

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Duvyzat 8,86 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 8,86 mg givinostata (u obliku givinostatklorid hidrata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 4,4 mg natrijeva benzoata (E211).

Jedan ml sadrži 400 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela do gotovo bijela ili blijedo ružičasta homogena suspenzija nakon miješanja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Duvyzat je indiciran za liječenje Duchenneove mišićne distrofije (DMD) u pokretnih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih, uz istodobno liječenje kortikosteroidima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje givinostatom treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju Duchenneove mišićne distrofije.

Doziranje

Prije uvođenja givinostata potrebno je odrediti i procijeniti početni broj trombocita i razinu triglicerida. Givinostat se ne smije uvesti u bolesnika s brojem trombocita ispod $150 \times 10^9/l$. Tijekom liječenja je potrebno pratiti broj trombocita i razinu triglicerida u skladu s preporukama kako bi se moglo odrediti je li potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4 i upute o prilagodbi doze u nastavku).

Osim toga, u bolesnika s podležućom bolesti srca ili onih koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval, potrebno je snimiti EKG prilikom uvođenja liječenja givinostatom, tijekom istodobne primjene te kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Preporučena doza givinostata određuje se prema tjelesnoj težini i primjenjuje se peroralno dva puta dnevno (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1 – Preporučeno doziranje

Težina ^(a)	Doziranje	Volumen oralne suspenzije
15 kg do manje od 20 kg	22,2 mg dva puta dnevno	2,5 ml dva puta dnevno
20 kg do manje od 40 kg	31 mg dva puta dnevno	3,5 ml dva puta dnevno
40 kg do manje od 60 kg	44,3 mg dva puta dnevno	5 ml dva puta dnevno
60 kg ili veća	53,2 mg dva puta dnevno	6 ml dva puta dnevno

^(a) Prema stvarnoj tjelesnoj težini.

Odluku o nastavku liječenja bolesnika koji postanu nepokretni treba donijeti nadležni liječnik na temelju procjene sveukupne koristi i rizika.

Prilagodba doze u slučaju trombocitopenije, proljeva ili hipertrigliceridemije

Smanjenje doze (vidjeti tablicu 2) potrebno je u bolesnika s:

- brojem trombocita $< 150 \times 10^9/l$ potvrđenim dvama pretragama s razmakom od tjedan dana ili
- umjerenim ili teškim proljevom (više od 4 stolice na dan) ili
- razinom triglicerida natašte $> 300 \text{ mg/dl}$ potvrđenom dvama pretragama s razmakom od tjedan dana.

Ovisno o težini navedenih nuspojava, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja prije prilagodbe doziranja.

Tablica 2 – Prilagodba doziranja u slučaju nuspojava

Težina ^(a)	Prva prilagodba doziranja ^(b)		Druga prilagodba doziranja ^(c)	
	Doziranje	Volumen oralne suspenzije	Doziranje	Volumen oralne suspenzije
15 kg do manje od 20 kg	17,7 mg dva puta dnevno	2 ml dva puta dnevno	13,3 mg dva puta dnevno	1,5 ml dva puta dnevno
20 kg do manje od 40 kg	22,2 mg dva puta dnevno	2,5 ml dva puta dnevno	17,7 mg dva puta dnevno	2 ml dva puta dnevno
40 kg do manje od 60 kg	31 mg dva puta dnevno	3,5 ml dva puta dnevno	26,6 mg dva puta dnevno	3 ml dva puta dnevno
60 kg ili veća	39,9 mg dva puta dnevno	4,5 ml dva puta dnevno	35,4 mg dva puta dnevno	4 ml dva puta dnevno

^(a) Prema stvarnoj tjelesnoj težini.

^(b) Ako nuspojava(e) perzistira(ju) nakon prve prilagodbe doziranja, potrebno je primijeniti drugu prilagodbu doziranja.

^(c) Ako nuspojava(e) perzistira(ju) nakon druge prilagodbe doziranja, potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Duvyzat.

Ako bolesnik propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku ili dodatnu dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Duvyzat u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Suspenzija se prije primjene mora protresati tijekom najmanje 30 sekundi rotiranjem boce za 180° otprilike 40 puta, a zatim treba pogledati je li suspenzija postala homogena.

Nedovoljno protresanje može dovesti do predoziranja ili poddoziranja.

Duvyzat se mora uzimati takav kakav jest (tj. ne smije se razrjeđivati vodom ni drugim tekućinama).

Suspenzija se mora primjenjivati pomoću priložene graduirane štrcaljke za usta za odmjeravanje odgovarajućeg volumena suspenzije koji odgovara propisanoj dozi za bolesnika.

Duvyzat se treba primijeniti uz hranu kako bi se ublažio gorak okus givinostata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološki učinci

Givinostat je povezan s o dozi ovisnom trombocitopenijom i drugim znakovima mijelosupresije, uključujući sniženu razinu hemoglobina i neutropeniju.

Najizraženiji je učinak na broj trombocita (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja givinostatom mora se napraviti kompletna krvna slika. Broj trombocita potrebno je pažljivo pratiti tijekom liječenja givinostatom, odnosno svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, zatim u 3. mjesecu, a poslije toga svaka 3 mjeseca.

U slučaju perzistirajuće trombocitopenije, dozu givinostata potrebno je prilagoditi. Ako poremećaji i dalje perzistiraju, liječenje je potrebno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika kojima se doza poveća zbog porasta tjelesne težine, broj trombocita potrebno je pažljivo pratiti svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca nakon povećanja doze.

Porast razine triglicerida

Givinostat je povezan s porastom razine triglicerida u serumu.

Prije početka liječenja givinostatom potrebno je odrediti razinu triglicerida.

Razinu triglicerida potrebno je ponovno provjeriti barem u 3. i 6. mjesecu liječenja, a zatim svakih 6 mjeseci.

U bolesnika s DMD-om u kojih je razina triglicerida natašte stalno povišena (> 300 mg/dl), dozu givinostata potrebno je prilagoditi kako je navedeno u dijelu 4.2.

Liječenje givinostatom potrebno je trajno prekinuti ako razina triglicerida ostane povišena unatoč odgovarajućim dijetetskim mjerama i prilagodbi doze (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalni poremećaji

Proljev i povraćanje bili su vrlo česte nuspojave u kliničkim ispitivanjima givinostata u bolesnika s DMD-om (vidjeti dio 4.8).

Proljev i povraćanje obično se javljaju unutar prvih nekoliko tjedana od početka liječenja givinostatom.

Tijekom liječenja givinostatom može se razmotriti primjena antiemetika i antidijaroika.

