

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duvyzat 8,86 mg/mL sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun mL contiene 8,86 mg di givinostat (come cloridrato monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascun mL contiene 4,4 mg di sodio benzoato (E211).

Ciascun mL contiene 400 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione da bianca a biancastra o leggermente rosa, omogenea quando mescolata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Duvyzat è indicato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età pari o superiore a 6 anni deambulanti e in trattamento concomitante con corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con givinostat deve essere iniziato da un medico con esperienza nella gestione della distrofia muscolare di Duchenne.

Posologia

Prima di iniziare il trattamento con givinostat devono essere misurati e valutati la conta piastrinica e i livelli di trigliceridi al basale. Givinostat non deve essere iniziato in pazienti con una conta piastrinica inferiore a $150 \times 10^9/L$. La conta piastrinica e i trigliceridi devono essere monitorati come raccomandato durante il trattamento per determinare se siano necessarie modifiche del dosaggio (vedere paragrafo 4.4 e le istruzioni sulla modifica del dosaggio di seguito).

Inoltre, in pazienti con malattia cardiaca sottostante o che assumono medicinali concomitanti che causano un prolungamento del QT, deve essere effettuato un ECG all'inizio del trattamento con givinostat, durante l'uso concomitante e come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

La dose raccomandata di givinostat si basa sul peso corporeo e deve essere somministrata per via orale due volte al giorno (vedere Tabella 1).

Tabella 1 - Dosaggio raccomandato

Peso^(a)	Dosaggio	Volume della sospensione orale
da 15 kg a meno di 20 kg	22,2 mg due volte al giorno	2,5 mL due volte al giorno
da 20 kg a meno di 40 kg	31 mg due volte al giorno	3,5 mL due volte al giorno
da 40 kg a meno di 60 kg	44,3 mg due volte al giorno	5 mL due volte al giorno
60 kg o più	53,2 mg due volte al giorno	6 mL due volte al giorno

^(a) Basato sul peso corporeo effettivo

La decisione di continuare il trattamento nei pazienti non più in grado di deambulare, deve essere presa a discrezione del medico in base alla valutazione complessiva del rapporto beneficio/rischio.

Aggiustamento della dose per trombocitopenia, diarrea o ipertrigliceridemia

Deve essere applicata una riduzione della dose (vedere Tabella 2) al paziente con:

- conta piastrinica < 150 x 10⁹/L verificata da due valutazioni a una settimana di distanza, oppure
- diarrea moderata o grave (più di 4 evacuazioni al giorno), oppure
- trigliceridi a digiuno > 300 mg/dL verificati da due valutazioni a una settimana di distanza.

In base alla gravità di queste reazioni avverse, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento prima della modifica del dosaggio.

Tabella 2 - Modifiche del dosaggio per reazioni avverse

Peso^(a)	Prima modifica del dosaggio^(b)		Seconda modifica del dosaggio^(c)	
	Dosaggio	Volume della sospensione orale	Dosaggio	Volume della sospensione orale
da 15 kg a meno di 20 kg	17,7 mg due volte al giorno	2 mL due volte al giorno	13,3 mg due volte al giorno	1,5 mL due volte al giorno
da 20 kg a meno di 40 kg	22,2 mg due volte al giorno	2,5 mL due volte al giorno	17,7 mg due volte al giorno	2 mL due volte al giorno
da 40 kg a meno di 60 kg	31 mg due volte al giorno	3,5 mL due volte al giorno	26,6 mg due volte al giorno	3 mL due volte al giorno
60 kg o più	39,9 mg due volte al giorno	4,5 mL due volte al giorno	35,4 mg due volte al giorno	4 mL due volte al giorno

^(a) Basato sul peso corporeo effettivo

^(b) Se la reazione avversa o le reazioni avverse persistono dopo la prima modifica del dosaggio, procedere con la seconda modifica del dosaggio.

^(c) Se la reazione avversa o le reazioni avverse persistono dopo la seconda modifica del dosaggio, Duvyzat deve essere interrotto.

I pazienti non devono assumere una dose doppia o una dose in più se viene saltata una dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Duvyzat in bambini con meno di 6 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Prima dell'uso, la sospensione deve essere agitata per almeno 30 secondi ruotando il flacone di 180° per circa 40 volte, e deve essere verificata visivamente l'omogeneità della sospensione.

Una agitazione non corretta può portare alla somministrazione di una dose più alta o più bassa.

Duvyzat deve essere assunto così com'è (cioè non deve essere diluito in/con acqua o altri liquidi).

La sospensione deve essere somministrata usando la siringa orale graduata fornita per misurare il volume appropriato di sospensione che corrisponde alla dose prescritta per il paziente.

Duvyzat deve essere somministrato insieme a del cibo per mitigare il sapore amaro di givinostat.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti ematologici

Givinostat è associato a trombocitopenia dose-correlata e altri segni di mielosoppressione, compresa la riduzione di emoglobina e neutropenia.

L'effetto è più evidente sulla conta piastrinica (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere eseguito un emocromo completo prima di iniziare il trattamento con givinostat. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata durante il trattamento con givinostat, cioè ogni 2 settimane per i primi 2 mesi di trattamento, al mese 3, e successivamente ogni 3 mesi.

In caso di trombocitopenia persistente, la dose di givinostat deve essere modificata. Il trattamento deve essere interrotto se i valori anormali continuano a persistere (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la dose è stata aumentata a causa di un aumento di peso, la conta piastrinica deve essere attentamente monitorata ogni 2 settimane per i primi 2 mesi dopo l'incremento della dose.

Aumento dei trigliceridi

Givinostat è associato a un aumento dei trigliceridi nel siero.

I livelli di trigliceridi devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con givinostat.

I trigliceridi devono essere monitorati almeno al terzo mese, al sesto mese e poi ogni 6 mesi.

Nei pazienti con DMD con aumento persistente dei livelli di trigliceridi a digiuno (> 300 mg/dL), la dose di givinostat deve essere aggiustata come indicato nel paragrafo 4.2.

Il trattamento con givinostat deve essere interrotto se i trigliceridi rimangono elevati nonostante un adeguato intervento sulla dieta e l'aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi gastrointestinali

Diarrea e vomito sono state reazioni avverse al farmaco molto comuni negli studi clinici di givinostat nella DMD (vedere paragrafo 4.8).

