

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Duvyzat 8,86 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 8,86 mg af givínóstatí (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 4,4 mg af natríumbensóatí (E211).

Hver ml inniheldur 400 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Hvít til beinhvít eða fölbleik, einsleit mixtúra eftir blöndun.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Duvyzat er ætlað til meðferðar á Duchenne vöðvarýrnun hjá sjúklingum sem geta gengið (ambulant), 6 ára og eldri, og með samhliða barksterameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af því að meðhöndla Duchenne vöðvarýrnun skal hefja meðferð með givínóstatí.

Skammtar

Staðfesta þarf og meta upphafsgildi blóðflagna og þriglýseríða áður en meðferð með givínóstatí er hafin. Ekki má hefja meðferð með givínóstatí hjá sjúklingum ef blóðflagnafjöldi er undir $150 \times 10^9/l$. Fylgjast skal með blóðflagnafjölda og þriglýseríðum eins og mælt er með meðan á meðferð stendur til að ákvarða hvort breyta þurfi skömmtum (sjá kafla 4.4 og leiðbeiningar um skammtaaðlögun hér að neðan).

Að auki, hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóm eða sem nota samhliða lyf sem valda QT-lengingu, skal taka hjartalínurit við upphaf meðferðar með givínóstatí, meðan á samhliða notkun stendur og þegar það á klínískt við (sjá kafla 4.4).

Ráðlagður skammtur af givínóstatí miðast við líkamsþyngd og skal gefa til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (sjá töflu 1).

Tafla 1 – Ráðlagður skammtur

Þyngd ^(a)	Skammtur	Rúmmál mixtúru
15 kg allt að 20 kg	22,2 mg tvisvar sinnum á sólarhring	2,5 ml tvisvar sinnum á sólarhring
20 kg allt að 40 kg	31 mg tvisvar sinnum á sólarhring	3,5 ml tvisvar sinnum á sólarhring
40 kg allt að 60 kg	44,3 mg tvisvar sinnum á sólarhring	5 ml tvisvar sinnum á sólarhring
60 kg eða þyngri	53,2 mg tvisvar sinnum á sólarhring	6 ml tvisvar sinnum á sólarhring

^(a) Miðast við raunlíkamsþyngd

Læknirinn ákvarðar hvort halda skuli áfram meðferð sjúklunga sem hætta að geta gengið sjálfir (non-ambulatory) byggt á heildarmati á ávinningi og áhættu.

Skammtaaðlögun ef um er að ræða blóðflagnafæð, niðurgang eða þríglýseríðhækkun

Minnka skal skammta (sjá töflu 2) hjá sjúklingum með:

- Blóðflagnafjöldi $< 150 \times 10^9/l$ sem staðfestur hefur verið með tveimur mælingum með viku millibili, eða
- Miðlungsmikinn eða verulegan niðurgang (hægðir oftar en 4 sinnum á sólarhring), eða
- Fastandi þríglýseríð $> 300 \text{ mg/dl}$ sem staðfest hefur verið með tveimur mælingum með viku millibili.

Miðað við alvarleika þessara aukaverkana skal íhuga að gera hlé á meðferð áður en skömmtum er breytt.

Tafla 2 – Skammtabreyting vegna aukaverkana

Þyngd ^(a)	Fyrsta skammtabreyting ^(b)		Seinni skammtabreyting ^(c)	
	Skammtur	Rúmmál mixtúru	Skammtur	Rúmmál mixtúru
15 kg allt að 20 kg	17,7 mg tvisvar sinnum á sólarhring	2 ml tvisvar sinnum á sólarhring	13,3 mg tvisvar sinnum á sólarhring	1,5 ml tvisvar sinnum á sólarhring
20 kg allt að 40 kg	22,2 mg tvisvar sinnum á sólarhring	2,5 ml tvisvar sinnum á sólarhring	17,7 mg tvisvar sinnum á sólarhring	2 ml tvisvar sinnum á sólarhring
40 kg allt að 60 kg	31 mg tvisvar sinnum á sólarhring	3,5 ml tvisvar sinnum á sólarhring	26,6 mg tvisvar sinnum á sólarhring	3 ml tvisvar sinnum á sólarhring
60 kg eða þyngri	39,9 mg tvisvar sinnum á sólarhring	4,5 ml tvisvar sinnum á sólarhring	35,4 mg tvisvar sinnum á sólarhring	4 ml tvisvar sinnum á sólarhring

^(a) Miðast við raunlíkamsþyngd

^(b) Ef aukaverkanirnar eru viðvarandi eftir fyrstu skammtabreytinguna á að fara í seinni skammtabreytinguna.

^(c) Ef aukaverkanirnar eru viðvarandi eftir seinni skammtabreytinguna skal hætta notkun Duvyzat.

Sjúklingar mega ekki taka tvöfaldan skammt eða viðbótarskammt ef skammtur gleymist.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Duvyzat hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Fyrir notkun skal mixtúran hrist í að minnsta kosti 30 sekúndur með því að snúa glasinu í 180° um 40 sinnum og skoða útlit mixtúrunnar til að tryggja að hún sé einsleit.

Ef mixtúran er hrist á rangan hátt getur það leitt til of- eða vanskömmtnar.

Duvyzat verður að taka eins og það kemur fyrir (þ.e.a.s. það má ekki þynna það í/með vatni eða öðrum vöknum).

Nota skal meðfylgjandi kvarðaða munngjafarsprautu til að gefa mixtúruna og mæla rétt magn af mixtúru sem samsvarar þeim skammti sem sjúklingi hefur verið ávísað. Duvyzat á að gefa með mat til að draga úr beisku bragði givínóstats.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á blóð

Givínóstati tengist skammtatengdri blóðflagnafæð og öðrum einkennum mergbælingar, þar með talið lækkuðum gildum blóðrauða og daufkyrningafæð.

Áhrifin má helst greina í fjölda blóðflagna (sjá kafla 4.8).

Gera skal heildarblóðkornatalningu áður en hafin er meðferð með givínóstat. Fylgjast skal náið með blóðflagnafjölda meðan á meðferð með givínóstat stendur, þ.e.a.s. á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuði meðferðar, í 3. mánuði og síðan á 3 mánaða fresti eftir það.

Ef um er að ræða viðvarandi blóðflagnafæð skal aðlaga skammtinn af givínóstat. Hætta skal meðferð ef frávikin eru enn til staðar (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fá aukinn skammt vegna þyngdaraukningar skal fylgjast náið með blóðflagnafjölda á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuðina eftir skammtahækkun.

Hækkuð þríglýseríðgildi

Givínóstati tengist hækkuðum þríglýseríðgildum í sermi.

Mæla þarf þríglýseríðgildi áður en meðferð með givínóstat er hafin.

Fylgjast skal með þríglýseríðgildum að minnsta kosti á þriðja mánuði, sjötta mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

Hjá sjúklingum með Duchenne vöðvarýrnun með viðvarandi hækkun þríglýseríðgilda í fastandi ástandi (> 300 mg/dl) skal aðlaga skammtinn af givínóstat eins og greint er frá í kafla 4.2.

Hætta skal meðferð með givínóstat ef þríglýseríðgildi halda áfram að hækka þrátt fyrir fullnægjandi inngríp í mataræði og skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Meltingarfærtruflanir

Niðurgangur og uppköst voru mjög algengar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á givínóstat við Duchenne vöðvarýrnun (sjá kafla 4.8).