Tekućinu i elektrolite je potrebno nadomještati po potrebi kako bi se spriječila dehidracija.

U slučaju umjerenog ili teškog proljeva (više od 4 stolice na dan) dozu givinostata potrebno je prilagoditi (vidjeti dio 4.2).

Ako poremećaji i dalje perzistiraju liječenje je potrebno trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Produljenje QTc intervala

Givinostat može uzrokovati produljenje QTc intervala u dozama koje su peterostruko veće od preporučene doze.

Givinostat je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju povećan rizik od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*), bolesnika s urođenim sindromom dugog QT intervala, koronarnom arterijskom bolešću, poremećajima elektrolita ili onih koji istodobno uzimaju druge lijekove za koje se zna da uzrokuju produljenje QT intervala. U tih je bolesnika potrebno snimiti EKG prilikom uvođenja liječenja lijekom Duvyzat, tijekom istodobne primjene te kako je klinički indicirano.

Prije početka primjene givinostata u bolesnika s hipokalijemijom, hipokalijemiju je potrebno korigirati, a bolesnika pratiti radi moguće dehidracije zbog proljeva.

Primjenu lijeka Duvyzat potrebno je odgoditi ako je QTc interval > 500 ms ili je promjena od početne vrijednosti > 60 ms.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 400 mg sorbitola u jednom ml, što odgovara 40 mg/kg.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih peroralnih lijekova.

Ovaj lijek sadrži 4,4 mg natrijeva benzoata u jednom ml, što odgovara 0,44 mg/kg.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Preporučuje se oprez prilikom propisivanja lijeka Duvyzat s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval s poznatim ili mogućim rizikom za *torsades de pointes*, npr. anestheticima (npr. sevofluran, propofol), antiaritmicima klase III (npr. amiodaron, sotalol), antiemetcima (ondansetron), antibioticima (azitromicin, klaritromicin, ciprofloksacin), antimikoticima (flukonazol), antipsihoticima (aripiprazol, risperidon) i antihistaminicima (npr. famotidin). U ovom popisu nisu navedeni svi lijekovi i služi samo kao smjernica.

Nije poznat utjecaj istodobne primjene lijeka Duvyzat i antitrombotika na broj trombocita.

Duvyzat je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove za koje se zna da uzrokuju porast razine triglicerida jer to može povećati rizik od hipertrigliceridemije.

Utjecaj givinostata na farmakokinetiku drugih lijekova

U ispitivanju interakcije lijek-lijek u ljudi pokazala se slaba inhibicija CYP3A4, uglavnom u crijevima. Potreban je oprez kada se givinostat primjenjuje istodobno s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4, a imaju uzak terapijski raspon.

Ne može se isključiti mogućnost inhibicije prijenosnika P-gp u crijevima. Lijekovi za koje se zna da su supstrati prijenosnika P-gp, a imaju uzak terapijski raspon, moraju se oprezno primjenjivati uz givinostat.

Slaba inhibicija bubrežnog prijenosnika OCT2 uočena je *in vitro* i u kliničkim ispitivanjima uz givinostat mjerenjem razine kreatinina. Lijekovi za koje se zna da su supstrati prijenosnika OCT2, a imaju uzak terapijski raspon, moraju se oprezno primjenjivati uz givinostat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni givinostata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu givinostata tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se givinostat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Givinostat se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju givinostata na plodnost u ljudi. Givinostat je pokazao štetne učinke na akcesorne spolne žlijezde u mužjaka štakora, međutim nije bilo utjecaja na plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Značaj za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Givinostat malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nakon primjene givinostata može doći do omaglice i umora (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka Duvyzat temelji se na dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 koje je trajalo 18 mjeseci i obuhvatilo ukupno 179 pokretnih bolesnika s DMD-om u dobi od 6 godina ili starijih koji su istodobno liječeni kortikosteroidima, a od kojih je njih 118 primalo givinostat u dozi do 62 mg dva puta dnevno, a njih 61 primalo je placebo (ispitivanje EPIDYS).

Najčešći događaji koji su se javili u placebom kontroliranom ispitivanju (prema združenim pojmovima gdje je to bilo primjenjivo) bili su proljev (38,1 %), bol u abdomenu (33,9 %), trombocitopenija (32,2 %), povraćanje (28,8 %) i hipertrigliceridemija (22,9 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (vidjeti tablicu 3). Tablica sadrži štetne događaje prijavljene u bolesnika liječenih givinostatom s učestalošću većom od 2 % u odnosu na bolesnike koji su primali placebo u ispitivanju EPIDYS.

Skupine učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3 – Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih givinostatom s učestalošću većom od 2 % u odnosu na bolesnike koji su primali placebo u placebom kontroliranom ispitivanju EPIDYS

Organski sustav	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		Gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija ^(a)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipertrigliceridemija ^(b)	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica

Krvožilni poremećaji		Hematom
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ^(c) , povraćanje, bol u abdomenu ^(d)	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mialgija, artralgija, slabost mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	Umor
Pretrage		Povišena razina hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u krvi ^(e)

(a) Trombocitopenija uključuje smanjen broj trombocita i trombocitopeniju;

(b) Hipertrigliceridemija uključuje hipertrigliceridemiju i povišenu razinu triglicerida u krvi;

(c) Proljev uključuje proljev i mekanu stolicu;

(d) Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena;

(e) Povišena razina hormona koji stimulira štitnjaču u krvi uključuje odstupanja u nalazima pretraga funkcije štitnjače i povišenu razinu hormona koji stimulira štitnjaču u krvi.

Opis odabranih nuspojava

Hematološke promjene

Pokazalo se da givinostat smanjuje broj trombocita; najveće smanjenje uočeno je nakon otprilike 88 dana, a broj trombocita ostao je smanjen tijekom cijelog liječenja. Nije bilo ozbiljnih događaja krvarenja povezanih s trombocitopenijom. Nakon smanjenja doze givinostata broj trombocita vratio se na normalne vrijednosti unutar približno 3 do 4 tjedna.

Trombocitopenija se javila u 32,2 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat, a u bolesnika koji su primali placebo nije bilo slučajeva trombocitopenije. Od navedenih nuspojava, njih 86,8 % prijavljene su kao blage, a 13,2 % kao umjerene.

Smanjen broj trombocita doveo je do smanjenja doze givinostata u 28 % bolesnika. Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali broj trombocita ispod donje granice normale bili su isključeni iz ispitivanja.

U bolesnika liječenih givinostatom uočene su i snižena razina hemoglobina i smanjen broj neutrofila u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo.