Diarrea e vomito solitamente si verificano entro le prime settimane dall'inizio del trattamento con givinostat.

Durante il trattamento con givinostat può essere preso in considerazione l'uso di medicinali antiemetici e antidiarroici.

Devono essere integrati liquidi ed elettroliti al bisogno per prevenire la disidratazione.

La dose di givinostat deve essere aggiustata in caso di diarrea moderata o grave (più di 4 evacuazioni al giorno) (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento deve essere interrotto se le anomalie continuano a persistere (vedere paragrafo 4.2).

Prolungamento dell'intervallo QTc

Givinostat può provocare il prolungamento dell'intervallo QTc a dosi 5 volte superiori alla dose raccomandata.

Givinostat deve essere usato con cautela in pazienti che sono a maggior rischio di aritmie ventricolari (comprese torsioni di punta), nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, coronaropatia, squilibri elettrolitici, o uso concomitante di altri medicinali noti per provocare il prolungamento del QT. In questi pazienti, deve essere eseguito l'ECG quando si inizia il trattamento con Duvyzat, durante l'uso concomitante, e quando clinicamente indicato.

In pazienti con ipokaliemia, questa deve essere corretta prima dell'inizio di givinostat e monitorata in caso di disidratazione dovuta a diarrea.

Duvyzat deve essere sospeso se l'intervallo QTc è > 500 ms o se la variazione dal basale è > 60 ms.

Eccipienti con effetti noti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 400 mg di sorbitolo in ogni mL, che corrisponde a 40 mg/kg.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Questo medicinale contiene 4,4 mg di sodio benzoato in ogni mL, che corrisponde a 0,44 mg/kg.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si consiglia cautela nel prescrivere Duvyzat con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT con rischio noto o possibile di torsioni di punta, ad es. anestetici (ad es. sevoflurano, propofol), antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo), antiemetici (ondasetron), antibiotici (azitromicina, claritromicina, ciprofloxacina), antimicotici (fluconazolo), antipsicotici (aripiprazolo, risperidone), e antistaminici (ad es. famotidina). Questo elenco è indicativo e non esaustivo.

Non è noto l'effetto dell'uso concomitante di Duvyzat con medicinali antitrombotici sulla conta delle piastrine.

Duvyzat deve essere usato con cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti noti per aumentare i valori dei trigliceridi, poiché può aumentare il rischio di ipertrigliceridemia.

Effetti di givinostat sulla farmacocinetica di altri medicinali

In uno studio di interazione farmacologica nell'uomo è stata dimostrata una debole inibizione del CYP3A4, principalmente nell'intestino. Deve essere usata cautela quando givinostat viene

somministrato insieme a medicinali che sono substrati del CYP3A4 e che hanno un margine terapeutico stretto.

Non può essere escluso il potenziale di inibire la proteina di trasporto intestinale P-gp. I medicinali noti per essere substrati del trasportatore P-gp e che hanno un margine terapeutico stretto, devono essere usati con cautela con givinostat.

È stata osservata una debole inibizione del trasportatore di captazione (*uptake*) renale OCT2 *in vitro* e nelle sperimentazioni cliniche con givinostat, valutato mediante misurazioni della creatinina. I medicinali noti per essere substrati del trasportatore OCT2 e che hanno un margine terapeutico stretto, devono essere usati con cautela con givinostat.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di givinostat in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di givinostat durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se givinostat o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Givinostat non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non ci sono dati sull'uomo riguardanti l'effetto di givinostat sulla fertilità. Givinostat ha mostrato effetti avversi sulle ghiandole accessorie in ratti di sesso maschile, tuttavia, la fertilità degli animali non era influenzata (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza per gli esseri umani non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Givinostat può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Si possono manifestare capogiri e affaticamento in seguito alla somministrazione di givinostat (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Duvyzat si basa su uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, di 18 mesi su un totale di 179 pazienti con DMD di età pari o superiore a 6 anni deambulanti, in trattamento concomitante con steroidi, 118 dei quali riceveva givinostat fino a 62 mg due volte al giorno e 61 riceveva placebo (Studio EPIDYS).

Gli eventi più comuni che si sono verificati nello studio controllato con placebo (dove possibile in base a termini aggregati) erano diarrea (38,1%), dolore addominale (33,9%), trombocitopenia (32,2%), vomito (28,8%) e ipertrigliceridemia (22,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza (vedere Tabella 3). La tabella contiene eventi avversi segnalati in pazienti

trattati con givinostat a una frequenza maggiore del 2% rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio EPIDYS.

I gruppi di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) e molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3 - Reazioni avverse al farmaco segnalate in pazienti trattati con givinostat a una frequenza maggiore del 2% rispetto ai pazienti trattati con placebo nello studio EPIDYS controllato con placebo.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni		Gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ^(a)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia ^(b)	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici		Ansia
Patologie del sistema nervoso		Capogiri
Patologie vascolari		Ematoma
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^(c) , vomito, dolore addominale ^(d)	Stitichezza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, artralgia, debolezza muscolare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Affaticamento
Esami diagnostici		Ormone tireostimolante ematico aumentato ^(e)

^(a) Trombocitopenia comprende diminuzione della conta piastrinica e trombocitopenia;

^(b) Ipertrigliceridemia comprende ipertrigliceridemia e aumento dei trigliceridi ematici;

^(c) Diarrea comprende diarrea e feci molli;

^(d) Dolore addominale comprende dolore addominale e dolore addominale superiore;

^(e) Aumento dell'ormone stimolante la tiroide ematico comprende test della funzione tiroidea anormale e aumento dell'ormone stimolante la tiroide ematico.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Alterazioni ematologiche

È stato dimostrato che givinostat riduce la conta piastrinica con la riduzione maggiore osservata dopo circa 88 giorni e la conta è rimasta bassa per tutto il trattamento. Non si è verificato alcun evento grave di sanguinamento correlato alla trombocitopenia. Dopo la riduzione della dose di givinostat, le piastrine tornano ai valori normali in circa 3-4 settimane.