Niðurgangur og uppköst koma venjulega fram á fyrstu vikunum eftir að meðferð með givínóstat er hafin.

Íhuga má lyf gegn uppköstum eða niðurgangi meðan á meðferð með givínóstat stendur.

Gefa skal uppbótarmeðferð með vökva og blóðsöltum eftir þörfum til að koma í veg fyrir vökvaskort.

Aðlaga skal skammtinn af givínóstat ef um er að ræða miðlungsmikinn eða verulegan niðurgang (hægðir oftast en 4 sinnum á sólarhring) (sjá kafla 4.2).

Hætta skal meðferð ef frávikin eru enn til staðar (sjá kafla 4.2).

QTc lenging

Givínóstati getur valdið lengingu á QTc-bili við skammta sem eru 5-falt hærri en ráðlagður skammtur.

Gæta skal varúðar við notkun givínóstats hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá takttruflanir í sleglum (þ.m.t. torsade de pointes), sjúklingum með meðfætt heilkenni lengds QT-bils, kransæðasjúkdóm, blóðsaltatruflanir eða samhliða notkun annarra lyfja sem vitað er að valda QT lengingu. Taka skal hjartalínurit hjá slíkum sjúklingum þegar meðferð með Duvyzat er hafin, meðan á samhliða notkun stendur og þegar það á klínískt við.

Leiðréttu skal blóðkalíumlækkun hjá sjúklingum áður en meðferð með givínóstat er hafin og viðhafa eftirlit með þeim með tilliti til vessapurrðar vegna niðurgangs.

Sleppa skal meðferð með Duvyzat ef QTc-bilið er > 500 ms eða breytingin frá upphafsgildi er > 60 ms.

Hjálparefni með þekkta verkun

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki taka inn lyfið.

Lyfið inniheldur 400 mg af sorbitóli í hverjum ml sem jafngildir 40 mg/kg. Hafa skal í huga samanlögð áhrif lyfja sem innihalda sorbitól (eða frúktósa) og inntöku sorbitóls (eða frúktósa) í fæðu á sama tíma. Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Lyfið inniheldur 4,4 mg af natríumbensóati í hverjum ml sem jafngildir 0,44 mg/kg.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar Duvyzat er ávísað með lyfjum sem vitað er að lengja QT-bilið með þekkttri eða hugsanlegri hættu á torsade de pointes, svo sem svæfingarlyfjum (t.d. sevóflúrani, própófóli), lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki III (t.d. amíóðaróni, sotalóli), lyfjum við uppköstum (ondansetróni), sýklalyfjum (azitrómýcín, klaritrómýcín, cíprófloxacín), sveppasýkingalyf (flúkónasóli), geðrofslyfjum (aripíprazóli, risperidóni) og andhistamínum (t.d. famótídíni). Þessi listi er leiðbeinandi en ekki tæmandi.

Áhrif samhliða notkunar Duvyzat og segavarnarlyfja á blóðflagnafjölda eru ekki þekkt.

Gæta skal varúðar við notkun Duvyzat hjá sjúklingum sem taka samhliða lyf sem vitað er að hækka þríglyseríðgildi þar sem slíkt getur aukið hættuna á þríglyseríðhækkun í blóði.

Áhrif givínóstats á lyfjahvörf annarra lyfja

Væg CYP3A4 hömlun, fyrst og fremst í þörmum, kom fram í rannsókn á milliverkunum lyfja hjá mönnum. Gæta skal varúðar þegar givínóstat er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og eru með þröngt meðferðarbil.

Ekki er hægt að útiloka möguleika á hamlandi áhrifum á flutningsprótein P-gp í þörmum. Gæta skal varúðar þegar lyf sem vitað er að eru hvarfefni P-gp flutningspróteina og eru með þröngt meðferðarbil eru notuð með givínóstat.

Væg hömlun á upptökuferjunni OCT2 í nýrum sást *in vitro* og í klínískum rannsóknum á givínóstat með kreatínín-mælingum. Gæta skal varúðar þegar lyf sem vitað er að eru hvarfefni OCT2 ferjunnar og eru með þröngt meðferðarbil eru notuð með givínóstat.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun givínóstats hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sem varúðarráðstöfun er ákjósanlegast að forðast notkun givínóstats á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort givínóstat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Konur með barn á brjósti skulu ekki nota givínóstat.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif givínóstats á frjósemi hjá mönnum. Givínóstat sýndi skaðleg áhrif á innri kynkirtla (accessory glands) hjá karlkyns rottum, en hafði ekki áhrif á frjósemi dýra (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvaða þýðingu þetta hefur fyrir menn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Givínóstat getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sundl og þreyta geta komið fram eftir gjöf givínóstats (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggisupplýsingar Duvyzat byggjast á 3. stigs, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem stóð yfir í 18 mánuði hjá alls 179 sjúklingum með Duchenne vöðvarýrnun sem geta gengið, 6 ára eða eldri og voru í samhliða sterameðferð, þar af fengu 118 allt að 62 mg af givínóstat tvisvar sinnum á sólarhring og 61 fékk lyfleysu (EPIDYS rannsókn).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í rannsókninni með samanburði við lyfleysu (byggt á yfirheitum þar sem við á) voru niðurgangur (38,1%), kviðverkur (33,9%), blóðflagnafæð (32,2%), uppköst (28,8%) og þríglýseríðhækkun (22,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru flokkaðar hér að neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og tíðni (sjá töflu 3). Taflan inniheldur aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með givínóstat með tíðni sem var hærri en 2% samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í EPIDYS rannsókninni.

Tíðniflokkar eru skilgreindir samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3 – Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með givínóstat með tíðni sem var hærri en 2% samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í EPIDYS rannsókninni.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Maga- og garnabólga
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ^(a)	
Efnaskipti og næring	Þríglýseríðhækkun ^(b)	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál		Kvíði
Taugakerfi		Sundl
Æðar		Margúll
Meltingarfæri	Niðurgangur ^(c) , uppköst, kviðverkir ^(d)	Hægðatregða
Húð og undirhúð		Roði, útbrot
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir, liðverkir, máttleysi í vöðvum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður		Hækkuð gildi stýrihormóns skjaldkirtils í blóði ^(e)

^(a) Blóðflagnafæð felur í sér fækkun blóðflagna og blóðflagnafæð;

- (b) Þríglýseríðhækkun felur í sér þríglýseríðhækkun og hækkun þríglýseríðgildi í blóði;
- (c) Niðurgangur felur í sér niðurgang og lausar hægðir;
- (d) Kviðverkur felur í sér kviðverk og verk í efri hluta kviðs;
- (e) Hækkun gildi stýrihormóns skjaldkirtils í blóði felur í sér óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilspófa og hækkun gildi stýrihormóns skjaldkirtils í blóði.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Breytingar í blóði

Sýnt hefur verið fram á að givínóstat dregur úr blóðflagnafjölda og kom mesta lækkunin fram eftir um 88 daga og blóðflagnagildi héldust lág út meðferðina. Engin alvarleg blæðingatilvik komu upp í tengslum við blóðflagnafæð. Blóðflagnagildi komust aftur í eðlileg gildi eftir u.þ.b. 3-4 vikur eftir lækkun skammta givínóstats.