Promjene razine triglicerida

Pokazalo se da givinostat povećava razine triglicerida, a najveći porast uočen je nakon otprilike 221 dan. Nakon privremenog prekida primjene givinostata, razine triglicerida vraćaju se na početne vrijednosti unutar približno 90 dana.

Visoka razina triglicerida (tj. razina > 300 mg/dl) dovela je do trajnog prekida primjene u 2 %, odnosno do prilagodbe doze u 8 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat.

Hipertrigliceridemija se javila u 22,9 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat. Od navedenih događaja, njih 70,4 % prijavljeni su kao blagi, 25,9 % kao umjereni, a u jednom slučaju (3,7 %) kao teški.

Gastrointestinalne smetnje

U bolesnika liječenih givinostatom javili su se gastrointestinalni poremećaji, uključujući proljev, povraćanje i bol u abdomenu.

Proljev je prijavljen u 38 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat (1 je slučaj prijavljen kao težak), a u 18 % bolesnika koji su primali placebo. Proljev se obično javljao unutar prvih nekoliko tjedana od početka liječenja lijekom Duvyzat.

Povraćanje se javilo u 29 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat (2 su slučaja prijavljena kao teška), a u 13 % bolesnika koji su primali placebo. Povraćanje se obično javljalo unutar prva 2 mjeseca liječenja.

Bol u abdomenu javila se u 34 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat u usporedbi s 23 % bolesnika koji su primali placebo. Jedan slučaj bola u abdomenu bio je ozbiljan.

Opis drugih odstupanja laboratorijskih nalaza

Nuspojave hipotireoze i/ili porasta razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) javila se u 5 % bolesnika liječenih lijekom Duvyzat, a u 2 % bolesnika koji su primali placebo.

Osim toga, tijekom dugotrajnog liječenja uočeni su događaji hipotireoze (često).

Razine hormona koji stimulira štitnjaču u krvi bile su obično unutar dvostruke vrijednosti gornje granice normale, bez promjena ili s beznačajnim promjenama razine tiroidnih hormona.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9 Predoziranje

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je provoditi potpuno liječenje, uključujući praćenje rada srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX14.

Mehanizam djelovanja

Givinostat je inhibitor histonske deacetilaze (HDAC) razreda I i II koji modulira nekontroliranu aktivnost enzima HDAC u distrofičnim mišićima, koja doprinosi patologiji Duchenneove mišićne distrofije (DMD).

Pokazalo se da inhibicija enzima HDAC givinostatom smanjuje oštećenja mišićnih vlakana, kroničnu upalu mišića, fibrozu, odlaganje masnoća, a potiče biogenezu mitohondrija.

Mehanizam djelovanja givinostata nije ovisan o podležućoj mutaciji gena za distrofin koja uzrokuje bolest.

Frakcija masti u mišiću procijenjena spektroskopijom magnetskom rezonancijom

U ispitivanju EPIDYS mjeren je postotak frakcije masti prisutne u lateralnom širokom mišiću (engl. *vastus lateralis muscle*, VLM) bedra pomoću spektroskopije magnetskom rezonancijom. U

18. mjesecu, u bolesnika s početnom frakcijom masti u VLM-u u rasponu od $> 5\%$ do $\leq 30\%$, srednja vrijednost porasta frakcije masti u VLM-u dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) iznosila je 7,63 % u bolesnika liječenih lijekom Duvyzat, a 10,56 % u bolesnika koji su primali placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Duvyzat u bolesnika s DMD-om ocijenjene su u ispitivanju EPIDYS. Ispitivanje EPIDYS bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3 koje je trajalo 18 mjeseci i u kojem je sudjelovalo 179 pokretnih bolesnika s DMD-om u dobi od 6 godina i starijih, randomiziranih u omjeru 2:1. Givinostat ili placebo primjenjivani su uz stabilnu dozu kortikosteroida tijekom cijelog ispitivanja. Bolesnici su raspoređeni u 2 skupine:

- Skupina A (120 bolesnika): ispitanici s početnom frakcijom masti u VLM-u u rasponu $> 5\%$ i $\leq 30\%$, procijenjeno spektroskopijom MR-om.
- Skupina B (59 bolesnika): ispitanici s početnom frakcijom masti u VLM-u izvan prethodno navedenog raspona (ostali su kriteriji bili isti).

Primijenjen je režim doziranja prema tjelesnoj težini. Na početku ispitivanja početna doza bila je 17,7 – 62 mg givinostata peroralno dva puta dnevno, a smanjena doza 11,8 – 41,4 mg dva puta dnevno. Kasnije je protokol izmijenjen kako bi se početna doza za nove ispitanike smanjila na 11,8 – 41,4 mg dva puta dnevno, uz mogućnost dodatnog smanjenja doze na 9,4 – 33,1 mg dva puta dnevno.

Primarna mjera ishoda za skupinu A (unaprijed određena populacija za primarnu analizu) bila je promjena vremena potrebnog za uspon uz 4 stepenice (engl. *4 stairs climb*, 4SC) u 18. mjesecu.

Primarna mjera ishoda je postignuta. Givinostat je značajno ($p = 0,035$) smanjio opadanje performansi za 4SC u odnosu na placebo, na temelju unaprijed zadane analize pomoću logaritamske skale (tablica 4). Kada su se rezultati analizirali pomoću nelogaritamske skale, srednja vrijednost vremena za 4SC produljila se za 1,25 sekundi u skupini koja je primala givinostat, a 3,03 sekunde u skupini koja je primala placebo (vidjeti tablicu 4). Dakle, učinak liječenja (promjena od početnog stanja, givinostat minus placebo) bio je -1,78 sekundi ($p = 0,037$).

Tablica 4 – ispitivanje EPIDYS: Vrijeme (sekunde) za 4SC, promjena od početne vrijednosti u 18. mjesecu (skupina A)

Vrijeme za 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analiza pomoću logaritamske skale*		
GLS srednja vrijednost (SE, logaritamska skala) (95 % CI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Omjer GLS srednjih vrijednosti (givinostat/placebo) (SE, logaritamska skala) (95 % CI) p-vrijednost	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Analiza pomoću nelogaritamske skale		
LS srednja vrijednost (95 % CI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Razlika u LS srednjim vrijednostima (givinostat-placebo) (95 % CI) p-vrijednost	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

* Analiza pomoću logaritamske skale provedena je jer podaci nisu bili normalno distribuirani.

§ Givinostat ili placebo su primjenjivani uz stabilnu dozu kortikosteroida tijekom cijelog ispitivanja.

