hoidon, jos ripuli ja oksentelu eivät lieviy.

Tarvittaessa lääkäri voi harkita lääkkeiden käyttöä oksentelun ja ripulin hoitoon ja kuivumisen ehkäisyyn.

Suuret (5 kertaa suositeltua suuremmat) Duvyzat-annokset saattavat aiheuttaa sydämensykkeen epäsäännöllisyyttä. Lääkäri päättää, voitko käyttää Duvyzat-valmistetta, jos sinulla on suurentunut sydämensykkeen poikkeavuuksien riski, poikkeavuuksia veren mineraalipitoisuuksissa tai jos käytät samanaikaisesti muita lääkkeitä.

Lääkäri saattaa tutkia sydämesi toiminnan Duvyzat-hoidon aloittamisen yhteydessä, jos sinulla on ennestään sydänongelmia tai käytät lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa sydämensykkeen epäsäännöllisyyttä.

Jos sinulla havaitaan sydämensykkeen poikkeavuuksia, lääkäri saattaa harkita Duvyzat-hoidon lopettamista.

Ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa edellä mainitusta haittavaikutuksista, sillä lääkärin on ehkä lopetettava Duvyzat-hoito.

Muut lääkevalmisteet ja Duvyzat

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Duvyzat saattaa lisätä joidenkin lääkkeiden haittavaikutusriskiä suurentamalla näiden lääkkeiden pitoisuutta veressä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi:

- karbamatsepiini ja fenytoiini (epilepsialäkkeitä)
- amitriptyliini (masennuslääke)
- digoksiini (sydämen vajaatoiminnan ja rytmihäiriöiden hoitoon käytettävä lääke)
- metformiini (tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävä lääke)
- amiloridi (verenpainelääke)
- histamiini-H₂-salpaajat (pohjukaissuolihaavan, mahahaavan ja närästyksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä).

Duvyzat-valmistetta on käytettävä varoen, jos sitä käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan sydämensykkeen poikkeavuuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi Duvyzat-hoidon aikana, käänny välittömästi lääkärin puoleen. Duvyzat-valmisteen käyttöä on vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke saattaa aiheuttaa huimausta tai väsymystä. Jos tunnet huimausta tai väsymystä, älä aja tai käytä koneita.

Duvyzat sisältää sorbitolia, natriumbentsoaattia ja natriumia

Sorbitoli:

Tämä lääkevalmiste sisältää 400 mg sorbitolia per ml.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä (sinulle tai lapsellesi).

Natriumbentsoaatti:

Tämä lääkevalmiste sisältää 4,4 mg natriumbentsoaattia per ml.

Natriumbentsoaatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ihon ja silmien keltaisuutta.

Natrium:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Duvyzat-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Duvyzat otetaan suun kautta mittaruiskua käyttämällä. Valmiste on otettava kahdesti päivässä. Suositeltava Duvyzat-annos riippuu painostasi, taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1 – Suositeltu annostus

Paino (kg)	Kahdesti päivässä otettava Duvyzat-oraalisuspension määrä
15 – alle 20	2,5 ml
20 – alle 40	3,5 ml
40 – alle 60	5,0 ml
Yli 60	6,0 ml

Jos sinulle määrätty annos on yli 5 ml per kerta-annos, voit käyttää samaa mittaruiskua uudelleen.

Lääkärin on ehkä pienennettävä annostasi (ks. taulukko 2), jos sinulla todetaan tai sinulle ilmaantuu jokin seuraavista (ks. myös Varoitukset ja varotoimet):

- vähentynyt verihiutaleiden määrä
- keskivaikea tai vaikea ripuli (yli 4 ulostuskertaa päivässä)
- kohonnut veren rasvojen (triglyseridien) pitoisuus.