Blóðflagnafæð kom fram hjá 32,2% sjúklinga sem fengu Duvyzat en kom ekki fram hjá neinum sjúklingum sem fengu lyfleysu. Af þessum aukaverkunum voru 86,8% tilkynntar sem vægar og 13,2% sem miðlungsmiklar.

Lítill fjöldi blóðflagna leiddi til skammtalækkunar givínóstats hjá 28% sjúklinga. Sjúklingar með upphafsgildi blóðflagna sem voru undir neðri mörkum eðlilegra gilda voru útilokaðir frá þátttöku í rannsóknunum.

Lægri gildi blóðrauða og daufkyrninga kom einnig fram hjá sjúklingum sem fengu givínóstat samanborið við lyfleysu.

Breytingar á þríglýseríðum

Sýnt hefur verið fram á að givínóstat veldur hækkunum þríglýseríðgildum en mesta hækkunin sést eftir u.þ.b. 221 dag. Eftir að gert hefur verið hlé á skammtagjöf givínóstats fara þríglýseríðgildi aftur að upphafsgildum eftir u.þ.b. 90 daga.

Há gildi þríglýseríðs (þ.e. gildi > 300 mg/dl) leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 2% og til skammtabreytinga hjá 8% sjúklinga sem fengu Duvyzat.

Blóðþríglýseríðhækkun kom fram hjá 22,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Duvyzat. Af þessum tilvikum var tilkynnt að 70,4% væru væg, 25,9% í meðallagi og eitt tilvik (3,7%) væri alvarlegt.

Meltingarfæratrúflanir

Meltingarfæratrúflanir, þ.m.t. niðurgangur, uppköst og kviðverkur, komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með givínóstat.

Greint var frá niðurgangi hjá 38% sjúklinga sem fengu Duvyzat (tilkynnt var um 1 alvarlegt tilvik) samanborið við 18% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Niðurgangur kom venjulega fram á fyrstu vikunum eftir að meðferð með Duvyzat er hafin.

Uppköstkomu fram hjá 29% sjúklinga sem fengu Duvyzat (tilkynnt var um 2 alvarleg tilvik) samanborið við 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Uppköst komu vanalega fram á fyrstu 2 mánuðum meðferðar.

Kviðverkur kom fram hjá 34% sjúklinga sem fengu Duvyzat samanborið við 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Eitt tilvik kviðverks var alvarlegt.

Lýsing á öðrum óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum

Aukaverkanirnar vanvirkur skjaldkirtill og/eða hækkun gildi stýrihormóns skjaldkirtils (TSH) í blóði komu fram hjá 5% sjúklinga sem fengu meðferð með Duvyzat samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Auk þess kom aukaverkunin vanvirkur skjaldkirtill (algeng) fram meðan á langtíma meðferð stóð. Gildi stýrihormóns skjaldkirtils í blóði var almennt innan við 2-föld efri mörk eðlilegra gilda með engar eða smávægilegar breytingar á skjaldkirtilshormónum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ef grunur leikur á að um ofskömmtun sé að ræða skal veita stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með hjartastarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi, ATC flokkur: M09AX14.

Verkunarháttur

Gívínóstat er históndeasetýlasahemill (HDAC) af flokki I og II sem hefur áhrif á vantepræða HDAC-virkni í vöðvum með kyrking, sem veldur að hluta til sjúkdómsmynd Duchenne vöðvarýrnunar. Sýnt hefur verið fram á að HDAC-hömlun gívínóstats dregur úr skemmdum vöðvaþráða, langvinnri vöðvabólgu, bandvefsaukningu, fituútfellingu og stuðlar fjölgun hvatbera (mitochondrial biogenesis). Verkunarháttur gívínóstats er óháður undirliggjandi stökkbreytingu vöðvarýrnunargensins sem veldur sjúkdómnum.

Vöðvafituhlutfall samkvæmt mati með litrófsgreiningu með segulómun (MR spectroscopy)

Hlutfall fituhluta sem er til staðar í hliðlægum víðfaðmavöðvum (vastus lateralis muscle, VLM) í læri var mælt í EPIDYS rannsókninni og var notast við litrófsgreiningu með segulómun. Eftir 18 mánuði, hjá sjúklingum með upphafsgildi fyrir fituhlutfall í VLM á bilinu $> 5\%$ til $\leq 30\%$, var meðaltal minnstu fervika á fituhlutfall í VLM 7,63% hjá sjúklingum sem fengu Duvyzat samanborið við 10,56% aukningu hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Duvyzat hjá sjúklingum með Duchenne vöðvarýrnun voru metin í EPIDYS rannsókninni. EPIDYS var 18 mánaða, 2:1 slembiröðuð, tvíblind, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 179 sjúklingum með Duchenne vöðvarýrnun sem geta gengið, 6 ára eða eldri. Gívínóstat eða lyfleysa voru gefin til viðbótar við stöðugan skammt af barksterum meðan á rannsókninni stóð. Sjúklingum var raðað í 2 hópa:

- Hópur A (120 sjúklingar): einstaklingar með upphafsgildi fituhlutfalls hliðlægs víðfaðmavöðva á bilinu $> 5\%$ og $\leq 30\%$, samkvæmt litrófsgreiningu með segulómun.
- Hópur B (59 sjúklingar): einstaklingar með upphafsgildi fituhlutfalls hliðlægs víðfaðmavöðva utan ofangreindra marka (önnur viðmið voru þau sömu).

Meðferðaráætlunin innihélt skammta sem miðaðir voru við þyngd. Byrjunarskammtur í upphafi var 17,7-62 mg af gívínóstat til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring, með minni skammt á bilinu 11,8-41,4 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Rannsóknaráætluninni var síðan breytt til að lækka byrjunarskammtinn fyrir nýja þátttakendur í 11,8-41,4 mg tvisvar sinnum á sólarhring og heimilt var að minnka skammtinn enn frekar í 9,4-33,1 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Aðalendapunkturinn í hópi A (fyrirfram skilgreinda aðalgreiningarþýðið) var breyting á þeim tíma sem tók að ganga upp 4 þrep í stiga (4 stairs climb [4SC]) eftir 18 mánuði.

Aðalendapunkturinn var náð, gívínóstat dró marktækt ($p=0,035$) úr afturför í 4SC mælingu samanborið við lyfleysu miðað við fyrirfram tilgreinda greiningu á log-kvarða (tafla 4). Þegar niðurstöðurnar voru greindar í non-log-kvarða jókst meðaltal 4SC mælinganna um 1,25 sekúndur í gívínóstat hópnum samanborið við 3,03 sekúndur í lyfleysuhópnum (sjá töflu 4). Því voru meðferðaráhrif (breyting frá upphafsgildi, gívínóstat að frádreginni lyfleysu) -1,78 sekúndur ($p=0,037$).