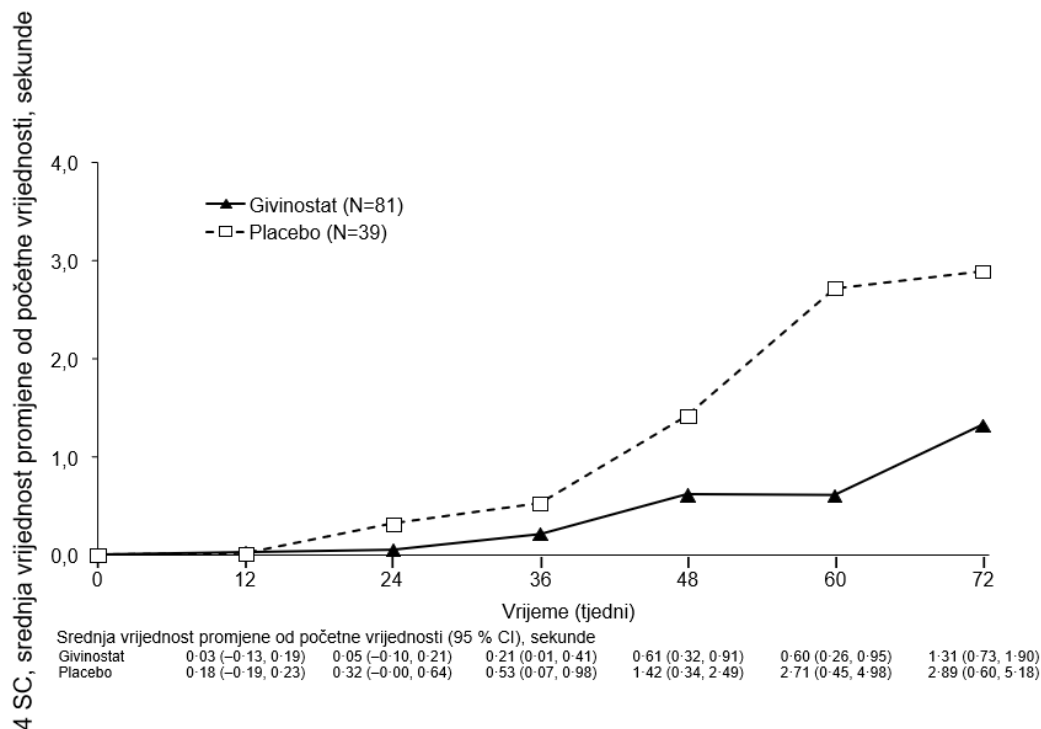
Napomena: LS srednje vrijednosti, intervali pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) i p-vrijednosti dobiveni su modelom analize kovarijance (ANCOVA) promjene od početne vrijednosti rezultata za 4SC u 18. mjesecu.

GLS (geometrijska srednja vrijednost) promjene od početne vrijednosti treba se promatrati kao promjena stope (EOS/početna vrijednost).

EOS (engl. *end of study*)

Slika 1 prikazuje uočenu srednju vrijednost vremena za 4SC tijekom 72 tjedna liječenja u dvije skupine.

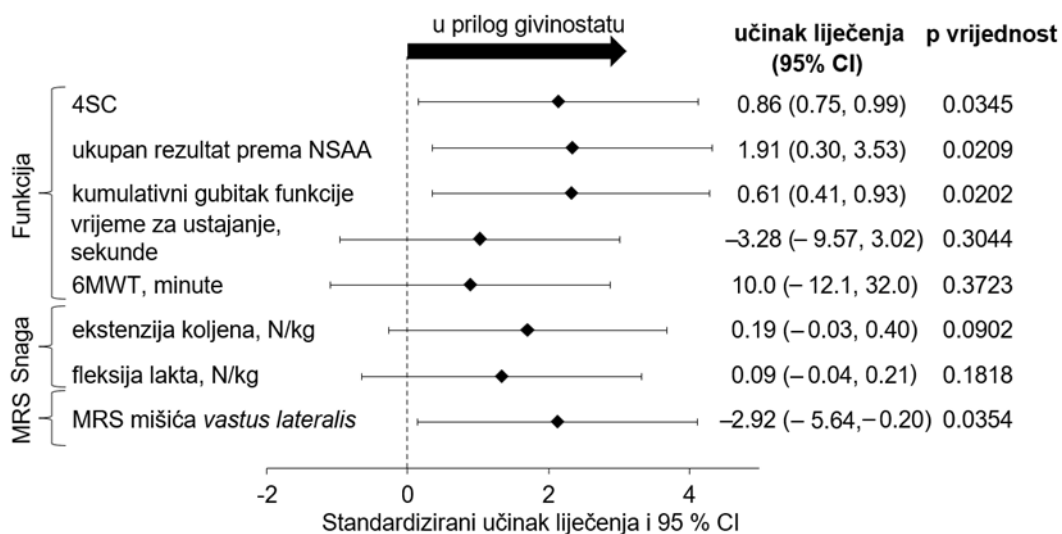
Slika 1 – Ispitivanje 48: Uočena srednja vrijednost promjene vremena za 4SC u sekundama tijekom vremena ovisno o liječenju (skupina A)



* Givinostat ili placebo primjenjivani su uz stabilnu dozu kortikosteroida tijekom cijelog ispitivanja.

Ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti u skupini A bile su promjena od početne vrijednosti do 18. mjeseca u fizičkom funkcioniranju procijenjeno ljestvicom NSAA (engl. *North Star Ambulatory Assessment*), vrijeme potrebno za ustajanje s poda, udaljenost prijeđena tijekom 6-minutnog testa hoda (engl. *6-minute walk test*, 6MWT), mišićna snaga procijenjena ekstenzijom koljena i fleksijom lakta mjereno ručnom dinamometrijom i frakcija masti u mišiću *vastus lateralis* procijenjena spektroskopijom magnetskom rezonancijom (MRS). Općenito, rezultati ključnih sekundarnih mjera ishoda za procjenu funkcije, snage i morfologije mišića nisu dosegli formalnu statističku značajnost na temelju prethodno zadane Hochbergove analize, međutim, svi su ishodi išli u prilog givinostatu (slika 2).

Slika 2 – ispitivanje EPIDYS: Primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti za givinostat naspram placeba (skupina A)[§]



[§] Givinostat ili placebo dodatno su primjenjivani uz stabilnu dozu kortikosteroida tijekom cijelog ispitivanja.