La trombocitopenia si è verificata nel 32,2% dei pazienti trattati con Duvyzat e in nessun paziente trattato con placebo. L'86,8% di queste reazioni è stata segnalata come lieve e il 13,2% come moderata.

Le basse conte piastriniche hanno portato a una riduzione della dose di givinostat nel 28% dei pazienti. I pazienti con conte piastriniche al basale più basse del limite inferiore del normale sono stati esclusi dagli studi.

Nei pazienti trattati con givinostat rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo è stata osservata anche la diminuzione dell'emoglobina e dei neutrofili.

Alterazioni del profilo lipidico

È stato dimostrato che givinostat aumenta i livelli dei trigliceridi, con l'aumento maggiore osservato dopo circa 221 giorni. Dopo l'interruzione della dose di givinostat, i livelli di trigliceridi tornano ai valori basali in circa 90 giorni.

Livelli elevati di trigliceridi (cioè livelli > 300 mg/dL) hanno portato all'interruzione e alla modifica del dosaggio rispettivamente nel 2% e nell'8% dei pazienti trattati con Duvyzat.

L'ipertrigliceridemia si è verificata nel 22,9% dei pazienti trattati con Duvyzat. Di questi eventi, il 70,4% erano segnalati come lievi, il 25,9% come moderati e in un caso (3,7%) come severo.

Disturbi gastrointestinali

In pazienti trattati con givinostat si sono verificati disturbi gastrointestinali, compresa diarrea, vomito e dolore addominale.

La diarrea è stata segnalata nel 38% dei pazienti trattati con Duvyzat (con 1 caso severo segnalato) rispetto al 18% dei pazienti trattati con placebo. La diarrea solitamente si è verificata entro le prime settimane dall'inizio del trattamento con Duvyzat.

Il vomito si è verificato nel 29% dei pazienti trattati con Duvyzat (con 2 casi severi segnalati) rispetto al 13% dei pazienti trattati con placebo. Il vomito solitamente si è verificato entro i primi 2 mesi di trattamento.

Il dolore addominale si è verificato nel 34% dei pazienti trattati con Duvyzat rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo. Un caso di dolore addominale era grave.

Descrizione di altri valori di laboratorio anormali

Le reazioni avverse di ipotiroidismo e/o aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) si sono verificate nel 5% dei pazienti trattati con Duvyzat rispetto al 2% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Inoltre, durante il trattamento a lungo termine sono stati osservati eventi di ipotiroidismo (comune). I livelli ematici dell'ormone stimolante la tiroide erano generalmente 2 volte il limite superiore del normale con cambiamenti dell'ormone tiroideo assenti o lievi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sospetto sovradosaggio, devono essere fornite cure mediche di supporto, compreso il monitoraggio cardiaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per disturbi del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX14.

Meccanismo d'azione

Givinostat è un inibitore dell'istone deacetilasi (HDAC) di classe I e II che modula l'attività incontrollata dell'HDAC nei muscoli distrofici, che contribuisce alla patologia della distrofia muscolare di Duchenne (DMD).

L'inibizione di HDAC da parte di givinostat ha dimostrato di essere in grado di ridurre il danno alla fibra muscolare, l'infiammazione muscolare cronica, la fibrosi, il deposito di grasso e di promuovere la biogenesi mitocondriale.

Il meccanismo d'azione di givinostat è indipendente dalla mutazione genetica di base della distrofina che causa la malattia.

Frazione di grasso muscolare valutata mediante spettroscopia a risonanza magnetica

La percentuale della frazione di grasso presente nei muscoli vasto laterali (VLM) della coscia è stata misurata nello Studio EPIDYS usando la spettroscopia a risonanza magnetica. A 18 mesi, per i pazienti con frazione di grasso VLM al basale compresa tra $> 5\%$ e $\leq 30\%$, la media LS dell'aumento della frazione di grasso VLM era 7,63% nei pazienti trattati con Duvyzat rispetto a un aumento del 10,56% nei pazienti che avevano ricevuto il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Duvyzat nei pazienti con DMD è stata valutata nello studio EPIDYS. EPIDYS era uno studio di fase 3 di 18 mesi, randomizzato 2:1, in doppio cieco, controllato con placebo, su 179 pazienti affetti da DMD di età pari o superiore a 6 anni deambulanti. Givinostat o placebo erano somministrati in aggiunta a una dose stabile di corticosteroidi per tutta la durata dello studio. I pazienti erano arruolati in 2 gruppi:

- Gruppo A (120 pazienti): soggetti con MFF di VL basale compreso tra $> 5\%$ e $\leq 30\%$, valutato tramite MRS.
- Gruppo B (59 pazienti): soggetti con MFF di VL al basale fuori dall'intervallo precedente (gli altri criteri erano gli stessi).

È stato applicato un regime di trattamento con dose calcolata in base al peso. La dose iniziale era 17,7-62 mg di givinostat orale due volte al giorno, con una dose ridotta a 11,8-41,4 mg due volte al giorno. Il protocollo è stato quindi modificato per ridurre la dose iniziale per i nuovi partecipanti a 11,8-41,4 mg due volte al giorno, permettendo un'ulteriore riduzione della dose a 9,4-33,1 mg due volte al giorno.

L'endpoint primario nel Gruppo A (popolazione dell'analisi primaria pre-specificata) era il cambiamento del tempo necessario per salire 4 scalini (4SC) a 18 mesi.

L'endpoint primario è stato raggiunto, givinostat ha ridotto in modo significativo ($p=0,035$) il declino di 4SC rispetto al placebo, in base all'analisi su scala log pre-specificata (Tabella 4). Quando i risultati sono stati analizzati su una scala non log, la media di 4SC è aumentata di 1,25 secondi nel gruppo givinostat rispetto a 3,03 secondi nel gruppo placebo (vedere Tabella 4). Pertanto l'effetto del trattamento (cambio dal basale, givinostat meno placebo) era -1,78 secondi ($p=0,037$).

Tabella 4 – Studio EPIDYS : Tempo (secondi) per 4SC, variazione dal basale a 18 mesi (Gruppo A)

Tempo per 4SC	Givinostat[§] (N = 81)	Placebo[§] (N = 39)
Analisi su scala log*		
Media GLS (SE scala log) (IC 95%)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
Rapporto medio GLS (givinostat/placebo) (SE scala log) (IC 95%) valore di p	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Analisi su scala non Log		
media LS (IC 95%)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)
Differenze nelle medie LS (givinostat-placebo) (IC 95%) valore di p	-1,78 (-3,462, -0,106) 0,0374	

*È stata eseguita l'analisi su scala log poiché i dati non erano distribuiti normalmente.

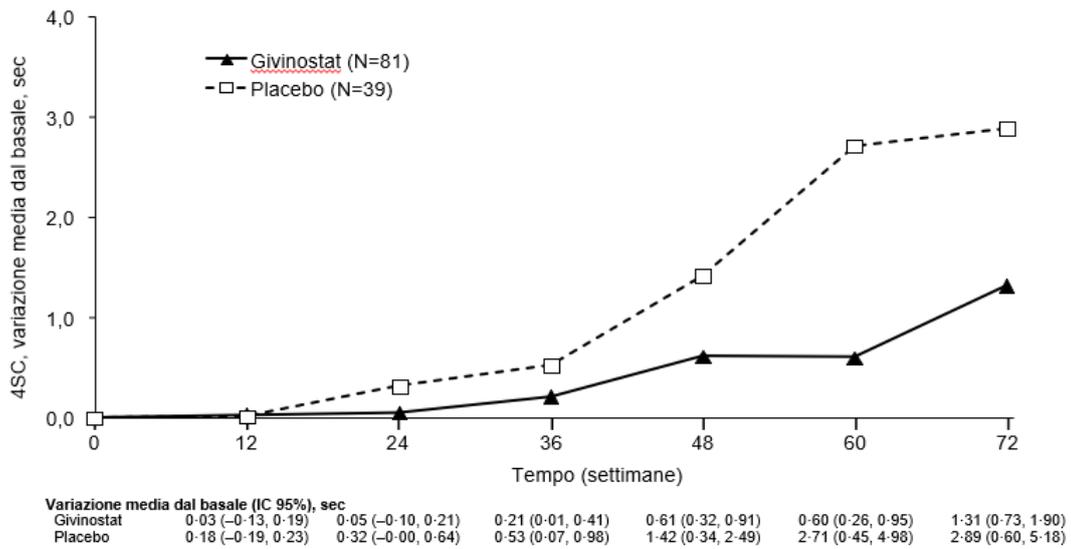
§Givinostat o placebo erano somministrati in aggiunta a una dose stabile di corticosteroidi per tutta la durata dello studio.

Nota: Medie LS, IC e valori di p sono stati ottenuti da un modello di analisi di covarianza (ANCOVA) sulla variazione di 4SC dal basale a 18 mesi.

La variazione di GLS media dal basale deve essere interpretata come rapporto di cambiamento (EOS/basale).

La figura 1 descrive il tempo medio osservato per 4SC nelle 72 settimane di trattamento nei due gruppi.

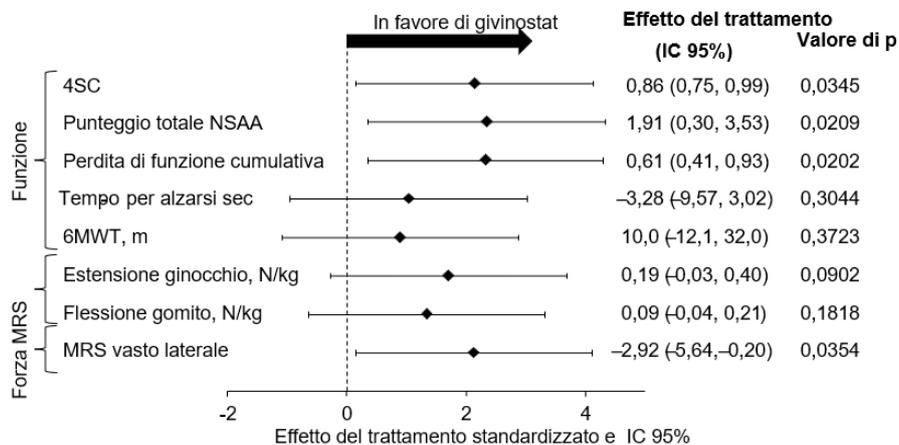
Figura 1 – Studio 48: Variazione media osservata in secondi per 4SC per trattamento nel tempo (Gruppo A)



*Givinostat o placebo erano somministrati in aggiunta a una dose stabile di corticosteroidi per tutta la durata dello studio.

Gli endpoint chiave secondari di efficacia nel Gruppo A erano la variazione dal basale a 18 mesi nella funzione fisica valutata tramite il North Star Ambulatory Assessment (NSAA), il tempo necessario per alzarsi dal pavimento (TTR); la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWT); la forza muscolare valutata dall'estensione del ginocchio e dalla flessione del gomito misurata mediante un miometro manuale (HHM); e la frazione grassa dei muscoli vasto laterali valutata mediante una tecnica di spettroscopia a risonanza magnetica (MRS). Complessivamente i risultati degli endpoint chiave secondari che valutavano funzione, forza e morfologia muscolare non hanno raggiunto la significatività statistica formale sulla base dell'analisi pre-specificata di Hochberg; tuttavia, tutti gli esiti erano in favore di givinostat (Figura 2).

Figura 2 – Studio EPIDYS: Endpoint di efficacia primari e secondari chiave di givinostat verso Placebo (Gruppo A)[§]



[§]Givinostat o placebo erano somministrati in aggiunta a una dose stabile di corticosteroidi per tutta la durata dello studio.

La sicurezza, tollerabilità ed efficacia a lungo termine di givinostat sono valutate in uno studio in corso prospettico in aperto, di estensione a lungo termine (OLE) chiamato STUDY 51. I pazienti che hanno completato la sperimentazione di fase 2 con givinostat (STUDY 43) e i pazienti che hanno completato la sperimentazione di fase 3 con givinostat (EPIDYS) sono stati arruolati nello STUDY 51. Inoltre, sono stati arruolati nella coorte OLE anche 30 pazienti non trattati in precedenza con givinostat. In totale, sono stati arruolati 207 pazienti di sesso maschile e hanno ricevuto givinostat con un regime di dosaggio basato sul peso che variava da 9,4 mg due volte al giorno a 62 mg due volte al giorno. Tutti i pazienti erano in trattamento con una dose stabile di corticosteroidi prima dell'arruolamento e hanno continuato il trattamento con corticosteroidi per tutta la durata dello studio.