Tafla 4 – EPIDYS Rannsókn: Tími (sekúndur) í 4SC, breyting frá upphafsgildi að mánuði 18. (hópur A)

Tími í 4SC	Givínóstat [§] (N = 81)	Lyfleysa [§] (N = 39)
Greining á log-kvarða*		
Meðaltal minnstu fervika (log-kvarða staðalskekkja) (95% öryggisbil)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Hlutfall meðaltala minnstu fervika (givínóstat/lyfleysa) (log-kvarða staðalskekkja) (95% öryggisbil) p-gildi	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0.0345	
Greining ekki á log-kvarða		
Meðaltal minnstu fervika (95% öryggisbil)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Munur á meðaltali minnstu fervika (givínóstat-lyfleysa) (95% öryggisbil) p-gildi	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

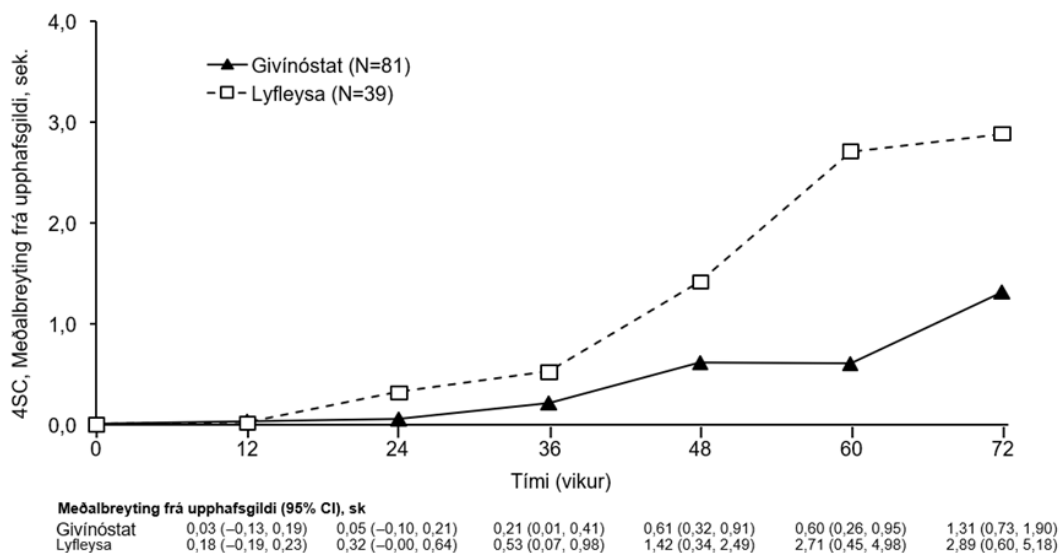
*Greining á log-kvarða var framkvæmd þar sem gögnin voru ekki normaldreifð.

§ Givínóstat eða lyfleysa voru gefin til viðbótar við stöðugan skammt af barksterum meðan á rannsókninni stóð.

Athugið: Meðaltal minnstu fervika, öryggisbil og p-gildi eru fengin með notkun samfervikagreiningarlíkani (ANCOVA) á breytingu frá upphafsgildi í 4SC eftir 18 mánuði. Túlka skal hlutfall meðaltala minnstu fervika frá upphafsgildi sem tíðnibreytingu (lokagildi (end of series[EOS])/upphafsgildi).

Mynd 1 lýsir raunmeðaltíma (observed mean time) í 4SC á 72 vikna meðferðartímanum hjá báðum hópum.

Mynd 1 – Rannsókn 48: Meðalraunbreyting sem kom fram í sekúndum í 4SC eftir meðferð yfir tíma (hópur A)

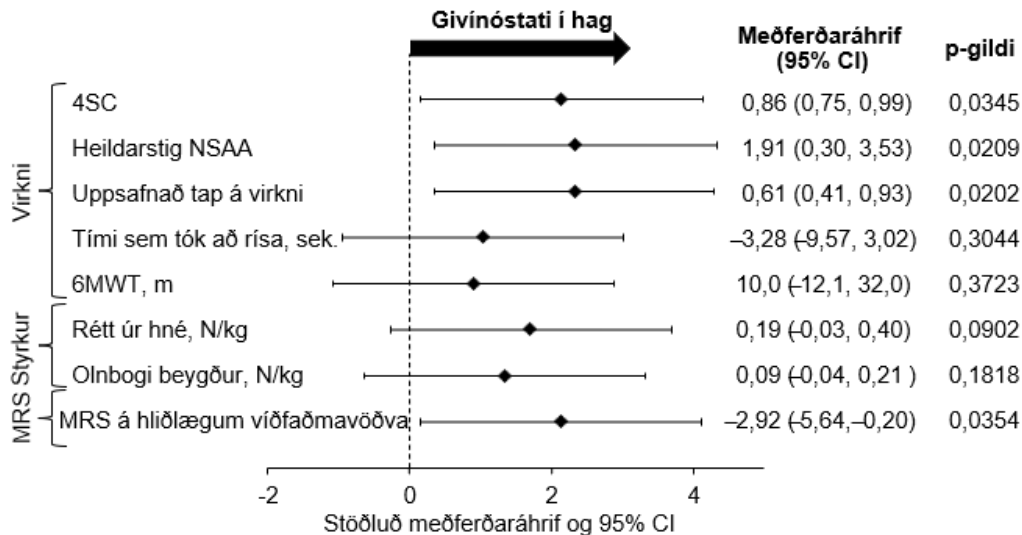


*Givínóstat eða lyfleysa voru gefin til viðbótar við stöðugan skammt af barksterum meðan á rannsókninni stóð.

Helstu aukaendapunktur verkunar í hópi A voru breyting á gildi fyrir líkamlega virkni metin með North Star Ambulatory Assessment (NSAA) frá upphafi til 18 mánaða, tími sem það tók að rísa frá gólfi (TTR); fjarlægð gengin á 6 mínútum (6MWT); vöðvastyrkur metinn með því að rétta úr hné og beygja olnboga samkvæmt mælingu með vöðvahandmælitæki (HHM) og fituhlutfall hliðlægs víðfaðmavöðva samkvæmt litrófsgreiningu með segulómtækni (MRS). Á heildina litið töldust

niðurstöður helstu aukaendapunkta, sem notaðir voru til að leggja mat á virkni, styrk og byggingu vöðva, ekki uppfylla viðmið til að geta talist tölfræðilega marktækar miðað við fyrirfram tilgreinda Hochberg-greiningu. Hins vegar voru allar niðurstöður givínóstat í hag (mynd 2).

Mynd 2 – EPIDYS rannsókn: Aðalendapunktur og helstu aukaendapunktur verkunar givínóstats samanborið við lyfleysu (hópur A)[§]



[§] Givínóstat eða lyfleysa voru gefin til viðbótar við stöðugan skammt af barksterum meðan á rannsókninni stóð. CI=öryggismörk.

Langtímaöryggi, þol og verkun givínóstats eru metin í yfirstandandi, opinni, framskyggðri, langtíma framhaldsrannsókn (OLE) sem kallast STUDY 51. Sjúklingar sem luku 2. stigs givínóstat rannsókninni (STUDY 43) og sjúklingar sem luku 3. stigs givínóstat rannsóknunum (EPIDYS) voru skráðir í STUDY 51. Að auki voru 30 sjúklingar sem ekki höfðu fengið givínóstat áður skráðir í OLE hópinn. Alls voru 207 karlkyns sjúklingar skráðir og þeir fengu givínóstat með skammtaáætlun sem miðast við þyngd í skömmtum sem voru á bilinu 9,4 mg tvisvar sinnum á sólarhring til 62 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Allir sjúklingarnir höfðu verið á stöðugum skömmtum af barksterum áður en þeir hófu þátttöku og héldu áfram meðferð með barksterum meðan á rannsókninni stóð.