Dugoročna sigurnost, podnošljivost i djelotvornost givinostata procjenjuju se u dugoročnom, prospektivnom, otvorenom produžetku ispitivanja koje je u tijeku, a zove se ISPITIVANJE 51. U ISPITIVANJE 51 uključeni su bolesnici koji su završili ispitivanje givinostata faze 2 (ISPITIVANJE 43) i bolesnici koji su završili ispitivanja givinostata faze 3 (EPIDYS). Dodatno je u kohortu za otvoreni produžetak ispitivanja uključeno još 30 bolesnika koji dotada nisu primali givinostat. Ukupno je uključeno 207 muških bolesnika koji primaju givinostat u režimu doziranja prema tjelesnoj težini u rasponu od 9,4 mg dva puta dnevno do 62 mg dva puta dnevno. Svi bolesnici primali su stabilnu dozu kortikosteroida prije uključivanja i nastavili su liječenje kortikosteroidima tijekom cijelog ispitivanja.

Omjer koristi i rizika primjene givinostata bez istodobne primjene kortikosteroida u bolesnika s DMD-om nije utvrđen.

Omjer koristi i rizika primjene givinostata u nepokretnih bolesnika nije utvrđen.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Duvyzat u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Duchenneovu mišićnu distrofiju.

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Givinostat se dobro apsorbira nakon peroralne primjene. Srednja vrijednost koncentracije u plazmi raste proporcionalno dozi, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se oko 2 – 3 sata nakon primjene. Standardni obrok bogat masnoćama doveo je do određenog porasta izloženosti (porast površine ispod krivulje koncentracija - vrijeme [engl. *area under the curve*, AUC] za otprilike 30 % i porasta maksimalne koncentracije u plazmi [C_{max}] za otprilike 20 %) i produljenja vremena do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) s 2 na 3 sata. Koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže

postizhe se unutar 5 do 7 dana i nakon doziranja jednom dnevno i nakon doziranja dva puta dnevno. Nakon primjene dva puta dnevno uočena je umjerena akumulacija, manja od dvostruke. Na temelju fiziološki zasnovane farmakokinetičke analize, uključujući i podatke u zdravih dobrovoljaca, nakon jednokratne peroralne primjene u ljudi predviđa se bioraspoloživost $\geq 50\%$ u rasponu doza od 44,3 do 177,2 mg.

Distribucija

Približno 96 % givinostata veže se za proteine ljudske plazme i u manjoj mjeri se raspoređuje u eritrocite (omjer krv/plazma iznosi 1,3).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja s ljudskim enzimskim pripravcima kao i *in vitro* i *in vivo* ispitivanja životinjskog metabolizma pokazala su da se givinostat u velikoj mjeri metabolizira stvarajući nekoliko metabolita. U glavne metaboličke reakcije nisu uključeni enzimski sustavi CYP450 i UGT. Enzimi koji sudjeluju u stvaranju primarnih metabolita samo su djelomično identificirani. Četiri glavna metabolita, neaktivna, opisana su i u ljudi i u životinjskih vrsta, iako u različitim količinama.

Eliminacija

Givinostat u plazmi pokazuje bifazni profil eliminacije sa srednjom vrijednošću prividne terminalne faze eliminacije (poluvijekom) od oko 6 sati. Eliminacija givinostata vjerojatno ovisi o metabolizmu nakon kojeg slijedi izlučivanje putem bubrega i žuči. Izlučivanje givinostata i njegovih glavnih metabolita putem urina u ljudi je procijenjeno u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponovljene primjene givinostata. Postotak nepromijenjenog givinostata u urinu bio je vrlo malen i nakon jednokratne i nakon ponovljene primjene dva puta dnevno ($< 3\%$ doze).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika givinostata je linearna, budući da je AUC_{∞} dobiven nakon jednokratne primjene usporediv s onim nakon ponovljene primjene jednom dnevno, uz moguću minimalnu prividnu akumulaciju djelatne tvari s vremenom (raspon omjera akumulacije bio je 1,0 – 1,7).

Linearnost je ispitana nakon jednokratne primjene doza od 44,3 do 354,4 mg i višekratne primjene doza od 44,3 do 177,2 mg.

Težina

Prema analizama populacijske farmakokinetike, tjelesna težina imala je značajan utjecaj na klirens givinostata.

Utjecaj nije linearan, tj. utjecaj je veći pri manjoj tjelesnoj težini, a manji pri tjelesnoj težini od 30 kg i većoj. Zbog toga se preporučuje doziranje prema tjelesnoj težini.

Značajke u određenim skupinama

Analize populacijske farmakokinetike pokazuju da dob ili istodobna primjena s kortikosteroidima ne utječu na farmakokinetiku givinostata.

Farmakokinetika givinostata procijenjena je u pedijatrijskih bolesnika muškog spola s DMD-om u dobi od 6 godina i starijih.

Oštećenje funkcije jetre

Givinostat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Kod primjene lijeka u ovih bolesnika potreban je oprez i praćenje.

Oštećenje funkcije bubrega

Givinostat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, ne očekuje se utjecaj oštećenja funkcije bubrega na izloženost givinostatu jer izlučivanje putem bubrega nije značajan put eliminacije givinostata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza u štakora i majmuna, kod primjene givinostata uočeni su smanjenje broja leukocita ovisno o dozi povezano s atrofijom limfnih organa (timus, limfni

čvorovi i slezena), smanjenje broja eritrocita i trombocita te prisutnosti stanica u koštanoj srži. Također je uočen porast razine jetrenih enzima. U majmuna je osim toga došlo i do hiperplazije žučnih vodova. Ti su toksični učinci općenito bili reverzibilni nakon trajnog prekida primjene lijeka, ali su se u životinja razvili pri izloženosti givinostatu koja je bila manja od one pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

Genotoksičnost i kancerogenost

Givinostat je u visokim dozama izazivao mutacije pomaka okvira čitanja (engl. *frameshift*) u *in vitro* ispitivanjima na bakterijama (Amesov test), a nije ih izazivao u stanicama sisavaca (TK+/- stanice mišjeg limfoma) ni *in vivo* u transgeničnih *BigBlue* štakora i na *Pig-a* lokusu.

Zaključak je da givinostat nema relevantan genotoksični potencijal *in vivo*.

Trenutno nema dostupnih podataka o givinostatu iz ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Givinostat je već u najnižim dozama uzrokovao smanjenje veličine i težine akcesornih spolnih organa u mužjaka ovisno o dozi. U životinja koje su primale srednje i visoke doze došlo je do produljenja prekoitalnog intervala i smanjenja broja kopulacijskih čepova, najvjerojatnije zbog poremećaja stvaranja ejakulata. Međutim, nije bilo utjecaja na spermogram i broj gravidnih ženki.