Taulukko 2 – Ensimmäinen annoksen pienennys

Paino (kg)	Kahdesti päivässä otettava Duvyzat-oraalisuspension määrä
15 – alle 20	2,0 ml
20 – alle 40	2,5 ml
40 – alle 60	3,5 ml
Yli 60	4,5 ml

Jos poikkeavuudet eivät korjaannu, lääkäri saattaa pienentää annostasi lisää (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 – Toinen annoksen pienennys

Paino (kg)	Kahdesti päivässä otettava Duvyzat-oraalisuspension määrä
15 – alle 20	1,5 ml
20 – alle 40	2,0 ml
40 – alle 60	3,0 ml
Yli 60	4,0 ml

Jos poikkeavuudet jatkuvat edelleen tai sinulla esiintyy sydämensykkeen epäsäännöllisyyttä, lääkäri saattaa harkita Duvyzat-hoidon lopettamista.

Antotapa

Duvyzat on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

Oraalisuspensiota on sekoitettava kääntelemällä pulloa ylösalaisin noin 40 kertaa vähintään 30 sekunnin ajan, kunnes suspensio on hyvin sekoittunut ja näyttää kauttaaltaan samanlaiselta. Suspensio annostellaan asteikkosella mittaruiskulla.

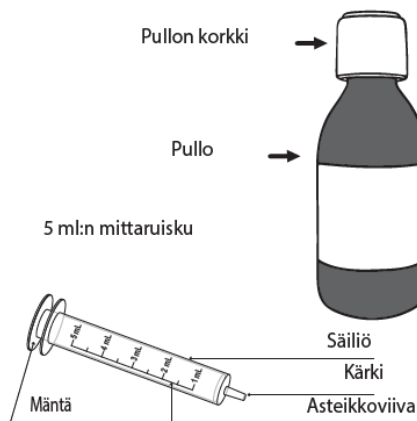
Tärkeää tietoa Duvyzat-valmisteen annostelusta:

Pyydä lääkäriä tai apteekkihenkilökuntaa näyttämään sinulle, miten sinulle määrätty annos mitataan.

- Ota Duvyzat-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt (ks. taulukot 1, 2 ja 3).
- Suositeltu Duvyzat-annos otetaan suun kautta kahdesti päivässä.
- Ota Duvyzat sellaisenaan (älä laimenna sitä vedellä tai muulla nesteellä).
- Ota Duvyzat ruoan kanssa givnostaatin karvaan maun vähentämiseksi.
- Ota Duvyzat aina lääkkeen mukana toimitetulla mittaruiskulla (5 ml).

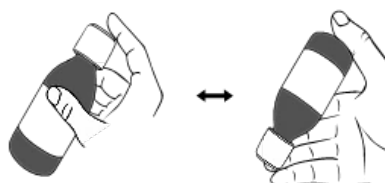
Vain pullon ensimmäinen

käyttökerta: Poista Duvyzat-pullo ja 5 ml:n mittaruisku pahvikotelosta (ks. kuva A).



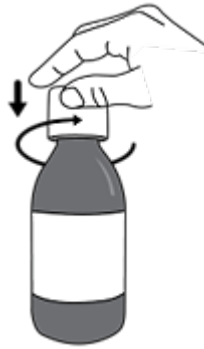
Kuva A

Vaihe 1. Varmista, että pullo on kunnolla suljettu, ja sekoita suspensiota **vähintään 30 sekunnin ajan** kääntelemällä pulloa ylösalaisin noin 40 kertaa (ks. kuva B). Lopeta, kun Duvyzat-oraalisuspensio on hyvin sekoittunut ja näyttää kauttaaltaan samanlaiselta.



Kuva B

Vaihe 2. Avaa pullo painamalla pullon korkkia alaspäin ja kiertämällä sitä vasempaan (vastapäivään) (ks. kuva C). Älä hävitä pullon korkkia.