Ekki er búið að ákvarða ávinning/áhættu af notkun givínóstats án samhliða barksterameðferðar hjá sjúklingum með Duchenne vöðvarýrnun.

Ekki er búið að ákvarða ávinning/áhættu af notkun givínóstats hjá sjúklingum sem geta ekki gengið (non-ambulatory).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Duvyzat hjá einum eða fleiri undirhópum barna með Duchenne vöðvarýrnun.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Givínóstat frásogast vel eftir inntöku. Meðalplasmaþéttni eykst í réttu hlutfalli við skammta og hámarksplasmaþéttni næst um 2-3 klukkustundum eftir lyfjagjöf. Fíturík stöðluð máltíð olli nokkurri

aukningu á útsetningu (um 30% aukningu á flatarmáli undir plasmabéttnerli [AUC] og um 20% hækkun á hámarksplasmabéttneri [C_{max}]) og seinkun á tíma að hámarksbéttneri (T_{max}) úr 2 í 3 klst. Plasmabéttneri nær jafnvægi innan 5 til 7 daga eftir lyfjagjöf, bæði eftir skömmtun einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring. Miðlungsmikil uppsöfnun sem var innan við 2-föld kom fram eftir lyfjagjöf tvisvar sinnum á sólarhring.

Lífedlisfræðileg lyfjahvarfagreining, þ.m.t. gögn heilbrigðra sjálfboðaliða, spáði fyrir um aðgengi hjá mönnum við inntöku $\geq 50\%$ eftir staka lyfjagjöf fyrir skammtabilið 44,3 til 177,2 mg.

Dreifing

Givínóstat er um það bil 96% bundið plasmapróteinum úr mönnum og safnast að litlu leyti inn í rauð blóðkorn (blóð/plasmahlutfall=1,3).

Umbrot

In vitro rannsóknir á ensímböndum úr mönnum ásamt umbrotum dýra *in vitro* og *in vivo* sýndi að givínóstat umbrotnar að miklu leyti og myndar nokkur umbrotsefni. CYP450 og UGT eru ekki hluti af meginumbrotsferlunum. Ensímin sem mynda aðalumbrotsefnin hafa aðeins verið greind að hluta. Fjögur helstu umbrotsefni, sem eru óvirk, hafa verið greind í mönnum og dýrum en í mismiklu magni.

Brotthvarf

Í plasma sýnir givínóstat tvífasa brotthvarfsmynd með meðaltal endanlegs brotthvarfsfasa (helmingunartíma) um 6 klst. Brotthvarf givínóstats er líklega háð umbrotum og síðan útskilnaði um nýru og í galli. Lagt hefur verið mat á útskilnað givínóstats og helstu umbrotsefna hjá mönnum í þvagi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir staka og endurtekna skammta af givínóstat. Hlutfall óbreytts givínóstats sem fannst í þvagi var afar lágt, bæði eftir staka og endurtekna lyfjagjöf tvisvar sinnum á sólarhring (< 3% af skammtinum).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf givínóstats eru línuleg þar sem AUC_{∞} sem næst eftir stakan skammt er sambærilegt við endurtekna skammta einu sinni á sólarhring, með mögulegt lágmark af sýnilegri uppsöfnun virka efnisins yfir tímabil (uppsöfnunarhlutföll hafa reynst vera á bilinu 1,0 - 1,7).

Línulegt samband var prófað eftir staka gjöf 44,3 til 354,4 mg skammta og endurtekna gjöf 44,3 til 177,2 mg skammta.

Þyngd

Lyfjahvarfagreiningar á þýði sýndu fram á að þyngd hafði marktæk áhrif á úthreinsun givínóstats. Áhrifin eru ekki línuleg, þ.e.a.s. áhrifin eru meiri í lægri þyngdarflokki en minni í þyngdarflokki 30 kg og þyngri. Því er mælt með að miða skammta við þyngd.

Eiginleikar tiltekinna hópa

Lyfjahvarfagreiningar á þýði sýndu að aldur eða samhliða notkun barkstera hefur engin áhrif á lyfjahvörf givínóstats.

Lyfjahvörf givínóstats hafa verið metin hjá karlkyns sjúklingum með Duchenne vöðvarýrning, 6 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Givínóstat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við lyfjagjöf hjá þessum sjúklingum og viðhafa eftirlit með lyfinu hjá þeim.

Skert nýrnastarfsemi

Givínóstat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir givínóstat þar sem útskilnaður um nýru er ekki ein af helstu brotthvarfsleiðum givínóstats.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eitruverkunum givínóstats eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum kom fram skammtaháð fækkun hvítra blóðkorna með tengdri rýrningu í eitlakerfi (hóstarkirtill, eitlar og milta),

áhrif á fjölda rauðra blóðkorna og blóðflagna og áhrif á frumumagn í beinmerg. Aukning lifrarensíma kom einnig fram. Hjá öpum leiddi það auk þess til ofvaxtar gallganga. Þessar eiturvekanir gengu almennt til baka þegar lyfjagjöf var hætt, en komu fram við lægri útsetningu givínóstats hjá dýrum en sást við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD).

Eiturvekanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Givínóstat skilaði jákvæðri niðurstöðu fyrir fasabreytingu (frameshift mutation) við háa skammta *in vitro* í bakteríum (Ames próf), neikvæðri niðurstöðu í spendýrafrumum (TK+/- í eitilfrumum músa) og neikvæðri niðurstöðu í spendýrafrumum *in vivo* í erfðabreyttum BigBlue rottum og í Pig-a genasettinu (locus).

Niðurstaðan er sú að givínóstat felur ekki í sér marktæka eiturvekun á erfðaeefni *in vivo*.

Engar upplýsingar liggja fyrir úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum givínóstats enn sem komið er.

Eiturvekanir á æxlun og þroska

Givínóstat olli skammtaháðum samdrætti í stærð og þyngd innri kynfæra karla sem komu fram jafnvel við minnsta skammt. Hjá dýrum sem fengu meðalstóra og stóra skammta jókst tímabil fyrir mökun og dró úr magni mökunartappa (copulation plugs) sem líklega má rekja til röskunar í framleiðslu sæðis. Hins vegar komu ekki fram áhrif á sæðisbreytur eða fjölda þungaðra kvendýra.

Aukaverkanir á móður komu fram við stóra skammta í rannsóknum á fósturvísu/fóstrum og í rannsóknum á eiturvekunum á burðarmáls- og eftirburðarþroska. Áhrif á meðgöngu, þroska fósturvísa/fósturs og færíbreytur gots voru talin stafa af eiturvekunum á móður. Hins vegar komu fram áhrif á þroska fósturvísa/fósturs og færíbreytur gots við miðlungsskammta í rannsókn á þroska fósturvísa/fósturs hjá rottum og kaninum auk þess sem það kom fram hjá lágskammtahópi í rannsókninni á eiturvekunum á burðarmáls- og eftirburðarþroska. Engin skaðleg áhrif voru á hegðun afkvæma, vöxt taugakerfis, kynþroska eða æxlunarvirkni.