Nuspojave u majki uočene su pri visokim razinama doze u embriofetalnim te prenatalnim i postnatalnim ispitivanjima razvojne toksičnosti. Smatra se da je utjecaj na gestaciju, embriofetalni razvoj i parametre legla sekundaran toksičnim učincima za majku. Međutim, utjecaj na embriofetalni razvoj i parametre legla uočen je već pri srednjim razinama doze u ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića, kao i u skupini koja je primala niske doze u ispitivanjima prenatalnog/postnatalnog razvoja. Nije bilo neželjenih učinaka na ponašanje, neurološki razvoj, spolno sazrijevanje i reproduktivnu funkciju potomstva.

Općenito, učinci na reproduktivnu toksičnost uočeni su pri manjoj izloženosti životinja givinostatu od one koja se postiže u ljudi pri MRHD-u, osim u ispitivanju embriofetalnog razvoja u kunića sa sigurnosnom marginom od otprilike 10 u odnosu na izloženost u ljudi pri MRHD-u.

Juvenilna toksičnost

U štakora su pri visokim dozama uočeni određeni učinci na hematološke parametre i limfne organe koji su bili potpuno ili djelomično reverzibilni. Ti su učinci u životinja uočeni pri manjoj izloženosti givinostatu od one koja se postiže u ljudi pri MRHD-u. Nisu uočeni učinci povezani s liječenjem na rast, spolno sazrijevanje, reprodukciju i neurobihevioralni razvoj životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Polisorbat 20 (E432)

Glicerol (E422)

Tragakant guma (E413)

Natrijev benzoat (E211)

Aroma breskve: prirodne arome, arome, propilenglikol (E1520)

Aroma vrhnja: prirodne arome, arome, propilenglikol (E1520)

Saharinnatrij (E954)

Sorbitol, tekući (E420)

Tartaratna kiselina (E334)

Natrijev hidroksid (E524)

Voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 60 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa boca od poli(etilentereftalata) koja sadrži 140 ml oralne suspenzije sa zatvaračem od polietilena visoke gustoće sigurnim za djecu i nastavkom za štrcaljku od polietilena niske gustoće. Svako pakiranje sadrži jednu bocu i jednu graduiranu štrcaljku za usta od 10 ml.

Štrcaljka od 10 ml graduirana je od 1 do 10 ml u razmacima od 0,5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1930/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6 lipanj 2025

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. svibnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost givinostata u liječenju Duchenneove mišićne distrofije u pokretnih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih uz istodobno liječenje kortikosteroidima, nositelj odobrenja treba provesti randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u pokretnih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom i predati rezultate ispitivanja u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	31. srpnja 2033.
Kako bi se potvrdila dugoročna djelotvornost i sigurnost givinostata u liječenju Duchenneove mišićne distrofije u pokretnih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih uz istodobno liječenje kortikosteroidima, nositelj odobrenja treba provesti neintervencijsko ispitivanje na temelju podataka sa mjesta ispitivanja i/ili iz registara bolesnika i predati konačne rezultate ispitivanja u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	Završno izvješće: prosinac 2037.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Duvyzat 8,86 mg/ml oralna suspenzija
givinostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 8,86 mg givinostata (u obliku givinostatklorid hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev benzoat (E211) i sorbitol (E420) Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija
Boca od 140 ml s graduiranom štrcaljkom za usta od 10 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

Protresti okretanjem boce gore-dolje otprilike 40 puta u trajanju od najmanje 30 sekundi dok tekućina ne postane homogena.



Za uputu o lijeku očitajte kod ili posjetite stranicu www.duvyzat.eu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

Iskoristiti unutar 60 dana od otvaranja.

Datum prvog otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1930/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Duvyzat

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Duvyzat 8,86 mg/ml oralna suspenzija
givinostat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 8,86 mg givinostata (u obliku givinostatklorid hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev benzoat (E211), i sorbitol (E420)
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija
140 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije primjene pročitati uputu o lijeku.
Prije primjene protresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Iskoristiti unutar 60 dana od otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1930/001

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Duvyzat 8,86 mg/ml oralna suspenzija givinostat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Duvyzat i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Duvyzat
3. Kako uzimati Duvyzat
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Duvyzat
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Duvyzat i za što se koristi

Duvyzat sadrži djelatnu tvar givinostat.

Primjenjuje se za liječenje Duchenneove mišićne distrofije (DMD) u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih koji mogu hodati i liječe se kortikosteroidima.

DMD je uzrokovana mutacijom u genu za distrofin. Te promjene u genu narušavaju funkciju mišićnih stanica i dovode do napredujućeg propadanja mišića.

Blokiranjem aktivnosti enzima HDAC u mišićnim stanicama, Duvyzat sprječava propadanje mišića.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Duvyzat

Nemojte uzimati Duvyzat

- Ako ste (Vi ili Vaše dijete) alergični na givinostat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Duvyzat.

Duvyzat smanjuje broj krvnih stanica u krvi, a najviše broj trombocita koji su odgovorni za zgrušavanje krvi (to se stanje naziva trombocitopenija).

Liječnik će Vam provjeriti broj trombocita u krvi prije liječenja i redovito tijekom cijelog liječenja lijekom Duvyzat.

Liječnik Vam može smanjiti dozu kako bi Vam se povećao broj trombocita ili prekinuti liječenje lijekom Duvyzat ako trombocitopenija i dalje bude prisutna.

Ako primijetite bilo kakvo neočekivano krvarenje obratite se liječniku.

Duvyzat može biti povezan s povišenim razinama masnoća (triglicerida) u krvi.

Liječnik će Vam napraviti pretrage prije početka uzimanja lijeka Duvyzat i redovito tijekom liječenja kako bi se pratila razina triglicerida.

U slučaju da Vam razina masnoća (triglicerida) bude stalno povišena, doza givinostata može se smanjiti.

Ako Vam se unatoč dijetetskim mjerama i smanjenju doze razina masnoća (triglicerida) ne snizi, liječnik može prekinuti liječenje.

Tijekom uzimanja lijeka Duvyzat mogu Vam se javiti proljev i povraćanje.

Ovisno o težini proljeva liječnik Vam može prilagoditi dozu lijeka Duvyzat ili može prekinuti liječenje ako se proljev i povraćanje ne smiruju.

Liječnik može razmotriti primjenu lijekova za liječenje povraćanja i proljeva te za izbjegavanje pretjeranog gubitka tekućine iz tijela.

Visoke doze lijeka Duvyzat (5 puta više od preporučene doze) mogu uzrokovati nepravilne otkucaje srca. Liječnik će razmotriti možete li primjenjivati Duvyzat ako postoji povećan rizik od poremećaja otkucaja srca, od poremećaja u razinama minerala u tijelu ili od istodobne primjene drugih lijekova. Liječnik Vam može provjeriti rad srca na početku uzimanja lijeka Duvyzat ako već od ranije imate bolest srca ili ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati nepravilne otkucaje srca.