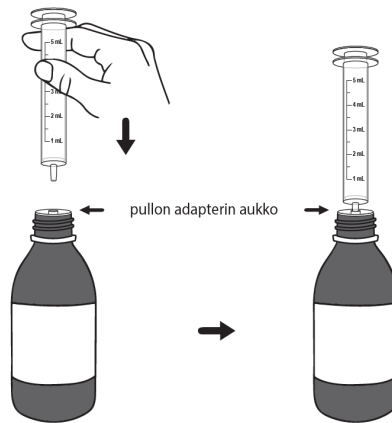


Kuva C

Vaihe 3.

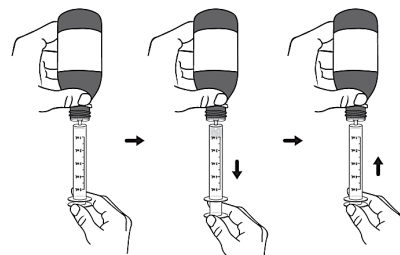
Vain ensimmäinen käyttökerta: Ota mukana toimitettu mittaruisku, jota aiot käyttää, ja työnnä ruiskun kärki tiukasti pullon adapterissa olevan aukkoon (ks. kuva D).

Kaikki muut käyttökerrat: Ota mukana toimitettu mittaruisku, jota aiot käyttää, työnnä ruiskun mäntä pohjaan (ilman poistamiseksi), ja työnnä ruiskun kärki tiukasti pullon adapterissa olevan aukkoon (ks. kuva D).



Kuva D

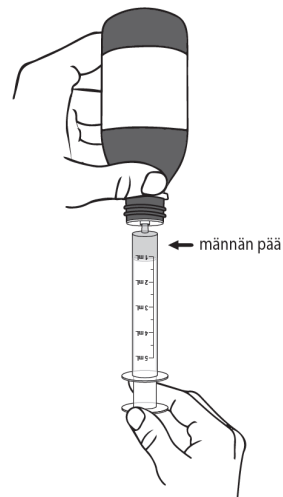
Vaihe 4. Pidä mittaruisku kiinni pullossa ja käännä pullo ylösalaisin. Vedä pieni määrä suspensiota ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti alaspäin. Paina sen jälkeen mäntä kokonaan ylös (pohjaan) mahdollisten ilmakuplien poistamiseksi (ks. kuva E).



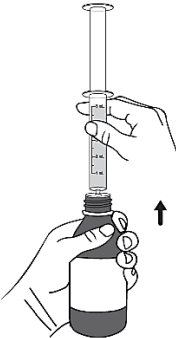
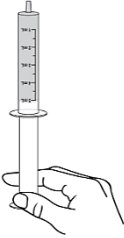
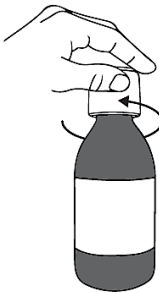
Kuva E

Vaihe 5. Vedä mäntää hitaasti alapäin, kunnes männän pää on sen mittaruiskussa olevan asteikkoviivan kohdalla, joka vastaa sinulle määrättyä Duvyzat-annosta (ks. kuva F).

Jos sinulle määrätty annos on yli 5 ml per kerta-annos, voit käyttää samaa mittaruiskua uudelleen.



Kuva F

Vaihe 6. Pidä mäntä samassa asennossa ja käännä pullo oikeinpäin sekä aseta pullo varovasti tasaiselle alustalle. Irrota mittaruisku kiertämällä tai vetämällä se varovasti pois pullon adapterin aukosta. Älä pidä kiinni mittaruiskun männästä, sillä mäntä saattaa silloin irrota (ks. kuva G). Ota tai anna Duvyzat-valmiste heti sen jälkeen, kun olet vetänyt sen mittaruiskuun. Älä säilytä valmistetta mittaruiskussa.	 Kuva G
Vaihe 7. Tarkista, että mittaruiskuun vedetty Duvyzat-valmisteen määrä (ml) vastaa sinulle määrättyä annosta (ks. kuva H). Kuvassa H näytetään esimerkkinä 5 ml:n annos. Oma annoksesi saattaa olla erisuuruinen.	 Kuva H
Vaihe 8. Duvyzat-valmisteen ottavan tai saavan aikuisen tai lapsen on istuttava pystyasennossa. Aseta mittaruiskun kärki posken sisäpuolta vasten. Paina mäntä hitaasti pohjaan, jotta mittaruiskuun ei jää yhtään lääkettä. Jos sinulle määrätty annos on yli 5 ml, toista vaiheet 3–8 annoksen jäljellä olevan osan ottamiseksi.	
Vaihe 9. Käytön jälkeen sulje pullo kiinnittämällä pullon korkki oikeaan (myötäpäivään) kiertämällä (ks. kuva I).	 Kuva I
Vaihe 10. Huuhtelev mittaruisku vedellä ja anna sen kuivua. Säilytä mittaruiskua puhtaassa, kuivassa paikassa.	

Jos otat enemmän Duvyzat-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin tai päivystyspoliklinikkaan, jos otat Duvyzat-valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen.

Lääkäri päättää, mitä hoitoa sinulle on tarpeen antaa. Lääkäri saattaa myös tutkia sydämesi toiminnan.

Jos unohdat ottaa Duvyzat-valmistetta

On tärkeää, että otat oikean suuruisen annoksen.

Jos unohdat ottaa kerta-annoksen, ota seuraava kerta-annos tavalliseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos lopetat Duvyzat-valmisteen oton

Älä lopeta Duvyzat-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Sinulla saattaa esiintyä yksi tai useampi seuraavista haittavaikutuksista Duvyzat-hoidon aikana:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- vatsakipu
- vähentynyt verihiutaleiden määrä (trombosytopenia)
- ripuli
- kohonnut veren rasvojen pitoisuus (hypertriglyseridemia)
- kuume
- oksentelu.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- ahdistus
- ummetus
- ruokahalun heikentyminen
- huimaus
- ihon punoitus
- väsymys
- ripuli ja oksentelu (maha-suolitulehdus)
- ihonalainen verenvuoto (hematooma)
- kohonnut veren tyreotropiinihormonin (TSH) pitoisuus
- nivelkipu
- lihaskipu
- lihasheikkous
- ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Duvyzat-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä 60 päivän kuluessa avaamisesta.

Hävitä käyttämätön Duvyzat-oraalisuspensio, kun pullon ensimmäisestä avaamisesta on kulunut 60 päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Duvyzat sisältää

Vaikuttava aine on givinostaatti.

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 8,86 mg givinostaattia (hydrokloridimonohydraattina).

Muut aineet ovat: polysorbaatti 20 (E432), glyseroli (E422), tragantti (E413), natriumbentsoaatti (E211), persikka-aromi (luontaiset aromiaineet, aromiaineet, propyleeniglykoli [E1520]), kerma-aromi (luontaiset aromiaineet, aromiaineet, propyleeniglykoli [E1520]), sakariininaatrium (E954), nestemäinen sorbitoli (E420), viinihappo (E334), natriumhydroksidi (E524), puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Duvyzat on valkoinen, luonnonvalkoinen tai hieman vaaleanpunertava oraalisuspensio.

Pakkauskoko: yksi 140 ml:n pullo.

Pullon mukana toimitetaan yksi asteikollinen 5 ml:n mittaruisku. Mittaruiskussa on asteikkoviivat 1 ml:sta 5 ml:aan 0,5 ml:n välein.

Myyntiluvan haltija

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Valmistaja

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Espanja

tai

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Skannaa koodi älylaitteella pakkausselosteen muunkielisiä versioita varten.



Tai mene osoitteeseen <https://www.duvyzat.eu>

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON ESITTÄMÄT PÄÄTELMÄT MYÖNNETYSTÄ EHDOLLISESTA MYYNTILUVASTA

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).

- **Vastaavuus**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että Duvyzat ei ole vastaava komission asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklassa tarkoitetun, aikaisemmin myyntiluvan saaneen harvinaislääkkeen kanssa. Lisätietoja Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).