Á heildina litið komu fram eiturvekunaráhrif á æxlun við lægri útsetningu fyrir givínóstat hjá dýrum en náðist við MRHD, að undanskildum rannsóknum á fósturvísis- og fósturþroska hjá kaninum með öryggismörk um 10 gagnvart mönnum við MRHD.

Eiturvekanir hjá ungum dýrum

Hjá rottum komu fram nokkur áhrif á blóðfræðilegar breytur og eitlakerfið við stóra skammta, sem gengu til baka að fullu eða að hluta. Þessi áhrif komu fram við minni útsetningu fyrir givínóstat hjá dýrum en kom fram við MRHD. Engin meðferðartengd áhrif komu fram með tilliti til vaxtar dýra, kynþroska, æxlunarstarfsemi eða taugaatferlisþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20 (E432)

Glýseról (E422)

Tragakantgúmmí (E413)

Natríumbensóat (E211)

Ferskjubragð: náttúruleg bragðefni, bragðefni, própýlenglýkól (E1520)

Rjómbragð: náttúruleg bragðefni, bragðefni, própýlenglýkól (E1520)

Natríumsakkarín (E954)

Fljótandi sorbitól (E420)

Vínsýra (E334)

Natríumhýdroxíð (E524)

Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 60 dagar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt glas úr pólýetýlenterepalati sem inniheldur 140 ml af mixtúru, lokað með barnaöryggisloki úr háþéttni pólýetýleni með sprautumillistykki úr lágbéttni pólýetýleni.

Hver pakkning inniheldur eitt glas og eina 5 ml kvarðaða munngjafarsprautu.

Fimm (5) ml sprauta er kvörðuð frá 1 til 5 ml í 0,5 ml þrepum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. Markaðsleyfishafi

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Ítalía

Sími: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1930/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. júní 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og samkvæmt því þarf markaðsleyfishafi að senda inn samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi givínóstats við meðferð á Duchenne vöðvarýrnun hjá rólfærum sjúklingum, 6 ára og eldri, sem fá samhliða barkstera, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og skila niðurstöðum úr slembiraðaðri, tvíblindri, lyfleysustýrðri rannsókn á rólfærum sjúklingum með Duchenne vöðvarýrnun samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	31. júlí 2033
Til að staðfesta langtíma verkun og öryggi givínóstats við meðferð á Duchenne vöðvarýrnun hjá rólfærum sjúklingum, 6 ára og eldri, sem fá samhliða barkstera, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og skila lokaniðurstöðum úr rannsókn án inngríps byggðri á gögnum frá rannsóknarsetrum og/eða sjúklingaskráum samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Lokaskýrsla: desember 2037

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Duvyzat 8,86 mg/ml mixtúra, dreifa
gívínóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 8,86 mg af gívínóstat (sem hýdróklóríðeinhýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumbensóat (E211) og sorbitól (E420). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa

Glas með 140 ml ásamt 5 ml kvarðaðri skammtasprautu

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

Hristið, með því að snúa glasinu upp og á hvolf u.þ.b. 40 sinnum í að minnsta kosti 30 sekúndur þar til vökvinn er orðinn einsleitur



Skannaðu hér til að nálgast fylgiseðil eða farðu á www.duvyzat.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Rofna pakkningu skal nota innan 60 daga
Dagsetning þegar pakkning lyfsins var rofin:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1930/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Duvyzat

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Duvyzat 8,86 mg/ml mixtúra, dreifa
gívínóstat

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 8,86 mg af gívínóstat (sem hýdróklóríðeinhýdrat)

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: natríumbensóat (E211), og sorbitól (E420)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa
140 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Sjá fylgiseðil fyrir notkun
Hristið fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Rofna pakkningu skal nota innan 60 daga

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1930/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Duvyzat 8,86 mg/ml mixtúra, dreifa gívínóstat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Duvyzat og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Duvyzat
3. Hvernig nota á Duvyzat
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Duvyzat
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Duvyzat og við hverju það er notað

Duvyzat inniheldur virka efnið gívínóstat.

Það er notað til að meðhöndla Duchenne vöðvarýrnun hjá sjúklingum 6 ára og eldri, sem geta gengið og eru í sterameðferð.

Duchenne vöðvarýrnun stafar af stökkbreytingum í DMD-geninu. Þessar breytingar á geninu skerða starfsemi vöðvafrumna og leiða til vaxandi niðurbrots vöðva.

Með því að hindra virkni HDAC ensíma í vöðvafrumum kemur Duvyzat í veg fyrir niðurbrot vöðva.

2. Áður en byrjað er að nota Duvyzat

Ekki má nota Duvyzat

- Ef þú (eða barnið) eruð með ofnæmi fyrir gívínóstat eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Duvyzat er notað.

Duvyzat fækkar blóðfrumum, einkum fjölda blóðflagna sem sjá um blóðstorku (ástand sem kallast blóðflagnafæði).

Læknirinn mun mæla blóðflagnagildi áður en meðferð er hafin og reglulega allan þann tíma sem meðferð með Duvyzat varir.

Læknirinn gæti minnkað skammtinn til að fjölga blóðflögum eða stöðvað meðferð með Duvyzat ef blóðflagnafæði er viðvarandi.

Látið lækinn vita ef vart verður við óvæntar blæðingar.

Duvyzat getur tengst auknu magni fitu (þríglyseríða) í blóðinu.

Læknirinn tekur blóðprufur áður en meðferð með Duvyzat er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að láta mæla þríglyseríðgildin.

Skammturinn af givínóstatí gæti verið minnkaður ef um er að ræða viðvarandi aukningu fitu (þríglyseríða) í blóðinu.

Læknirinn getur stöðvað meðferðina ef það dregur ekki úr blóðfitu (þríglyseríðum) þrátt fyrir að gripið hafi verið til breytinga á mataræði og skammtar minnkaðir.

Duvyzat gæti valdið niðurgangi og uppköstum meðan á meðferð stendur.

Læknirinn gæti aðlagð skammtinn af Duvyzat ef um verulegan niðurgang er að ræða eða stöðvað meðferð ef ekki dregur úr niðurgangi og uppköstum.

Læknirinn gæti íhugað að nota lyf til að meðhöndla uppköst og niðurgang, til að koma í veg fyrir óhóflegt vökvatap.

Stórir skammtar af Duvyzat (5 sinnum stærri en ráðlagður skammtur) geta valdið óreglulegum hjartslætti. Læknirinn leggur mat á hvort þú megir nota Duvyzat þegar aukin hætta er á óeðlilegum hjartslætti, óeðlilegum steinefnagildum í líkamanum eða þegar um er að ræða samhliða notkun annarra lyfja.

Læknirinn gæti mælt starfsemi hjartans þegar notkun á Duvyzat er hafin ef til staðar eru undirliggjandi hjartavandamál eða lyf sem geta valdið óreglulegum hjartslætti eru notuð.

Læknirinn gæti íhugað að hætta meðferð með Duvyzat ef um óreglulegan hjartslátt er að ræða.

Hafið samband við lækinn, sem gæti stöðvað meðferðina með Duvyzat, ef eitthvað af ofangreindu kemur fram.