Liječnik može razmotriti prekid liječenja lijekom Duvyzat ako nalazi pokažu nepravilne otkucaje srca.

Ako Vam se javi bilo što od prethodno navedenog, obratite se liječniku koji može prekinuti liječenje lijekom Duvyzat.

Drugi lijekovi i Duvyzat

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Duvyzat može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova tako što povećava količinu tih lijekova u krvi. Neki od tih lijekova su:

- karbamazepin, fenitoin (lijeak za liječenje epilepsije),
- amitriptilin (lijeak za liječenje sniženog raspoloženja i depresije),
- digoksin (lijeak za liječenje zatajenja srca i poremećaja srčanog ritma),
- metformin (lijeak za kontrolu dijabetesa tipa 2),
- amilorid (lijeak za liječenje visokog krvnog tlaka),
- antagonisti histaminskih receptora tipa 2 (lijeak za liječenje čira na želucu i dvanaesniku te obične žgaravice).

Savjetuje se oprez kada se Duvyzat primjenjuje s lijekovima za koje se zna da uzrokuju poremećaje otkucaja srca.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka Duvyzat odmah se obratite liječniku. Uzimanje lijeka Duvyzat mora se izbjegavati tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu ili umor. Ako osjećate omaglicu ili umor, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Duvyzat sadrži sorbitol, natrijev benzoat i natrij

Sorbitol:

Ovaj lijek sadrži 400 mg sorbitola u jednom ml.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

Natrijev benzoat:

Ovaj lijek sadrži 4,4 mg natrijeva benzoata u jednom ml.

Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Duvyzat

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Duvyzat treba uzimati kroz usta, pomoću štrcaljke. Mora se uzimati dva puta na dan. Preporučena doza lijeka Duvyzat ovisi o Vašoj tjelesnoj težini, kako je navedeno u tablici 1.

Tablica 1 – Preporučena doza

Težina (kg)	Volumen Duvyzat oralne suspenzije koji treba uzeti dva puta dnevno
≥ 15 i < 20	2,5 ml
≥ 20 i < 40	3,5 ml
≥ 40 i < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu (pogledajte tablicu 2) ako se jave određeni simptomi (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”):

- smanjen broj trombocita;
- umjeren ili težak proljev (više od 4 stolice na dan);
- povišena razina masnoća u krvi.

Tablica 2 – Prvo smanjenje doze

Težina (kg)	Volumen Duvyzat oralne suspenzije koji treba uzeti dva puta dnevno
≥ 15 i < 20	2,0 ml
≥ 20 i < 40	2,5 ml
≥ 40 i < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Ako se prethodno navedeni poremećaji ne povuku, liječnik Vam može dodatno smanjiti dozu (pogledajte tablicu 3).

Tablica 3 – Drugo smanjenje doze

Težina (kg)	Volumen Duvyzat oralne suspenzije koji treba uzeti dva puta dnevno
≥ 15 i < 20	1,5 ml
≥ 20 i < 40	2,0 ml
≥ 40 i < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Ako su navedeni poremećaji i dalje prisutni ili Vam se jave nepravilni otkucaji srca, liječnik može razmotriti prekid liječenja lijekom Duvyzat.

Način primjene

Duvyzat je namijenjen za primjenu kroz usta.

Oralna suspenzija mora se ručno protresti otprilike 40 puta tijekom najmanje 30 sekundi tako da se boca neprestano okreće gore-dolje sve dok se oralna suspenzija dobro ne promiješa i ne izgleda jednolično.

Doza suspenzije odmjerava se pomoću graduirane štrcaljke za usta.

Važne informacije o doziranju lijeka Duvyzat:

Pitajte liječnika ili ljekarnika da Vam pokaže kako odmjeriti propisanu dozu.

- Uzimajte Duvyzat onako kako Vam je propisao liječnik (pogledajte tablice 1, 2 i 3).
- Preporučena doza lijeka Duvyzat uzima se kroz usta dva puta na dan.
- Uzimajte Duvyzat takav kakav je (ne treba se razrjeđivati vodom ni drugim tekućinama).
- Uzimajte Duvyzat uz hranu kako biste ublažili gorak okus givinostata.
- Uvijek uzimajte Duvyzat pomoću štrcaljke za usta (10 ml) koju ste dobili uz lijek.

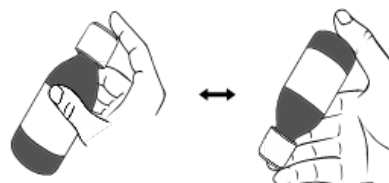
Samo pri prvom korištenju boce:

Izvadite bocu lijeka Duvyzat i štrcaljku za usta od 10 ml iz kutije (pogledajte sliku A).



Slika A

1. korak: Uvjerite se da je boca dobro zatvorena i protresite je otprilike 40 puta **tijekom najmanje 30 sekundi** tako da je neprestano okrećete gore-dolje (pogledajte sliku B). Prestanite protresati kada Duvyzat oralna suspenzija bude dobro promiješana i postane jednolična.



Slika B

2. korak: Otvorite bocu tako da pritisnete zatvarač boce prema dolje i zakrenete ga ulijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke na satu) (pogledajte sliku C). Nemojte baciti zatvarač boce.



Slika C

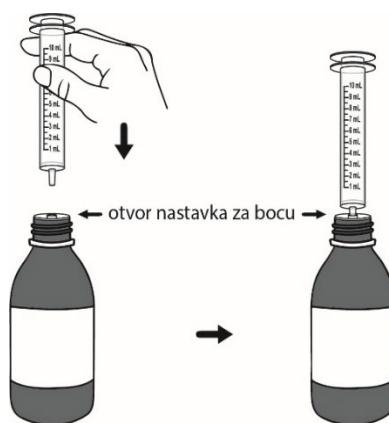
3. korak:

Samo prilikom prve primjene:

Uzmite priloženu štrcaljku za usta koju ćete koristiti i čvrsto umetnite vrh štrcaljke za usta u otvor nastavka za bocu (pogledajte sliku D).