Il rapporto beneficio/rischio di givinostat in assenza di trattamento concomitante con corticosteroidi in pazienti con DMD non è stato stabilito.

Il rapporto beneficio/rischio di givinostat in pazienti non deambulanti non è stato stabilito.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Duvyzat in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la DMD.

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Givinostat è ben assorbito dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche medie aumentano in modo proporzionale alla dose, e le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte circa 2-3 ore dopo la somministrazione. Un pasto standard ad alto contenuto di grassi ha portato a un aumento dell'esposizione (circa il 30% di aumento nell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo [AUC] e circa il 20% di aumento nella concentrazione plasmatica massima [C_{max}]) e un ritardo nel tempo alla concentrazione massima (T_{max}) da 2 a 3 ore. Le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni sia dopo un dosaggio una volta al giorno che due volte al giorno. È stato osservato un moderato accumulo inferiore a 2 volte dopo la somministrazione due volte al giorno.

Un'analisi farmacocinetica su base fisiologica, compresi dati su volontari sani, ha previsto una biodisponibilità orale nell'uomo $\geq 50\%$ dopo singola somministrazione orale nell'intervallo di dose di 44,3-177,2 mg.

Distribuzione

Givinostat è legato per circa il 96% alle proteine plasmatiche umane ed è leggermente suddiviso nei globuli rossi (rapporto sangue/plasma = 1,3).

Biotrasformazione

Studi *in vitro* con preparazioni enzimatiche umane insieme a studi sul metabolismo animale *in vitro* e *in vivo*, hanno dimostrato che givinostat è ampiamente metabolizzato e forma vari metaboliti. CYP450 e UGT non sono coinvolti nelle reazioni metaboliche principali. Gli enzimi che formano i metaboliti primari sono stati solo parzialmente identificati. Nell'uomo e nelle specie animali sono stati caratterizzati quattro metaboliti principali, che sono inattivi, sebbene con differenze quantitative.

Eliminazione

Nel plasma, givinostat mostra un profilo di eliminazione bifasico con una fase di eliminazione terminale apparente media (emivita) di circa 6 ore. L'eliminazione di givinostat è verosimilmente dipendente dal metabolismo seguito da escrezione renale e biliare. L'escrezione urinaria di givinostat e dei principali metaboliti è stata valutata in volontari sani dopo dosi singole e ripetute di givinostat. La percentuale di givinostat non modificato recuperato nelle urine era molto bassa sia dopo somministrazione singola che ripetuta due volte al giorno (< 3% della dose).

Linearità/non linearità

La farmacocinetica di givinostat è lineare, poiché la AUC_{∞} ottenuta dopo somministrazione singola è comparabile a quella con somministrazione ripetuta una volta al giorno, con un possibile accumulo minimo apparente del principio attivo nel tempo (intervallo di rapporti di accumulo rilevati pari a 1,0-1,7).

La linearità è stata testata dopo somministrazione singola di dosi da 44,3 a 354,4 mg e somministrazione multipla di dosi da 44,3 a 177,2 mg.

Peso

In base alle analisi di popolazione PK, è stato osservato che il peso influenza in modo significativo la clearance di givinostat.

L'effetto è non lineare, cioè l'effetto è maggiore per pesi minori e minore per pesi pari o superiori a 30 kg. Pertanto si raccomanda una dose basata sul peso.

Caratteristiche in gruppi specifici

Le analisi della popolazione PK mostrano che l'età o la somministrazione insieme a corticosteroidi non ha effetti sulla farmacocinetica di givinostat.

La farmacocinetica di givinostat è stata valutata in pazienti pediatrici di sesso maschile con DMD con età pari o superiore a 6 anni.

Compromissione epatica

Givinostat non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Deve essere esercitata cautela nella somministrazione e monitoraggio del medicinale in questi pazienti.

Compromissione renale

Givinostat non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Tuttavia non si prevede che la compromissione renale influenzi l'esposizione di givinostat poiché l'escrezione renale non è una via di eliminazione significativa di givinostat.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi orali ripetute nei ratti e nelle scimmie con givinostat, è stata osservata una diminuzione dose dipendente nella conta dei globuli bianchi con relativa atrofia degli organi linfoidi (timo, linfonodi e milza), nella conta dei globuli rossi e delle piastrine e nella cellularità midollare. È stato inoltre osservato un aumento degli enzimi epatici. Nelle scimmie, è stata inoltre indotta iperplasia del dotto biliare. Queste tossicità erano generalmente reversibili all'interruzione del farmaco, ma si sono sviluppate a esposizioni di givinostat più basse negli animali rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD).

Genotossicità e cancerogenicità

Givinostat era positivo per mutazioni *frameshift* ad alte dosi *in vitro* in batteri (test di Ames), negativo nelle cellule di mammifero (TK+/- nelle cellule di linfoma di topo) e negativo *in vivo* in ratti BigBlue transgenici e nel locus Pig-a.

In conclusione givinostat non presenta un potenziale genotossico pertinente *in vivo*.

Non sono al momento disponibili dati provenienti da studi di cancerogenicità con givinostat.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Givinostat ha causato diminuzioni dose-dipendenti nelle dimensioni e peso degli organi accessori maschili, già alla dose più bassa. Animali trattati con dose media e alta hanno mostrato un aumento dell'intervallo pre-coito e una quantità inferiore di tappi copulatori, probabilmente a causa di un disturbo nella formazione dell'eiaculato. Tuttavia, i parametri dello sperma e il numero di femmine in gravidanza non sono stati influenzati.

Ad alte dosi sono stati osservati effetti avversi materni negli studi di tossicità embrio-fetale e di sviluppo pre- e postnatale. Gli effetti sulla gestazione, sviluppo embrio-fetale e parametri della figliata sono stati considerati secondari alla tossicità materna. Tuttavia, gli effetti sullo sviluppo embrio-fetale e i parametri della figliata erano già stati osservati a livelli di dose medi nello studio di sviluppo embrio-fetale del ratto e nel coniglio, così come nel gruppo di dose basso dello studio sullo sviluppo pre-/postnatale. Non c'era alcun effetto avverso sul comportamento della prole, crescita neurologica, maturazione sessuale e funzione riproduttiva.

Complessivamente, gli effetti sulla tossicità riproduttiva erano stati osservati a esposizioni più basse di givinostat negli animali rispetto a quelle raggiunte alla MRHD, a eccezione dello studio sullo sviluppo embrio-fetale nei conigli con un margine di sicurezza di circa 10 verso l'esposizione umana alla MRHD.

Tossicità giovanile

Nei ratti alcuni effetti erano osservati sui parametri ematologici e organi linfoidi ai livelli di dose alti, e questi erano completamente o parzialmente reversibili. Questi effetti erano osservati alle esposizioni più basse di givinostat negli animali rispetto a quelle raggiunte alla MRHD. Non sono stati osservati effetti correlati al trattamento sulla crescita dell'animale, maturazione sessuale, prestazioni riproduttive e nello sviluppo neurocomportamentale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20 (E432)

Glicerolo (E422)

Gomma adragante (E413)

Sodio benzoato (E211)

Aroma di pesca: aromi naturali, sostanze aromatizzanti, propilenglicole (E1520)

Aroma di panna: aromi naturali, sostanze aromatizzanti, propilenglicole (E1520)

Saccarina sodica (E954)

Sorbitolo liquido (E420)

Acido tartarico (E334)

Sodio idrossido (E524)

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura: 60 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone ambrato in polietilene tereftalato contenente 140 mL di sospensione orale, chiuso con un tappo in polietilene ad alta densità a prova di bambino, con un adattatore per siringa in polietilene a bassa densità.

Ogni confezione contiene un flacone e una siringa orale graduata da 5 mL.

La siringa da 5 mL è graduata da 1 a 5 mL con incrementi di 0,5 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1930/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 giugno 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

o

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2007 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RPM)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RPM approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RPM.

Il RPM aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di givinostat nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne in pazienti di età pari o superiore a 6 anni deambulanti e in trattamento concomitante con corticosteroidi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne deambulanti, secondo un protocollo concordato e presentarne i risultati.	31 luglio 2033
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di givinostat nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne in pazienti di età pari o superiore a 6 anni deambulanti e in trattamento concomitante con corticosteroidi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio non interventistico, basato sui dati derivanti da centri e/o da registri di pazienti, secondo un protocollo concordato e presentarne i risultati finali.	Rapporto finale: dicembre 2037

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duvyzat 8,86 mg/mL sospensione orale
givinostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun mL contiene 8,86 mg di givinostat (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio benzoato (E211) e sorbitolo (E420). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale
Flacone da 140 mL con una siringa dosatrice graduata da 5 mL.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Agitare, capovolgendo il flacone su e giù circa 40 volte, per almeno 30 secondi fino a quando il liquido è omogeneo.



Inquadrare qui per il foglio illustrativo o visitare il sito www.duvyzat.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo l'apertura usare entro 60 giorni

Data della prima apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1930/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Duvyzat

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duvyzat 8,86 mg/mL sospensione orale
givinostat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun mL contiene 8,86 mg di givinostat (come cloridrato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio benzoato (E211), e sorbitolo (E420)
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione orale
140 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo l'apertura usare entro 60 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1930/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Duvyzat 8,86 mg/mL sospensione orale givinostat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Duvyzat e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Duvyzat
3. Come prendere Duvyzat
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Duvyzat
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Duvyzat e a cosa serve

Duvyzat contiene il principio attivo givinostat.

Viene usato per trattare la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti di età pari e superiore a 6 anni, che sono in grado di camminare e che sono in trattamento con steroidi.

La DMD è provocata da mutazioni nel gene DMD. Questi cambiamenti nel gene compromettono la funzione delle cellule muscolari e portano alla progressiva degradazione del muscolo. Bloccando l'attività degli enzimi HDAC nelle cellule muscolari, Duvyzat previene la degradazione del muscolo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Duvyzat

Non prenda Duvyzat

- se lei (o suo figlio) è allergico a givinostat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Duvyzat.

Duvyzat abbassa il numero di cellule nel sangue, in particolare il numero di piastrine che sono responsabili per la coagulazione del sangue (una condizione chiamata trombocitopenia).

Il medico controllerà i suoi livelli di piastrine nel sangue prima del trattamento e regolarmente durante l'intero corso del trattamento con Duvyzat.

Il medico può ridurre la dose per aumentare la conta delle piastrine o interrompere il trattamento con Duvyzat se la trombocitopenia continua.

Informi il medico se nota un sanguinamento inaspettato.

Duvyzat può essere associato a un aumento dei livelli di grassi (trigliceridi) nel sangue.

Il medico eseguirà degli esami del sangue prima dell'inizio del trattamento con Duvyzat e regolarmente durante il trattamento per controllare i livelli di trigliceridi.

La dose di givinostat può essere ridotta in caso di aumento persistente dei livelli di grassi (trigliceridi) nel sangue.

Il medico può interrompere il trattamento se i livelli di grassi nel sangue (trigliceridi) non diminuiscono nonostante le misure dietetiche e le riduzioni della dose.

Può manifestare diarrea e vomito mentre assume Duvyzat.

Il medico può modificare la dose di Duvyzat in base alla gravità della diarrea o interrompere il trattamento se la diarrea e il vomito non migliorano.

Il medico può prendere in considerazione l'uso di medicinali per il trattamento di vomito, diarrea e per evitare l'eccessiva perdita di liquidi.

Alte dosi di Duvyzat (5 volte maggiori della dose raccomandata) possono causare battito cardiaco irregolare. Il medico deciderà se lei può usare Duvyzat quando c'è un aumento del rischio di battito cardiaco anormale, livelli anormali di minerali nell'organismo o uso concomitante di altri medicinali. Il medico può controllare la sua funzione cardiaca quando inizia Duvyzat se ha un problema cardiaco di base o se usa medicinali che possono causare battito cardiaco irregolare.

Il medico può prendere in considerazione di interrompere il trattamento con Duvyzat se viene rilevato che il suo battito cardiaco è irregolare.

Informi il medico, che potrebbe interrompere la terapia con Duvyzat, se insorge una delle condizioni precedenti.