Notkun annarra lyfja samhliða Duvyzat

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Duvyzat getur aukið hættuna á aukaverkunum tiltekinna lyfja með því að auka magn þessara lyfja í blóðinu. A meðal þeirra lyfja má nefna:

- karbamazepín, fenýtóín (lyf notað til meðferðar við flogaveiki),
- amítríptýlín (lyf notað til að meðhöndla depurð og þunglyndi),
- dígoxín (lyf notað til að meðhöndla hjartabilun og óeðlilegan hjartslátt),
- metformín (lyf við sykursýki af tegund II),
- amílóríð (lyf notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting),
- histamín viðtakablokkar af tegund 2 (lyf notað til að meðhöndla skeifugarnar- og magasár og brjóstsviða).

Gæta skal varúðar þegar Duvyzat er gefið með lyfjum sem vitað er að valdi óreglulegum hjartslætti.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Láttu lækni vita tafarlaust ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Duvyzat stendur. Forðast skal notkun Duvyzat á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið sundli eða þreytu. Ef vart verður við sundl eða þreytu skaltu ekki aka eða nota vélar.

Duvyzat inniheldur sorbitól, natríumbensóat og natríum

Sorbitól:

Lyfið inniheldur 400 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Natríumbensóat:

Lyfið inniheldur 4,4 mg af natríumbensóati í hverjum ml.

Natríumbensóat getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna).

Natríum:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Duvyzat

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Duvyzat á að taka inn með sprautu. Lyfið á að taka tvisvar sinnum á sólarhring. Ráðlagður skammtur af Duvyzat fer eftir líkamsþyngd samkvæmt því sem sýnt er í töflu 1.

Tafla 1 – Ráðlagður skammtur

Þyngd (kg)	Rúmmál Duvyzat mixtúru sem á að taka tvisvar sinnum á sólarhring
≥ 15 og < 20	2,5 ml
≥ 20 og < 40	3,5 ml
≥ 40 og < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Ef ávísadur skammtur er stærri en 5 ml í hverjum skammti þarf að nota sömu munngjafarsprautuna aftur.

Lækningurinn gæti þurft að minnka skammtinn (sjá töflu 2) ef ákveðin einkenni koma fram (sjá Varnaðarorð og varúðarreglur):

- fækkun blóðflagna;
- miðlungsmikill eða verulegur niðurgangur (hægðir oftar en 4 sinnum á sólarhring);
- aukið magn fitu í blóðinu.

Tafla 2 – Fyrsta skammtaminnkun

Þyngd (kg)	Rúmmál Duvyzat mixtúru sem á að taka tvisvar sinnum á sólarhring
≥ 15 og < 20	2,0 ml
≥ 20 og < 40	2,5 ml
≥ 40 og < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Ef ekki dregur úr ofangreindum einkennum gæti lækningurinn minnkað ráðlagðan skammt enn frekar (sjá töflu 3).

Tafla 3 – Önnur skammtaminnkun

Þyngd (kg)	Rúmmál Duvyzat mixtúru, dreifu sem á að taka tvisvar sinnum á sólarhring
≥ 15 og < 20	1,5 ml
≥ 20 og < 40	2,0 ml
≥ 40 og < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Ef þessi einkenni eru enn til staðar eða ef þú finnur fyrir óreglulegum hjartslætti gæti læknirinn íhugað að hætta meðferð með Duvyzat.

Aðferð við lyfjagjöf

Duvyzat er til inntöku.

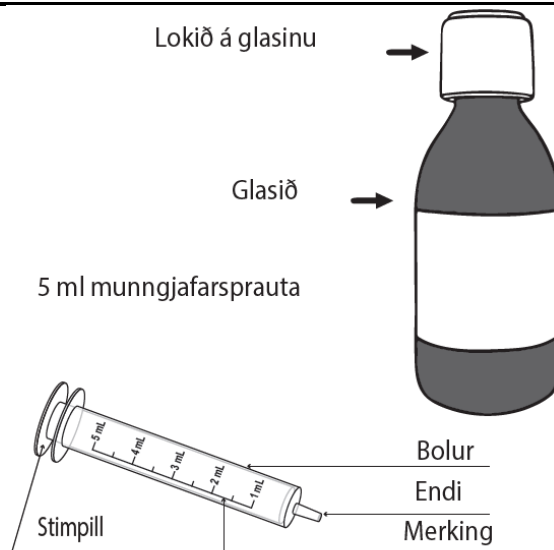
Mixtúruna skal hrista í höndunum um 40 sinnum í að minnsta kosti 30 sekúndur með því að snúa glasinu á hvolf og til baka samfelld þar til mixtúran hefur blandast vel og fær einsleitt útlit. Mixtúran er skömmtuð með því að nota kvörðuðu munngjafarsprautuna.

Mikilvægar upplýsingar um skömmtun Duvyzat:

Fáðu leiðbeiningar frá læknum eða lyfjafræðingi um hvernig eigi að mæla ávísaðan skammt.

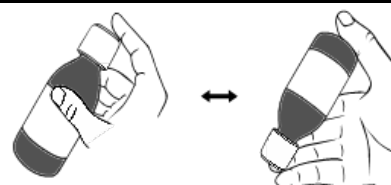
- Taktu Duvyzat samkvæmt fyrirmælum læknisins (sjá töflur 1, 2, 3);
- Ráðlagður skammtur af Duvyzat er tekinn inn 2 sinnum á sólarhring;
- Taktu Duvyzat eins og það kemur fyrir (má ekki þynna í/með vatni eða öðrum vökvum);
- Taktu Duvyzat með mat til að draga úr beisku bragði givínóstats;
- Alltaf skal nota munngjafarsprautuna (5 ml) sem fylgir með Duvyzat til að taka lyfið inn.

Aðeins í fyrsta skipti sem glasið er notað: Takið Duvyzat glasið og 5 ml munngjafarsprautuna úr öskjunni (sjá mynd A).



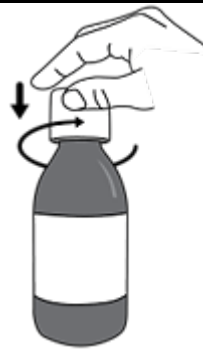
Mynd A

1. skref. Gætið þess að glasið sé tryggilega lokað og hristið glasið um 40 sinnum í að minnsta kosti 30 sekúndur með því að snúa glasinu samfelld á hvolf og til baka (sjá mynd B). Hættið þegar Duvyzat mixtúran hefur blandast vel og fær einsleitt útlit.



Mynd B

2. skref. Opnið glasið með því að ýta á lokið á glasinu og snúa því til vinstri (rangsælis) (sjá mynd C). Ekki henda loki glassins.

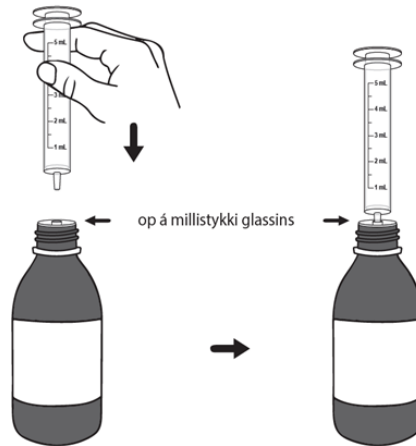


Mynd C

3. skref.