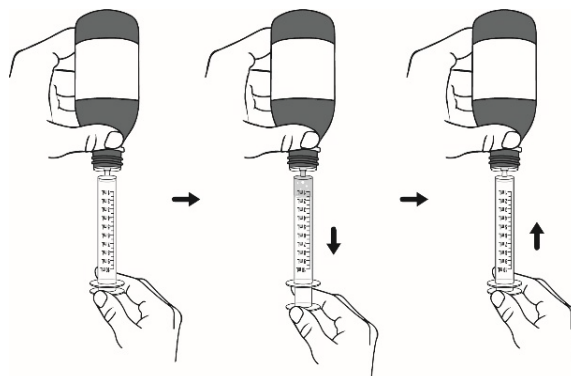
Prilikom svih ostalih primjena:

Uzmite priloženu štrcaljku za usta koju ćete koristiti, pritisnite klip da uđe sve do kraja (da istisnete zrak) i čvrsto umetnite vrh štrcaljke za usta u otvor nastavka za bocu (pogledajte sliku D).



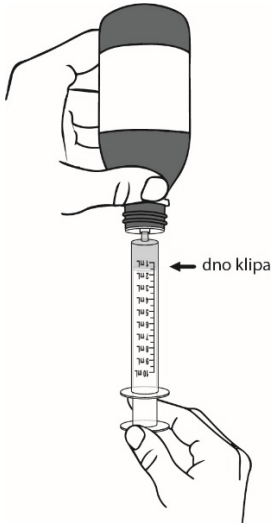
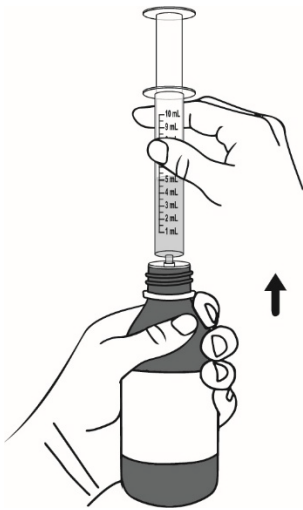
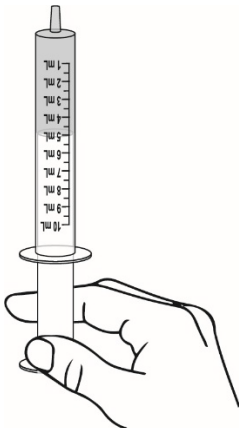
Slika D

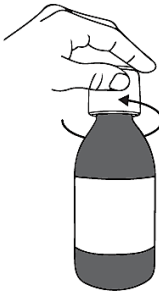
4. korak: Držeći štrcaljku za usta na mjestu, okrenite bocu naopako. Polako povlačite klip prema dolje kako biste povukli malo suspenzije. Zatim pritisnite klip do kraja prema gore kako biste istisnuli sve mjehuriće zraka (pogledajte sliku E).



Slika E

5. korak Polako povlačite klip prema dolje sve dok se dno klipa ne poravna s onom oznakom na štrcaljki za usta koja označava propisanu dozu lijeka Duvyzat (pogledajte sliku F).

	 Slika F
6. korak: Držeći klip u istom položaju, okrenite bocu tako da bude uspravna i pažljivo je postavite na ravnu površinu. Izvucite vrh štrcaljke za usta iz otvora nastavka za bocu nježnim zakretanjem ili povlačenjem. Nemojte držati štrcaljku za usta za klip jer se tako klip može izvući (pogledajte sliku G). Duvyzat uzmite ili dajte odmah čim ga izvučete iz boce u štrcaljku za usta. Nemojte čuvati napunjenu štrcaljku za usta.	 Slika G
7. korak: Provjerite je li u štrcaljku za usta izvučen volumen (ml) lijeka Duvyzat koji je propisan (pogledajte sliku H). Slika H pokazuje primjer doze od 5 ml. Vaša doza može biti drugačijeg volumena.	 Slika H
8. korak: Za vrijeme uzimanja doze lijeka Duvyzat, dijete ili odrasla osoba mora sjediti uspravno. Postavite vrh štrcaljke za usta prema unutarnjoj	

strani obraza. Polako pritišćite klip dok ne uđe sve do kraja i dok u štrcaljki za usta više ne bude lijeka.	
9. korak: Nakon primjene vratite zatvarač na bocu i zakrenite ga udesno (u smjeru kazaljke na satu) kako biste zatvorili bocu (pogledajte sliku I).	 Slika I
10. korak: Štrcaljku za usta operite vodom i ostavite je da se osuši. Čuvajte štrcaljku za usta na čistom i suhom mjestu.	

Ako uzmete više lijeka Duvyzat nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Duvyzat od propisane doze obratite se liječniku ili otidite u bolnicu. Liječnik će odlučiti što treba poduzeti. Može biti potrebna provjera rada srca.

Ako ste zaboravili uzeti Duvyzat

Važno je uzimati točnu dozu.

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu kad dođe vrijeme za nju.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Duvyzat

Nemojte prestati uzimati Duvyzat bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nakon uzimanja lijeka Duvyzat možete imati jednu ili više od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu (abdomenu)
- smanjenje broja trombocita (trombocitopenija)
- proljev
- porast razine masnoća u krvi (hipertrigliceridemija)
- vrućica (pireksija)
- povraćanje

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- tjeskoba
- zatvor
- smanjen apetit

- omaglica
- crvenilo kože (eritem)
- umor
- proljev i povraćanje (gastroenteritis)
- nakupljanje krvi ispod kože (hematom)
- porast razine hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u krvi
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mialgija)
- slabost mišića
- osip

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Duvyzat

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Iskoristiti unutar 60 dana od otvaranja.

Svu neiskorištenu oralnu suspenziju lijeka Duvyzat bacite nakon 60 dana od prvog otvaranja spremnika.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Duvyzat sadrži

Djelatna tvar je givinostat.

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 8,86 mg givinostata (u obliku givinostatklorid hidrata).

Pomoćne tvari su: polisorbit 20 (E432), glicerol (E422), tragakant guma (E413), natrijev benzoat (E211), aroma breskve (prirodne arome, arome, propilenglikol E1520), aroma vrhnja (prirodne arome, arome, propilenglikol E1520), saharinnatrij (E954), tekući sorbitol (E420), tartaratna kiselina (E334), natrijev hidroksid (E524), pročišćena voda.

Kako Duvyzat izgleda i sadržaj pakiranja

Duvyzat je bijela do gotovo bijela ili blijedo ružičasta oralna suspenzija.

Pakiranje sadrži jednu bocu od 140 ml.

Boca je pakirana zajedno s jednom graduiranom štrcaljkom za usta od 10 ml. Štrcaljka od 10 ml graduirana je od 1 do 10 ml u razmacima od 0,5 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Proizvođač

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

ili

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

Za uputu o lijeku na različitim jezicima očitajte kod mobilnim uređajem.



Ili posjetite internetsku adresu <https://www.duvyzat.eu>

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>