Altri medicinali e Duvyzat

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Duvyzat può aumentare il rischio di effetti indesiderati di altri medicinali aumentando la quantità di questi medicinali nel sangue. Alcuni di questi medicinali comprendono:

- carbamazepina, fenitoina (medicinali usati per il trattamento dell'epilessia),
- amitriptilina (un medicinale usato per il trattamento dell'umore depresso e depressione),
- digossina (un medicinale usato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e del ritmo cardiaco anormale),
- metformina (un medicinale usato per controllare il diabete di tipo II),
- amiloride (un medicinale usato per il trattamento della pressione alta),
- antagonisti del recettore di tipo 2 dell'istamina (medicinali usati per il trattamento delle ulcere duodenali e gastriche e il comune bruciore di stomaco).

Si raccomanda cautela quando Duvyzat è somministrato con medicinali noti per causare un battito cardiaco anormale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Se intraprende una gravidanza mentre sta assumendo Duvyzat, contatti immediatamente il medico. L'uso di Duvyzat deve essere evitato durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può provocare capogiri o stanchezza. Se avverte un capogiro o si sente stanco non guidi o utilizzi macchinari.

Duvyzat contiene sorbitolo, sodio benzoato e sodio.

Sorbitolo:

Questo medicinale contiene 400 mg di sorbitolo per mL.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il bambino) prenda questo medicinale.

Sodio benzoato:

Questo medicinale contiene 4,4 mg di sodio benzoato per mL.

Sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati fino a 4 settimane di età.

Sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Duvyzat

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Duvyzat deve essere preso per bocca, usando una siringa. Deve essere preso due volte al giorno. La dose raccomandata di Duvyzat dipende dal peso, come mostrato nella Tabella 1.

Tabella 1 - Dose raccomandata

Peso (kg)	Volume di sospensione orale di Duvyzat da prendere due volte al giorno
≥ 15 e < 20	2,5 mL
≥ 20 e < 40	3,5 mL
≥ 40 e < 60	5,0 mL
≥ 60	6,0 mL

Se la sua dose prescritta è maggiore di 5 mL per dose, può usare la stessa siringa orale più di una volta.

La sua dose potrebbe dover essere ridotta (vedere Tabella 2) dal medico se compaiono determinati sintomi (vedere "Avvertenze e precauzioni"):

- diminuzione della conta piastrinica;
- diarrea moderata o grave (più di 4 evacuazioni al giorno);
- aumento dei livelli di grassi nel sangue.

Tabella 2 - Prima riduzione della dose

Peso (kg)	Volume di sospensione orale di Duvyzat da prendere due volte al giorno
≥ 15 e < 20	2,0 mL
≥ 20 e < 40	2,5 mL
≥ 40 e < 60	3,5 mL
≥ 60	4,5 mL

Se le anomalie precedenti non migliorano, il medico può ulteriormente ridurre la dose (vedere Tabella 3).

Tabella 3 - Seconda riduzione della dose

Peso (kg)	Volume di sospensione orale di Duvyzat da prendere due volte al giorno
≥ 15 e < 20	1,5 mL
≥ 20 e < 40	2,0 mL
≥ 40 e < 60	3,0 mL
≥ 60	4,0 mL

Se queste anomalie continuano a persistere o se manifesta un battito cardiaco irregolare, il medico può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con Duvyzat.

Modo di somministrazione

Duvyzat è per uso orale.

La sospensione orale deve essere agitata manualmente circa 40 volte per almeno 30 secondi capovolgendo su e giù il flacone in modo continuo fino a quando la sospensione orale è miscelata bene ed ha un aspetto omogeneo.

La sospensione viene dosata usando la siringa orale graduata.

Informazioni importanti sul dosaggio di Duvyzat:

Chieda al medico o al farmacista di mostrarle come misurare la dose prescritta.

- Prenda Duvyzat come prescritto dal medico (vedere Tabelle 1, 2, 3);
- La dose raccomandata di Duvyzat viene assunta per bocca 2 volte al giorno;
- Prenda Duvyzat così com'è (non deve essere diluito in/con acqua o altri liquidi);
- Prenda Duvyzat con del cibo per ridurre il gusto amaro di givinostat;
- Prenda sempre Duvyzat usando la siringa orale (5 mL) fornita con il medicinale.

Solo per il primo utilizzo del flacone: rimuovere il flacone di Duvyzat e la siringa orale da 5 mL dalla scatola (vedere Figura A).



Figura A

Passaggio 1. Assicurarsi che il flacone sia chiuso correttamente e agitare il flacone circa 40 volte **per almeno 30 secondi** capovolgendolo su e giù in modo continuo (vedere Figura B). Interrompere quando la sospensione orale di Duvyzat è ben miscelata ed ha un aspetto omogeneo.

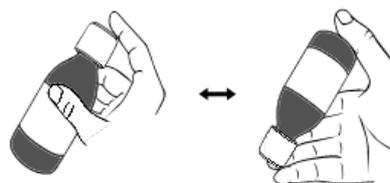


Figura B

Passaggio 2. Aprire il flacone premendo il tappo e girandolo a sinistra (in senso antiorario) (vedere Figura C). Non gettare il tappo del flacone.

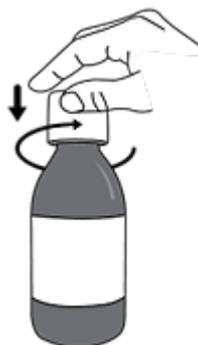


Figura C

Passaggio 3.

Solo per il primo utilizzo: prendere la siringa orale fornita per l'uso e inserire in modo deciso la punta della siringa nell'apertura dell'adattatore del flacone (vedere Figura D).

Per tutti gli altri utilizzi: prendere la siringa orale fornita per l'uso, spingere lo stantuffo fino in fondo (per rimuovere l'aria) e inserire in modo deciso la punta della siringa nell'apertura dell'adattatore del flacone (vedere Figura D).

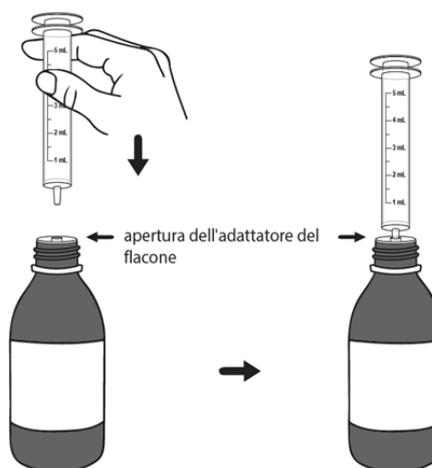


Figura D

Passaggio 4. Tenendo la siringa orale ferma in posizione, capovolgere il flacone. Spingere lo stantuffo lentamente in fuori per aspirare una piccola quantità di sospensione. Quindi spingere in avanti lo stantuffo fino in fondo per rimuovere tutte le eventuali bolle d'aria (vedere Figura E).

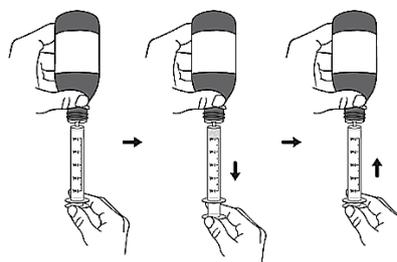


Figura E

Passaggio 5. Spingere lentamente lo stantuffo in fuori fino a quando l'estremità inferiore dello stantuffo si trova in corrispondenza della misurazione sulla siringa orale che corrisponde alla dose prescritta di Duvyzat (vedere Figura F).

Se la sua dose prescritta è maggiore di 5 mL, dovrà usare la stessa siringa orale più di una volta.



Figura F

Passaggio 6. Tenendo lo stantuffo nella stessa posizione, girare il flacone in posizione verticale e appoggiarlo delicatamente su una superficie piatta. Rimuovere la siringa orale ruotando **delicatamente** o tirandola fuori dall'apertura dell'adattatore del flacone. **Non** tenere la siringa orale dallo stantuffo, poiché questo potrebbe fuoriuscire (vedere Figura G).

Prendere o somministrare Duvyzat immediatamente dopo averlo aspirato nella siringa orale. **Non conservare** la siringa orale riempita.

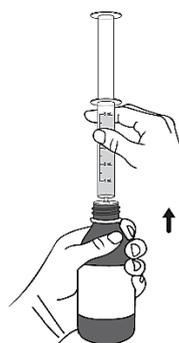


Figura G

Passaggio 7. Controllare che il volume (mL) prescritto di Duvyzat sia stato aspirato nella siringa orale (vedere Figura H).

La figura H mostra un esempio di una dose da 5 mL. La sua dose potrebbe essere un volume diverso.

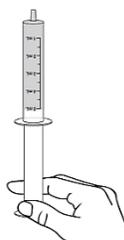


Figura H

Passaggio 8. Il bambino o l'adulto deve sedere in posizione eretta per prendere una dose di Duvyzat. Appoggiare la punta della siringa orale all'interno della guancia. Lentamente premere lo stantuffo fino in fondo, fino a quando non è rimasto più alcun medicinale nella siringa orale.

Se la dose prescritta è maggiore di 5 mL, ripetere dal Passaggio 3 fino al Passaggio 8 per somministrare la parte rimanente della dose.

<p>Passaggio 9. Dopo l'uso rimettere il tappo sul flacone e girarlo verso destra (in senso orario) per chiudere il flacone (vedere Figura I).</p>	 <p style="text-align: center;">Figura I</p>
<p>Passaggio 10. Lavare la siringa orale in acqua e lasciare asciugare.</p> <p>Conservare la siringa orale in un luogo pulito e asciutto.</p>	

Se prende più Duvyzat di quanto deve

Contatti il medico o un ospedale se prendere più Duvyzat della dose prescritta.

Il medico deciderà che cure devono essere fornite. Queste possono comprendere il controllo della sua funzionalità cardiaca.

Se dimentica di prendere Duvyzat

È importante prendere la dose corretta.

Se dimentica una dose, prenda la dose successiva quando è prevista.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Duvyzat

Non interrompa il trattamento con Duvyzat senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo aver preso Duvyzat può avere uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di una persona su 10):

- mal di pancia (dolore addominale)
- diminuzione della conta delle piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- diarrea
- elevati livelli di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia)
- febbre (piressia)
- vomito

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10):

- ansia
- costipazione
- diminuzione dell'appetito
- capogiro
- arrossamento della cute (eritema)
- stanchezza (affaticamento)
- diarrea e vomito (gastroenterite)
- raccolta di sangue sotto la pelle (ematoma)

- aumento dei livelli dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) nel sangue
- dolore articolare (artralgia)
- dolore muscolare (mialgia)
- debolezza muscolare
- eruzione cutanea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agencia Italiana del Farmaco all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Duvyzat

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Dopo l'apertura usare entro 60 giorni.

Getti l'eventuale sospensione orale di Duvyzat non utilizzata rimanente dopo 60 giorni dalla prima apertura del contenitore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Duvyzat

Il principio attivo è givinostat.

Ciascun mL di sospensione orale contiene 8,86 mg di givinostat (come cloridrato monoidrato).

Gli altri componenti sono: polisorbato 20 (E432), glicerolo (E422), gomma adragante (E413), sodio benzoato (E211), aroma di pesca (aromi naturali, sostanze aromatizzanti, propilenglicole E1520), aroma di panna (aromi naturali, sostanze aromatizzanti, propilenglicole E1520), saccarina sodica (E954), sorbitolo liquido (E420), acido tartarico (E334), sodio idrossido (E524), acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Duvyzat e contenuto della confezione

Duvyzat è una sospensione orale di colore bianco-biancastro o leggermente rosa.

Confezione da un flacone da 140 mL.

Il flacone è confezionato con una siringa graduata da 5 mL. La siringa orale è graduata da 1 a 5 mL con incrementi di 0,5 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Produttore

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)
Spagna

o

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

Inquadrare il codice con un dispositivo mobile per ottenere il foglio illustrativo in lingue diverse.



Oppure visitare l'indirizzo URL <https://www.duvyzat.eu>

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI E ALLA PRESENTATE
DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).

- **Similarità**

Il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che Duvyzat non sia simile ai medicinali orfani già autorizzati ai sensi dell'articolo 3 del Regolamento 847/2000/CE, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).