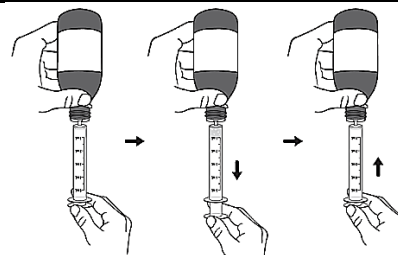
Aðeins fyrir fyrstu notkun: Takið um meðfylgjandi munngjafarsprautu sem á að nota og stingið enda (oddi) hennar þéttingsfast ofan í opið á millistykki glassins (sjá mynd D).

Fyrir alla síðari notkun: Takið um meðfylgjandi munngjafarsprautu sem á að nota, ýtið stimplinum alla leið niður (til að losa loft) og stingið enda (oddi) munngjafarsprautunnar þéttingsfast ofan í opið á millistykki glassins (sjá mynd D).



Mynd D

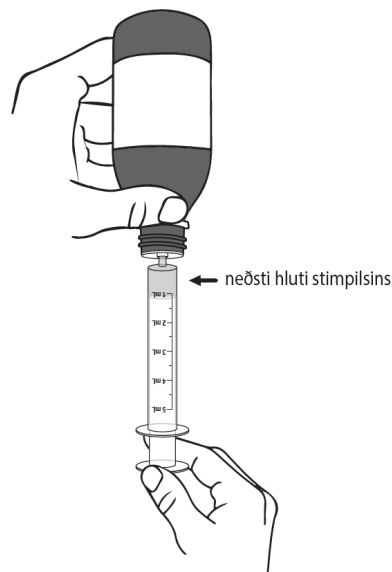
4. skref. Hvolfið glasinu á meðan munngjafarsprautunni er haldið á sínum stað. Dragið stimpilinn gætilega út til að draga út örlítið af mixtúru. Þrýstið síðan stimplinum alla leið inn til að fjarlægja loftbólur (sjá mynd E).



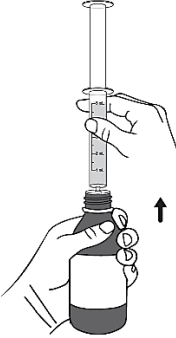
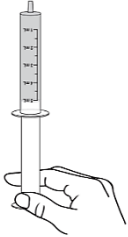
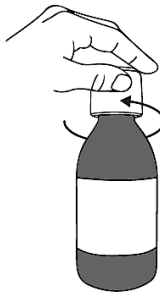
Mynd E

5. skref. Dragið stimpilinn gætilega út þar til neðsti hluti stimpilsins nemur við merkingarnar á munngjafarsprautunni fyrir ávísaðan skammt af Duvyzat (sjá mynd F).

Ef ávísaður skammtur er stærri en 5 ml þarf að nota sömu munngjafarsprautuna oftari en einu sinni.



Mynd F

6. skref. Haldið stimplinum í sömu stöðu, snúið glasinu við í upprétta stöðu og leggið glasið gætilega niður á flatt yfirborð. Fjarlægjið munngjafarsprautuna með því snúa henni eða toga hana gætilega upp úr opinu á millistykki glassins. Ekki halda í stimpilinn á munngjafarsprautunni þar sem hann gæti dregist út (sjá mynd G). Takið eða gefið Duvyzat um leið og lyfið hefur verið dregið upp í munngjafarsprautuna. Ekki geyma fulla munngjafarsprautu.	 Mynd G
7. skref. Gætið þess að ávísað magn (ml) af Duvyzat hafi verið dregið upp í munngjafarsprautuna (sjá mynd H). Mynd H sýnir dæmi um 5 ml skammt. Það kann að vera að þér verði gefinn skammtur sem er í öðru magni.	 Mynd H
8. skref. Barnið eða fullorðnin einstaklingurinn á að sitja upprétt(ur) þegar skammtur af Duvyzat er tekinn inn. Setjið enda (odd) munngjafarsprautunna upp að innanverðri kinninni. Ýtið gætilega á stimpilinn þar til hann er kominn alla leið niður og ekkert lyf er eftir í munngjafarsprautunni. Ef ávísaður skammtur er stærri en 5 ml skal endurtaka 3. skrefið til og með 8. skrefi til að gefa það sem eftir er af skammtinum.	
9. skref. Eftir notkun skal setja lok glassins aftur á og snúa því til hægri (réttisælis) til að loka glasinu (sjá mynd I).	 Mynd I
10. skref. Þvoið munngjafarsprautuna með vatni og leyfið henni að þorna. Geymið munngjafarsprautuna á hreinum, þurrum stað.	

Ef tekinn er stærri skammtur af Duvyzat en mælt er fyrir um

Hafið samband við lækinn eða sjúkrahús ef tekinn er stærri skammtur af Duvyzat en ávísaður hefur verið.

Læknirinn mun ákveða hvaða meðferð verður veitt. Þetta getur falið í sér eftirlit með hjartastarfsemi þinni.

Ef gleymist að taka Duvyzat

Mikilvægt er að taka réttan skammt.

Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt þegar þörf er á.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef hætt er að nota Duvyzat

Ekki hætta að taka Duvyzat án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þú getir fengið eina eða fleiri af eftirfarandi aukaverkunum eftir að hafa tekið Duvyzat:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- verkur í maga (kvið)
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- niðurgangur
- hækkuð gildi blóðfitu (þríglýseríðhækkun)
- hiti (sótthiti)
- uppköst

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- kvíði
- hægðatregða
- minnkuð matarlyst
- sundl
- roði í húð (hörundsroði)
- þreyta
- niðurgangur og uppköst (maga- og garnabólga)
- blóðsöfnun undir húð (margúll)
- hækkuð gildi stýrihormóns skjaldkirtils (TSH) í blóði
- liðverkir
- vöðvaverkir
- máttleysi í vöðvum
- útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Duvyzat

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Rofna pakkningu skal nota innan 60 daga.

Fargið öllum leifum af Duvyzat mixtúru 60 dögum eftir að ílátið var fyrst opnað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Duvyzat inniheldur

Virka innihaldsefnið er givínóstat.

Hver ml af mixtúru inniheldur 8,86 mg af givínóstat (sem hýdróklóríðeinhýdrat).

Önnur innihaldsefni eru: pólýsorbit 20 (E432), glýseról (E422), tragakantgúmmí (E413), natríumbensóat (E211), ferskjubragðefni (náttúruleg bragðefni, bragðefni, própýlenglýkól E1520), rjóma-bragðefni (náttúruleg bragðefni, bragðefni, própýlenglýkól E1520), natríumsakkarín (E954), fljótandi sorbitól (E420), vínsýra (E334), natríumhýdroxíð (E524), hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Duvyzat og pakkningastærðir

Duvyzat er hvít til beinhvít eða daufbleik mixtúra.

Pakkning með einu 140 ml glasi.

Glasinu er pakkað með einni 5 ml kvarðaðri munngjafarsprautu. Munngjafarsprautan er kvörðuð frá 1 til 5 ml í 0,5 ml skrefum.

Markaðsleyfishafi

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Ítalía

Framleiðandi

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spánn

eða

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Ítalía

Skannaðu kóðann með fartæki til að nálgast fylgiseðilinn á mismunandi tungumálum.



Eða farðu á slóðina <https://www.duvyzat.eu>

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI IV
NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKAÐSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).

- **Samsvörun**

Það er álit CHMP að Duvyzat samsvari ekki lyfjum með markaðsleyfi við fátíðum sjúkdómum í skilningi 3. greinar reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 847/2000 eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni.