

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duvyzat 8,86 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra 8,86 mg givinostato (*givinostatum*) (hidrochlorido monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 4,4 mg natrio benzoato (E211).

Kiekviename ml yra 400 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija.

Baltos arba beveik baltos, arba šviesiai rausvos spalvos, homogeniška suspensija (kai sumaišyta).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Duvyzat skirtas Diušeno (*Duchenne*) raumenų distrofijai (DRD) gydyti 6 metų ir vyresniems vaikstantiems pacientams, kurie kartu gydomi kortikosteroidais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą givinostatu turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant Diušeno raumenų distrofiją sergančius pacientus.

Dozavimas

Prieš pradėdant vartoti givinostatą, reikia nustatyti ir įvertinti pradinį trombocitų skaičių ir trigliceridų koncentracijas. Gydymo givinostatu negalima pradėti pacientams, kurių trombocitų skaičius yra mažesnis kaip $150 \times 10^9/l$. Gydymo metu trombocitų skaičių ir trigliceridų koncentracijas reikia stebėti kaip rekomenduojama, siekiant nustatyti, ar reikia keisti dozę (žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktus dozės koregavimo nurodymus).

Be to, pacientams, sergantiems širdies ligomis arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, sukeliančių QT intervalo pailgėjimą, pradėdant gydymą givinostatu, vartojant jį kartu su kitais vaistiniais preparatais ir esant klinikinėms indikacijoms, reikia atlikti EKG (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama givinostato dozė priklauso nuo kūno svorio ir turi būti vartojama per burną du kartus per parą (žr. 1 lentelę).

1 lentelė – rekomenduojama dozė

Svoris ^(a)	Dozė	Geriamosios suspensijos tūris
Nuo 15 kg iki mažiau nei 20 kg	22,2 mg du kartus per parą	2,5 ml du kartus per parą
Nuo 20 kg iki mažiau nei 40 kg	31 mg du kartus per parą	3,5 ml du kartus per parą
Nuo 40 kg iki mažiau nei 60 kg	44,3 mg du kartus per parą	5 ml du kartus per parą
60 kg arba daugiau	53,2 mg du kartus per parą	6 ml du kartus per parą

^(a) Remiantis faktiniu kūno svoriu

Sprendimą, ar tęsti gydymą pacientams, kurie nebegali vaikščioti gydytojas turi priimti savo nuožiūra, atsižvelgdamas į bendrą naudos ir rizikos vertinimą.

Dozės koregavimas dėl trombocitopenijos, viduriavimo ar hipertrigliceridemijos

Pacientui reikia mažinti dozę (žr. 2 lentelę), kai:

- trombocitų skaičius yra $< 150 \times 10^9/l$, tai patvirtinus atliekant du vertinimus, tarp kurių yra savaitės pertrauka arba
- yra vidutinio sunkumo ar sunkus viduriavimas (daugiau kaip 4 tuštinimaisi per parą), arba
- trigliceridų koncentracija nevalgius yra $> 300 \text{ mg/dl}$, tai patvirtinus atliekant du vertinimus, tarp kurių yra savaitės pertrauka.

Atsižvelgiant į šių nepageidaujamų reakcijų sunkumą, prieš koreguojant dozę reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.

2 lentelė – dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Svoris ^(a)	Pirmasis dozės keitimas ^(b)		Antrasis dozės keitimas ^(c)	
	Dozė	Geriamosios suspensijos tūris	Dozė	Geriamosios suspensijos tūris
Nuo 15 kg iki mažiau nei 20 kg	17,7 mg du kartus per parą	2 ml du kartus per parą	13,3 mg du kartus per parą	1,5 ml du kartus per parą
Nuo 20 kg iki mažiau nei 40 kg	22,2 mg du kartus per parą	2,5 ml du kartus per parą	17,7 mg du kartus per parą	2 ml du kartus per parą
Nuo 40 kg iki mažiau nei 60 kg	31 mg du kartus per parą	3,5 ml du kartus per parą	26,6 mg du kartus per parą	3 ml du kartus per parą
60 kg arba daugiau	39,9 mg du kartus per parą	4,5 ml du kartus per parą	35,4 mg du kartus per parą	4 ml du kartus per parą

^(a) Remiantis faktiniu kūno svoriu

^(b) Jei nepageidaujamos reakcijos išlieka ir po pirmojo dozės koregavimo, pereiti prie antrojo dozės koregavimo.

^(c) Jei nepageidaujama (-os) reakcija (-os) išlieka ir po antrojo dozės koregavimo, Duvyzat vartojimą reikia nutraukti.

Praleidus dozę, pacientams negalima vartoti dvigubos ar papildomos dozės.

Vaikų populiacija

Duvyzat veiksmingumas ir saugumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą suspensiją reikia mažiausiai 30 sekundžių kratyti pasukant buteliuką 180° kampu maždaug 40 kartų ir vizualiai patikrinti suspensijos homogeniškumą.

Netinkamai sukratus gali būti skiriama per didelė arba per maža dozė.

Duvyzat reikia vartoti tokios formos, koks yra (t. y. jo negalima skiesti vandeniu ar kitais skysčiais).

Suspensiją reikia vartoti naudojant pateiktą graduotą geriamąjį švirkštą, kad būtų pamatuotas tinkamas suspensijos tūris, atitinkantis pacientui paskirtą dozę.

Duvyzat reikia vartoti suvalgius maisto, kad būtų sušvelnintas kartus givinostato skonis.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologinis poveikis

Givinostatas yra susijęs su nuo dozės priklausančia trombocitopenija ir kitais mielosupresijos požymiais, įskaitant sumažėjusią hemoglobino koncentraciją ir neutropeniją.

Šis poveikis labiausiai turi įtakos trombocitų skaičiui (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydymą givinostatu, reikia atlikti pilną kraujo tyrimą. Gydymo givinostatu metu trombocitų skaičių reikia atidžiai stebėti, t. y. pirmuosius 2 gydymo mėnesius – kas 2 savaites, 3 mėnesį, o vėliau – kas 3 mėnesius.

Jei trombocitopenija išlieka, givinostato dozę reikia koreguoti. Jei laboratorinių rodiklių pokyčiai vis dar išlieka, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių dozė padidinta dėl padidėjusio kūno svorio, trombocitų skaičių reikia atidžiai stebėti kas 2 savaites pirmuosius 2 mėnesius po dozės padidinimo.

Padidėjusi trigliceridų koncentracija

Givinostatas siejamas su trigliceridų koncentracijos padidėjimu kraujo serume.

Trigliceridų koncentraciją reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą givinostatu.

Trigliceridų koncentraciją reikia tirti bent trečią mėnesį, šeštą mėnesį, o vėliau kas 6 mėnesius.

Pacientams, sergantiems DRD, kuriems nuolat didėja trigliceridų koncentracija nevalgius

(> 300 mg/dl), givinostato dozę reikia koreguoti, kaip nurodyta 4.2 skyriuje.

Gydymą givinostatu reikia nutraukti, jei trigliceridų koncentracija išlieka padidėjusi, nepaisant tinkamos dietos ir dozės koregavimo (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Viduriavimas ir vėmimas buvo labai dažnos vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikiniuose givinostato tyrimuose sergant DRD (žr. 4.8 skyrių).

Viduriavimas ir vėmimas paprastai pasireiškia per pirmąsias kelias savaites nuo gydymo givinostatu pradžios.

Gydymo givinostatu metu gali būti svarstoma galimybė vartoti vaistinių preparatų nuo vėmimo ar viduriavimo.

Kad būtų išvengta dehidratacijos, pagal poreikį reikia vartoti skysčių ir elektrolitų pakeičiamąją terapiją.

Vidutinio sunkumo ar sunkaus viduriavimo (daugiau kaip 4 tuštinimaisi per parą) atveju givinostato dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Jei laboratorinių rodiklių pokyčiai vis dar išlieka, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

QTc intervalo pailgėjimas

Givinostatas gali sukelti QTc intervalo pailgėjimą, jei dozės yra 5 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę.

Givinostatą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra padidėjusi skilvelinių aritmijų (įskaitant *torsades de pointes*) rizika, pacientams, sergantiems įgimtu ilgo QT intervalo sindromu, vainikinių arterijų liga, elektrolitų sutrikimais arba kartu vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, sukelia QT intervalo pailgėjimą. Šiems pacientams pradedant gydymą Duvyzat, vartojant jo kartu su kitais vaistiniais preparatais ir esant klinikinėms indikacijoms, reikia atlikti EKG.

Pacientams, kuriems yra hipokalemija, ją reikia koreguoti prieš pradedant vartoti givinostatą ir stebėti dehidratacijos dėl viduriavimo atvejus.

Duvyzat vartojimą reikia nutraukti, jeigu QTc intervalas yra > 500 ms arba pokytis, palyginti su pradiniu įvertinimu, yra > 60 ms.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Kiekviename šio vaistinio preparato ml yra 400 mg sorbitolio, tai atitinka 40 mg/kg.

Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį.

Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Kiekviename šio vaistinio preparato ml yra 4,4 mg natrio benzoato, tai atitinka 0,44 mg/kg.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Duvyzat kartu su vaistiniais preparatais, ilginančiais QT intervalą ir galinčiais sukelti *torsades de pointes*, pvz., anestetikais (pvz., sevofluranu, propofoliu), III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais (pvz. amjodaronu, sotaloliu), antiemetikais (ondansetronu), antibiotikais (azitromicinu, klaritromicinu, ciprofloksacinu), priešgrybeliniais vaistais (flukonazolu), antipsichoziniais vaistiniais preparatais (aripirazolu, risperidonu) ir antihistamininiais vaistiniais preparatais (pvz., famotidinu) reikia vartoti atsargiai. Šis sąrašas yra orientacinis ir nėra baigtinis.

Duvyzat vartojimo kartu su antitromboziniais vaistiniais preparatais poveikis trombocitų skaičiui nežinomas.

Duvyzat reikia atsargiai vartoti pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, didina trigliceridų koncentraciją, nes gali padidėti hipertrigliceridemijos rizika.

Givinostato poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Silpnas CYP3A4 slopinimas, daugiausia žarnyne, buvo nustatytas atlikus vaistinių preparatų sąveikos (VPS) tyrimą su žmonėmis. Reikia būti atsargiems, kai givinostatas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių mažas terapinis indeksas.

Negalima atmesti žarnyno nešiklio baltymo P-gp slopinimo galimybių. Vaistinių preparatų, kurie yra P-gp nešiklio substratai ir kurių gydomųjų dozių diapazonas yra mažas, su givinostatu reikia vartoti atsargiai.

In vitro ir klinikinių givinostato tyrimų metu, nustatant kreatinino koncentraciją nustatytas silpnas inkstų absorbcijos nešiklio OCT2 slopinimas. Vaistinius preparatus, kurie yra OCT2 nešiklio substratas ir kurių terapinis indeksas yra mažas, su givinostatu reikia vartoti atsargiai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie givinostato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo sumetimais rekomenduojama vengti vartoti givinostato nėštumo metu.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar givinostato ar metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Givinostatas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Žmonių tyrimų duomenų apie givinostato poveikį vaisingumui nėra. Givinostatas parodė neigiamą poveikį žiurkių patinėlių pridėtinėms lytinėms liaukoms, tačiau gyvūnų vaisingumui įtakos neturėjo (žr. 5.3 skyrių). Šio radinio reikšmė žmonėms nėra žinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Givinostatas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Vartojant givinostato gali pasireikšti svaigulys ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Duvyzat saugumo duomenys pagrįsti III fazės, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo, 18 mėnesių trukmės tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 179 vaikstantys 6 metų ir vyresni DRD sergantys pacientai, kartu gydomi steroidais, iš kurių 118 vartojo givinostato iki 62 mg du kartus per parą, o 61 – placebo (EPIDYS tyrimas).

Dažniausi placebo kontroliuojamame tyrime pasireiškę reiškiniai (remiantis apibendrintais terminais, kai taikytina) buvo viduriavimas (38,1 %), pilvo skausmas (33,9 %), trombocitopenija (32,2 %), vėmimas (28,8 %) ir hipertrigliceridemija (22,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (žr. 3 lentelę). Lentelėje pateikiami nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos EPIDYS tyrime daugiau nei 2 % dažniau pranešta givinostatu gydomiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė – vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta daugiau kaip 2 % dažniau givinostatu gydytiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais placebo kontroliuojamame EPIDYS tyrime

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos		Gastroenteritas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ^(a)	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipertrigliceridemija ^(b)	Apetito sumažėjimas
Psichikos sutrikimai		Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai		Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai		Hematoma
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^(c) , vėmimas, pilvo skausmas ^(d)	Vidurių užkietėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Eritema, bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija, artralgija, raumenų silpnumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Nuovargis
Tyrimai		Skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumo padidėjimas kraujyje ^(e)

(a) Trombocitopenija apima sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją;

(b) Hipertrigliceridemija apima hipertrigliceridemiją ir padidėjusią trigliceridų koncentraciją kraujyje;

(c) Viduriavimas apima viduriavimą ir minkštas išmatas;

(d) Pilvo skausmas apima pilvo skausmą ir pilvo viršutinės srities skausmą;

(e) Padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje apima skydliaukės funkcijos tyrimo rezultatų pokyčius ir padidėjusį skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumą kraujyje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hematologiniai pokyčiai

Nustatyta, kad givinostatas mažina trombocitų skaičių, o didžiausias sumažėjimas pastebėtas maždaug po 88 dienų, trombocitų skaičius išliko mažas viso gydymo metu. Su trombocitopenija susijusių sunkių kraujavimo reiškinių nebuvo. Sumažinus givinostato dozę, trombocitų skaičius vėl tapo normalus maždaug per 3-4 savaites.

Trombocitopenija pasireiškė 32,2 % Duvyzat gydytų pacientų ir nė vienam pacientui, vartojusiam placebo. Iš šių reakcijų 86,8 % buvo praneštos kaip lengvos, o 13,2 % – kaip vidutinio sunkumo. Dėl mažo trombocitų skaičiaus 28 % pacientų teko mažinti givinostato dozę. Pacientai, kurių trombocitų skaičius pradinio įvertinimo metu buvo mažesnis už apatinę normos ribą, į tyrimus nebuvo įtraukti.

Givinostatu gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, taip pat buvo nustatyta sumažėjusi hemoglobino koncentracija ir sumažėjęs neutrofilų skaičius.

Trigliceridų pokyčiai

Nustatyta, kad givinostatas didina trigliceridų koncentraciją, o didžiausias padidėjimas pastebėtas maždaug po 221 dienos. Nutraukus givinostato dozės vartojimą, trigliceridų koncentracija grįžta į pradines vertes maždaug per 90 dienų.

Dėl didelės trigliceridų koncentracijos (t. y. > 300 mg/dl) gydymą nutraukė ir dozę pakeitė atitinkamai 2 % ir 8 % Duvyzat gydytų pacientų.

Hipertrigliceridemija pasireiškė 22,9 % Duvyzat gydytų pacientų. Iš šių reiškinių 70,4 % buvo lengvi, 25,9 % – vidutinio sunkumo ir vienas (3,7 %) – sunkus.

Virškinimo trakto sutrikimai

Givinostatu gydytiems pacientams pasireiškė virškinimo trakto sutrikimų, įskaitant viduriavimą, vėmimą ir pilvo skausmą.

Viduriavimas pasireiškė 38 % Duvyzat gydytų pacientų (pranešta apie 1 sunkų atvejį), palyginti su 18 % pacientų, vartojusių placebo. Viduriavimas paprastai pasireiškė per pirmąsias kelias savaites nuo gydymo Duvyzat pradžios.

Vėmimas pasireiškė 29 % Duvyzat gydytų pacientų (pranešta apie 2 sunkius atvejus), palyginti su 13 % pacientų, vartojusių placebo. Vėmimas paprastai pasireiškė per pirmuosius 2 gydymo mėnesius.

Pilvo skausmas pasireiškė 34 % Duvyzat gydytų pacientų, palyginti su 23 % pacientų, vartojusių placebo. Vienas pilvo skausmo atvejis buvo sunkus.

Kitų laboratorinių rodiklių pokyčių apibūdinimas

Nepageidaujamų reakcijų dėl hipotirozės ir (arba) skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) aktyvumo padidėjimo pasireiškė 5 % Duvyzat gydytų pacientų, palyginti su 2 % pacientų, vartojusių placebo.

Be to, ilgalaikio gydymo metu buvo (dažnai) pastebėta hipotirozės reiškinių.

Skydliaukę stimuliuojančio hormono aktyvumas kraujyje paprastai viršijo ne daugiau kaip 2 kartus viršutinę normos ribą, skydliaukės hormonų pokyčių nebuvo arba jie buvo nežymūs.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Įtarus perdozavimą, reikia suteikti palaikomąją medicininę pagalbą, įskaitant širdies veiklos stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai nuo raumenų ir skeleto sistemos sutrikimų, ATC kodas – M09AX14.

Veikimo mechanizmas

Givinostatas yra I ir II klasės histonų deacetilazės (HDAC) inhibitorius, moduliuojantis nekontroliuojamą HDAC aktyvumą distrofinėse raumenų skaidulose, kuris prisideda prie Diušeno raumenų distrofijos (DRD) patologijos.

Nustatyta, kad givinostato HDAC slopinimas mažina raumenų skaidulų pažeidimus, lėtinį raumenų uždegimą, fibrozę, riebalų kaupimąsi ir skatina mitochondrijų biogenezę.

Givinostato veikimo mechanizmas nepriklauso nuo ligą sukeliančios distrofino geno mutacijos.

Raumenų riebalų frakcija, įvertinta MR spektroskopijos metodu

Šlaunies šoniniuose plačiuosiuose (*vastus lateralis*) raumenyse (VLR) esančios riebalų frakcijos procentinė dalis EPIDYS tyrime buvo matuojama magnetinio rezonanso spektroskopijos metodu. Po 18 mėnesių pacientams, kurių VLR riebalų frakcija pradinio įvertinimo metu buvo nuo > 5 % iki ≤ 30 %, mažiausiųjų kvadratų metodu (angl. *least square, LS*) nustatytas VLR riebalų frakcijos padidėjimo vidurkis buvo 7,63 % Duvyzat gydomiems pacientams, palyginti su 10,56 % padidėjimu pacientams, vartojusiems placebo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Duvyzat saugumas ir veiksmingumas DRD sergantiems pacientams buvo įvertintas EPIDYS tyrime. EPIDYS buvo 18 mėnesių trukmės, 2:1 santykio atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 179 vaikstantys 6 metų ir vyresni DRD sergantys pacientai. Givinostatas arba placebo buvo skiriamas kartu su stabilia kortikosteroidų doze viso tyrimo metu. Pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes:

- A grupė (120 pacientų): tiriamieji, kurių *vastus lateralis* raumenų riebalų frakcija (angl. *VL MFF*) pradinio įvertinimo metu buvo $> 5\%$ ir $\leq 30\%$, kaip nustatyta magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS);
- B grupė (59 pacientai): tiriamieji, kurių VL MFF pradinio įvertinimo metu neviršijo minėto intervalo (kiti kriterijai buvo tokie patys).

Taikytas nuo kūno svorio priklausantis gydymo dozėmis režimas. Pradinė dozė buvo 17,7–62 mg geriamojo givinostato du kartus per parą, vėliau dozė sumažinta iki 11,8–41,4 mg du kartus per parą. Vėliau protokolą buvo iš dalies pakeistas, kad naujiems dalyviams pradinė dozė būtų sumažinta iki 11,8–41,4 mg du kartus per parą, leidžiant toliau mažinti dozę iki 9,4–33,1 mg du kartus per parą. Pirminė A grupės (iš anksto nustatytos pirminės analizės populiacijos) vertinamoji baigtis buvo laiko, per kurį reikia užlipti 4 laiptus (angl. *4 stairs climb*, 4SC), pokytis per 18 mėnesių.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta, givinostatas reikšmingai ($p = 0,035$) sumažino 4SC blogėjimą, palyginti su placebo, remiantis iš anksto nustatyta logaritminės skalės analize (4 lentelė). Analizuojant rezultatus ne pagal logaritminę skalę, givinostato grupėje vidutinis 4SC laikas pailgėjo 1,25 sekundės, palyginti su 3,03 sekundės placebo grupėje (žr. 4 lentelę). Todėl gydymo poveikis (pokytis, palyginti su pradiniu įvertinimu, givinostatas minus placebo) buvo -1,78 sekundės ($p = 0,037$).

4 lentelė – tyrimas EPIDYS: laikas (sekundėmis) iki 4SC, pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 18 mėnesių (A grupė)

Laikas iki 4SC	Givinostatas [§] (N = 81)	Placebas [§] (N = 39)
Logaritminės skalės analizė*		
Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinis vidurkis (<i>GLS</i>) (logaritminės skalės SP) (95 % PI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
<i>GLS</i> vidurkio santykis (givinostatas / placebo) (logaritminės skalės SP) (95 % PI) p vertė	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Ne logaritminės skalės analizė*		
<i>LS</i> vidurkis (95 % PI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
<i>LS</i> vidurkių skirtumas (givinostatas-placebas) (95 % PI) p vertė	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

*Buvo atlikta logaritminės skalės analizė, nes duomenys nebuvo normaliai pasiskirstę.

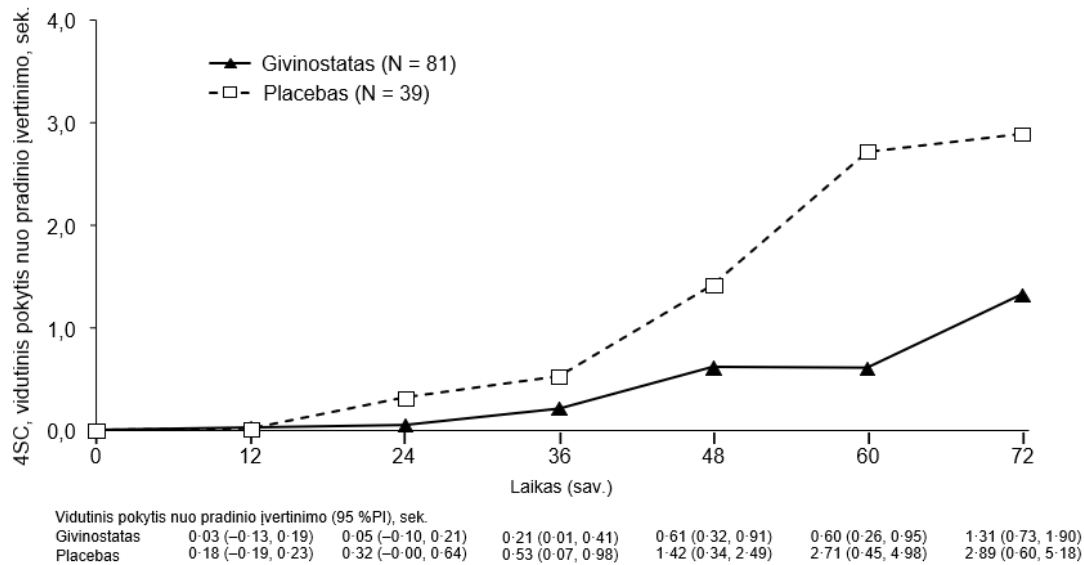
§ Givinostatas arba placebo buvo skiriamas kartu su stabilia kortikosteroidų doze viso tyrimo metu.

Pastaba. *LS* vidurkiai, PI ir p vertės gautos taikant kovariacijos analizės (ANCOVA) modelį nustatant 18 mėnesio 4SC pokytį nuo pradinio įvertinimo.

GLS vidurkio pokytį nuo pradinio įvertinimo reikia aiškinti kaip santykinį pokytį (tyrimo pabaiga / pradinis įvertinimas).

1 pav. aprašytas nustatytas vidutinis 4SC laikas per 72 gydymo savaites abiejose grupėse.

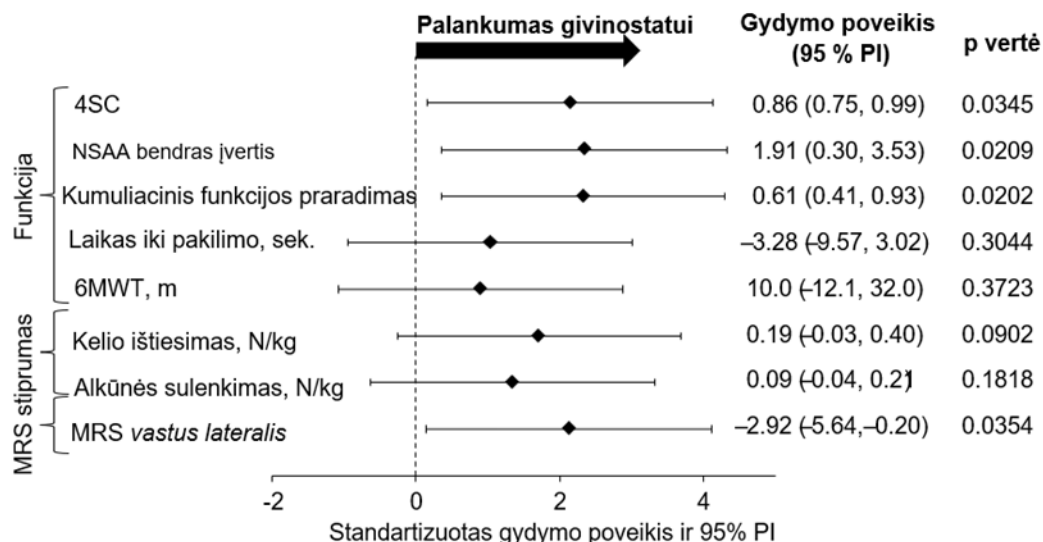
1 pav. – tyrimas 48: nustatytas vidutinis laiko iki 4SC pokytis sekundėmis pagal skiriamą gydymą per tam tikrą laiką (A grupė)



*Givnostatas arba placebo buvo skiriami kartu su stabilia kortikosteroidų doze viso tyrimo metu.

Pagrindinės antrinės A grupės galutinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo fizinės funkcijos pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 18 mėnesių, įvertintas pagal Šiaurinės žvaigždės mobilumo vertinimo skalę (angl. *North Star Ambulatory Assessment, NSAA*)), laikas, per kurį pakylama nuo grindų (angl. *time to rise from floor, TTR*), nueitas atstumas per 6 minutes (angl. *distance walked in 6 minutes, 6MWT*), raumenų jėga, įvertinta kelio ištiesimo ir alkūnės sulenkimo metodais, išmatuota rankine miometrija (angl. *hand-held myometry, HHM*), ir riebalų frakcija *vastus lateralis* raumenyse, įvertinta magnetinio rezonanso spektroskopijos (MRS) metodu. Apskritai pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių, kuriais vertinama funkcija, jėga ir raumenų morfologija, rezultatai, remiantis iš anksto nustatyta Hochbergo analize, nepasiekė oficialaus statistinio reikšmingumo, tačiau visi rezultatai buvo palankūs givnostatui (2 pav.).

2 pav. – tyrimas EPIDYS: givnostato ir placebo (A grupė) pirminės ir pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys[§]



[§] Givnostatas arba placebo buvo vartojamas kartu su stabilia kortikosteroidų doze viso tyrimo metu.

Givinostato ilgalaikis saugumas, toleravimas ir veiksmingumas vertinami šiuo metu atliekamame perspektyviame atviraime ilgalaikiame tęstiname (angl. *open label, long-term extension, OLE*) tyrime STUDY 51. Į STUDY 51 įtraukti pacientai, baigę II fazės givinostato tyrimą (STUDY 43), ir pacientai, baigę III fazės givinostato tyrimus (EPIDYS). Be to, į *OLE* kohortą taip pat buvo įtraukta 30 givinostato anksčiau nevartojusių pacientų. Iš viso buvo įtraukti 207 pacientai vyrai, kuriems givinostatas skiriamas pagal svorį, taikant nuo 9,4 mg du kartus per parą iki 62 mg du kartus per parą dozės režimą. Visi pacientai prieš įtraukimą į tyrimą vartojo stabilią kortikosteroidų dozę ir tęsė gydymą kortikosteroidais viso tyrimo metu.

Givinostato nauda ir rizika, jei DRD sergantys pacientai kartu negydomi kortikosteroidais, nenustatyta.

Givinostato nauda ir rizika nevaikštantiems pacientams nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Duvyzat tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant DRD.

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Givinostatas gerai absorbuojamas po vartojimo per burną. Vidutinė koncentracija plazmoje didėja proporcingai suvartotai dozei, o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus maždaug 2-3 valandoms po vartojimo. Pavartojus daug riebalų turinčio standartinio maisto, ekspozicija padidėjo: plotas po koncentracijos–laiko kreive (AUC) padidėjo apie 30 %, o didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) – apie 20 %. Laikas iki didžiausios koncentracijos (T_{max}) pailgėjo nuo 2 iki 3 valandų. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 5-7 dienas tiek po dozės vartojimo vieną kartą per parą, tiek po du kartus per parą. Vartojant du kartus per parą, nustatytas vidutinis kaupimasis (mažesnis nei 2 kartus).

Fiziologiškai pagrįsta farmakokinetinė analizė, įskaitant sveikų savanorių duomenis, numatė, kad geriamasis biologinis prieinamumas žmonėms yra ≥ 50 % po vienkartinio vartojimo per burną, kai dozės intervalas – nuo 44,3 iki 177,2 mg.

Pasiskirstymas

Maždaug 96 % givinostato jungiasi su žmogaus plazmos baltymais ir šiek tiek pasiskirsto raudonuosiuose kraujo kūneliuose (kraujo ir plazmos santykis – 1,3).

Biotransformacija

In vitro tyrimai su žmogaus fermentiniais preparatais, taip pat gyvūnų metabolizmas *in vitro* ir *in vivo* parodė, kad givinostatas ekstensyviai metabolizuojamas, susidarant keliems metabolitams. CYP450 ir UGT pagrindinėse medžiagų apykaitos reakcijose nedalyvauja. Fermentai, iš kurių susidaro pagrindiniai metabolitai, nustatyti tik iš dalies. Keturi pagrindiniai metabolitai, kurie yra neaktyvūs, buvo apibūdinti žmonėms ir gyvūnų rūšims, nors jų kiekybiniai kiekiai skiriasi.

Eliminacija

Plazmoje givinostatas pasižymi dvifaziu eliminacijos profiliu, kurio vidutinė akivaizdi galutinė eliminacijos fazė (pusinės eliminacijos trukmė) yra apie 6 valandos. Tikėtina, kad givinostato eliminacija priklauso nuo metabolizmo, po kurio seka išsiskyrimas per inkstus ir su tulžimi. Givinostato ir pagrindinių metabolitų išsiskyrimas su šlapimu žmonėms buvo vertintas sveikiems savanoriams, pavartojus vienkartinę ir kartotines givinostato dozes. Nepakitusio givinostato procentinė

dalį, išsiskyrusi su šlapimu, buvo labai maža tiek po vienkartinio, tiek po kartotinio vartojimo du kartus per parą (< 3 % dozės).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Givinostato farmakokinetika yra tiesinė, nes AUC_{∞} , gauta po vienkartinio vartojimo, yra panaši į gautą po kartotinio vartojimo vieną kartą per parą, su galimu minimaliu akivaizdžiu veikliosios medžiagos kaupimusi laikui bėgant (nustatytas kaupimosi santykio intervalas 1,0-1,7).

Tiesinis pobūdis buvo tiriamas po vienkartinio 44,3-354,4 mg dozių ir daugkartinio 44,3-177,2 mg dozių vartojimo.

Kūno svoris

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, kūno svoris turėjo reikšmingos įtakos givinostato klirensui.

Poveikis nėra tiesinis, t. y. poveikis yra didesnis esant mažesniai svoriui, ir mažesnis, kai svoris 30 kg ir daugiau. Taigi, rekomenduojama dozė nustatyti atsižvelgiant į svorį.

Specifinių grupių ypatybės

Populiacijos FK analizė rodo, kad amžius ar vartojimas kartu su kortikosteroidais neturi įtakos givinostato farmakokinetikai.

Givinostato farmakokinetika buvo vertinama vyriškos lyties DRD sergantiems vaikams nuo 6 metų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nėra atlikta givinostato tyrimų pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Šiems pacientams vaistinių preparatų reikia skirti ir stebėti atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nėra atlikta givinostato tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Tačiau nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimas turės įtakos givinostato poveikiui, nes išsiskyrimas per inkstus nėra svarbus givinostato eliminacijos būdas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Per burną vartojamų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu vartojant givinostatą nustatytas nuo dozės priklausomas leukocitų skaičiaus sumažėjimas ir su tuo susijusi limfoidinių organų (užkrūčio liaukos, limfmazgių ir blužnies) atrofija, eritrocitų ir trombocitų skaičiaus bei ląstelių kiekio kaulų čiulpuose sumažėjimas. Taip pat nustatytas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Beždžionėms papildomai buvo paskatinta tulžies latako hiperplazija. Šis toksinis poveikis paprastai buvo grįžtamas nutraukus vaistinio preparato vartojimą, tačiau gyvūnams jis pasireiškė esant mažesnėms givinostato ekspozicijoms, nei pasiektas vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (angl. *maximum recommended human dose, MRHD*).

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Didelėmis dozėmis vartojamas givinostatas *in vitro* bakterijose (*Ames* testas) buvo teigiamas rėmelio poslinkio mutacijoms, neigiamas žinduolių ląstelėse (TK+/- pelių limfomos ląstelėse) ir neigiamas *in vivo* transgeninėse BigBlue žiurkėse ir Pig-a lokuse.

Apibendrinant galima daryti išvadą, kad givinostatas neturi atitinkamo genotoksinio poveikio *in vivo*.

Givinostato kancerogeniškumo tyrimų duomenų šiuo metu nėra.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Givinostatas jau nuo mažiausios dozės sukėlė nuo dozės priklausomą patinėlių pagalbinių organų dydžio ir svorio sumažėjimą. Gyvūnams davus vidutinio dydžio ir didelės dozės pailgėjo prieškopuliacinis intervalas ir sumažėjo kopuliacijos kamščiai, tikriausiai dėl sutrikdyto ejakulato formavimosi. Tačiau spermės parametrams ir nėščių patelių skaičiui tai įtakos neturėjo.

Toksiškumo embrionui ir vaisiui bei toksiškumo prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimuose buvo pastebėtas neigiamas poveikis vaikingoms patelėms duodant didelės dozės. Poveikis nėštumui,

embriono ir vaisiaus vystymuisi bei jauniklių parametrams buvo laikomas antriniu toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms. Tačiau poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi bei jauniklių parametrams buvo nustatytas jau esant vidutinėms dozėms žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime bei mažų dozių grupėje prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrime. Neigiamo poveikio palikuonių elgsenai, neurologiniam augimui, lytiniam brendimui ir reprodukcinei funkcijai nenustatyta. Apskritai poveikis reprodukciniam toksiškumui nustatytas esant mažesnėms givinostato ekspozicijoms gyvūnams, nei pasiektas vartojant *MRHD*, išskyrus embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą su triušiais, kurio saugumo riba buvo maždaug 10 kartų didesnė už *MRHD* ekspoziciją žmogui.

Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkėms duodant dideles dozes nustatytas tam tikras poveikis hematologiniams parametrams ir limfoidiniams organams, kuris buvo visiškai arba iš dalies grįžtamas. Šis poveikis pasireiškė esant mažesnėms givinostato ekspozicijoms gyvūnams, nei pasiektas *MRHD*. Su gydymu susijusio poveikio gyvūnų augimui, lytiniam brendimui, reprodukciniams rodikliams ir neurologiniam vystymuisi nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 20 (E432)

Glicerolis (E422)

Tragakanto derva (E413)

Natrio benzoatas (E211)

Persikų kvapioji medžiaga: natūralios kvapiosios medžiagos, kvapiosios medžiagos, propilenglikolis (E1520)

Grietinėlių kvapioji medžiaga: natūralios kvapiosios medžiagos, kvapiosios medžiagos, propilenglikolis (E1520)

Sacharino natrio druska (E954)

Skystasis sorbitolis (E420)

Vyno rūgštis (E334)

Natrio hidroksidas (E524)

Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Pirmą kartą atidarius – 60 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos polietileno tereftalato buteliukas, kuriame yra 140 ml geriamosios suspensijos, uždarytas didelio tankio polietileno vaikų sunkiai atidaromu dangteliu su mažo tankio polietileno švirkšto adapteriu.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas ir vienas 5 ml graduotas geriamasis švirkštas.

5 ml talpos švirkštas, graduotas 0,5 ml padalomis nuo 1 iki 5 ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1930/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. birželio 6 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti givinostato veiksmingumą ir saugumą gydant Diušeno raumenų distrofiją vaikstantiems 6 metų ir vyresniems pacientams, kurie kartu gydomi kortikosteroidais, registruotojas turi atlikti ir pateikti atsitiktinių imčių dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą su vaikstantiems Diušeno raumenų distrofija sergančiais pacientais pagal sutartą protokolą.	2033 m. liepos 31 d.
Siekiant patvirtinti ilgalaikį givinostato veiksmingumą ir saugumą gydant Diušeno raumenų distrofiją vaikstantiems 6 metų ir vyresniems pacientams, kartu gydomiems kortikosteroidais, registruotojas turi atlikti ir pateikti galutinius neintervencinio tyrimo, pagrįsto duomenimis iš tyrimo centrų ir (arba) pacientų registų, rezultatus pagal sutartą protokolą.	Galutinė ataskaita: 2037 m. gruodžio mėn .

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duvyzat 8,86 mg/ml geriamoji suspensija
givinostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 8,86 mg givinostato (hidrochlorido monohidrato pavidalu),

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra: natrio benzoato (E211) ir sorbitolio (E420). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
140 ml buteliukas su 5 ml graduotu geriamuoju švirkštu

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

Sukdami buteliuką aukštyn ir žemyn purtykite maždaug 40 kartų bent 30 sekundžių, kol skystis taps homogeniškas.



Norėdami rasti pakuotės lapelį, nuskaitykite čia arba apsilankykite www.duvyzat.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

Pirmojo atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1930/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Duvyzat

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Duvyzat 8,86 mg/ml geriamoji suspensija
givinostatum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 8,86 mg givinostato (hidrochlorido monohidrato pavidalu),

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat sudėtyje yra: natrio benzoato (E211) ir sorbitolio (E420).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
140 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Prieš vartojimą suplakti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:
Atidarius suvartoti per 60 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1930/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Duvyzat 8,86 mg/ml geriamoji suspensija givinostatas (*givinostatum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Duvyzat ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Duvyzat
3. Kaip vartoti Duvyzat
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Duvyzat
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Duvyzat ir kam jis vartojamas

Duvyzat sudėtyje yra veikliosios medžiagos givinostato.

Jis vartojamas Diušeno (*Duchenne*) raumenų distrofijai (DRD) gydyti 6 metų ir vyresniems pacientams, kurie gali vaikščioti ir yra gydomi steroidais.

DRD sukelia DRD geno mutacijos. Šie geno pokyčiai pažeidžia raumenų ląstelių funkciją ir lemia laipsnišką raumenų irimą.

Blokuodamas *HDAC* fermentų aktyvumą raumenų ląstelėse, Duvyzat užkerta kelią raumenų nykimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Duvyzat

Duvyzat vartoti draudžiama:

- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) yra alergija givinostatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Duvyzat.

Duvyzat mažina kraujo kūnelių skaičių kraujyje, ypač kraujo plokštelių trombocitų, atsakingų už kraujo krešėjimą (būklė, vadinama trombocitopenija).

Gydytojas prieš gydymą ir reguliariai viso gydymo Duvyzat metu tikrins trombocitų kiekį Jūsų kraujyje.

Jei trombocitopenija tęsiasi, gydytojas gali sumažinti dozę, kad padidėtų trombocitų kiekis, arba nutraukti gydymą Duvyzat.

Pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote netikėtą kraujavimą.

Duvyzat gali būti susijęs su padidėjusiu riebalų (trigliceridų) kiekiu Jūsų kraujyje. Prieš pradėdant vartoti Duvyzat ir reguliariai gydymo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų trigliceridų kiekį. Duvyzat dozė gali būti sumažinta, jeigu Jūsų kraujyje nuolat didėja riebalų (trigliceridų) kiekis. Gydytojas gali nutraukti gydymą, jeigu riebalų (trigliceridų) kiekis Jūsų kraujyje nesumažėja nepaisant dietos pokyčių ir dozės mažinimo.

Duvyzat vartojimo metu Jums gali pasireikšti viduriavimas ir vėmimas. Gydytojas gali pakeisti Duvyzat dozę, atsižvelgdamas į viduriavimo sunkumą, arba nutraukti gydymą, jeigu viduriavimas ir vėmimas nepagerėja. Gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti vaistus vėmimui, viduriavimui gydyti ir išvengti per didelio skysčių netekimo.

Didelės Duvyzat dozės (5 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę) gali sukelti nereguliarių širdies plakimą. Gydytojas apsvarstys, ar galite vartoti Duvyzat, kai yra padidėjusi širdies ritmo sutrikimo, nenormalaus mineralinių medžiagų kiekio Jūsų organizme ar kartu vartojamų kitų vaistų rizika. Prieš Jums pradėdant vartoti Duvyzat, gydytojas gali patikrinti Jūsų širdies veiklą, jeigu turite širdies sutrikimų arba vartojate vaistų, kurie gali sukelti nereguliarių širdies plakimą. Gydytojas gali apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą Duvyzat, jeigu bus nustatyta, kad Jūsų širdies ritmas nereguliarus.

Jei atsiranda bet kuri iš pirmiau išvardytų būklių, kreipkitės į gydytoją, kuris gali nutraukti Jūsų gydymą Duvyzat.

Kiti vaistai ir Duvyzat

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Duvyzat gali padidinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio riziką, nes padidėja šių vaistų kiekis kraujyje. Kai kurie iš šių vaistų yra:

- karbamazepinas, fenitoinas (vaistai, vartojami epilepsijai gydyti);
- amitriptilinas (vaistas, vartojamas blogai nuotaikai ir depresijai gydyti);
- digoksinas (vaistas, vartojamas širdies nepakankamumui ir širdies ritmo sutrikimams gydyti);
- metforminas (vaistas, vartojamas II tipo cukriniam diabetui valdyti);
- amiloridas (vaistas, vartojamas aukštam kraujospūdžiui gydyti);
- histamino 2 tipo receptorių antagonistai (vaistai, vartojami dvylikapirštės žarnos ir skrandžio opaligei bei dažnam rėmeniui gydyti).

Duvyzat kartu su vaistais, kurie sukelia širdies ritmo sutrikimus, reikia vartoti atsargiai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jeigu Duvyzat vartojimo metu pastojote, nedelsdama kreipkitės į gydytoją. Nėštumo ar žindymo laikotarpiu reikia vengti vartoti Duvyzat.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali sukelti svaigulį ar nuovargį. Jeigu svaigsta galva arba jaučiate nuovargį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Duvyzat sudėtyje yra sorbitolio, natrio benzoato ir natrio

Sorbitolis

Kiekviename šio vaisto ml yra 400 mg sorbitolio.

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakingas, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šį vaistą (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Natrio benzoatas

Kiekviename šio vaisto ml yra 4,4 mg natrio benzoato.

Natrio benzoatas naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą).

Natris

Šio vaisto ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Duvyzat

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Duvyzat reikia vartoti per burną, naudojant švirkštą. Jį reikia vartoti du kartus per parą. Rekomenduojama Duvyzat dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė – rekomenduojama dozė

Svoris (kg)	Duvyzat geriamosios suspensijos tūris, kurį reikia vartoti du kartus per parą
≥ 15 ir < 20	2,5 ml
≥ 20 ir < 40	3,5 ml
≥ 40 ir < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Jeigu paskirta dozė yra didesnė nei 5 ml vienai dozei, tą patį geriamąjį švirkštą galite naudoti daugiau nei vieną kartą.

Gydytojui gali tekti sumažinti Jūsų dozę (žr. 2 lentelę), jeigu pasireiškia tam tikrų simptomų (žr. „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“):

- sumažėjęs trombocitų skaičius;
- vidutinio sunkumo ar sunkus viduriavimas (daugiau kaip 4 tuštinimaisi per parą);
- padidėjęs riebalų kiekis kraujyje.

2 lentelė – pirmasis dozės sumažinimas

Svoris (kg)	Duvyzat geriamosios suspensijos tūris, kurį reikia vartoti du kartus per parą
≥ 15 ir < 20	2,0 ml
≥ 20 ir < 40	2,5 ml
≥ 40 ir < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Jei pirmiau nurodyti tyrimų rodiklių nukrypimai nuo normos nepagerėja, gydytojas gali dar labiau sumažinti dozę (žr. 3 lentelę).

3 lentelė – antrosios dozės sumažinimas

Svoris (kg)	Duvyzat geriamosios suspensijos tūris, kurį reikia vartoti du kartus per parą
≥ 15 ir < 20	1,5 ml
≥ 20 ir < 40	2,0 ml
≥ 40 ir < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Jeigu šie tyrimų rodiklių nukrypimai nuo normos vis dar išlieka arba jeigu pasireiškia nereguliarus širdies plakimas, gydytojas gali apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą Duvyzat.

Vartojimo metodas

Duvyzat skirtas vartoti per burną.

Geriamąją suspensiją reikia kratyti rankomis maždaug 40 kartų mažiausiai 30 sekundžių, nuolat sukant buteliuką aukštyn ir žemyn, kol geriamoji suspensija gerai susimaišys ir atrodys vienodai.

Suspensija dozuojama graduotu geriamuoju švirkštu.

Svarbi informacija apie Duvyzat dozavimą:

paprašykite gydytojo arba vaistininko parodyti, kaip išmatuoti paskirtą dozę.

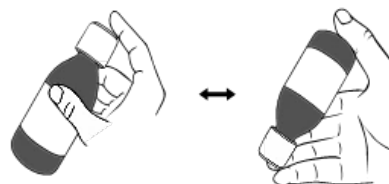
- Duvyzat vartokite taip, kaip nurodė gydytojas (žr. 1, 2, 3 lenteles).
- Rekomenduojama Duvyzat dozė vartojama per burną 2 kartus per parą.
- Duvyzat vartokite tokį, koks yra (neskieskite vandeniu ar kitais skysčiais).
- Duvyzat vartokite su maistu, kad sumažėtų kartus givinostato skonis.
- Duvyzat visada vartokite naudodami kartu su vaistu pateiktą geriamąjį švirkštą (5 ml).

Tik naudojant buteliuką pirmą kartą: Duvyzat buteliuką ir 5 ml geriamąjį švirkštą išimkite iš dėžutės (žr. A pav).



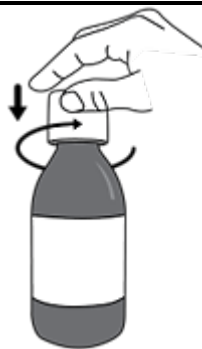
A pav.

1 veiksmas. Įsitikinkite, kad buteliukas yra tinkamai uždarytas, ir **bent 30 sekundžių** kratykite buteliuką maždaug 40 kartų nuolat sukdami jį aukštyn ir žemyn (žr. B pav.). Nustokite, kai Duvyzat geriamoji suspensija gerai susimaišys ir visoje talpoje atrodys vienodai.



B pav.

2 veiksmas. Atidarykite buteliuką paspausdami buteliuko dangtelį ir pasukdami jį į kairę (prieš laikrodžio rodyklę) (žr. C pav.). Neišmeskite buteliuko dangtelio.

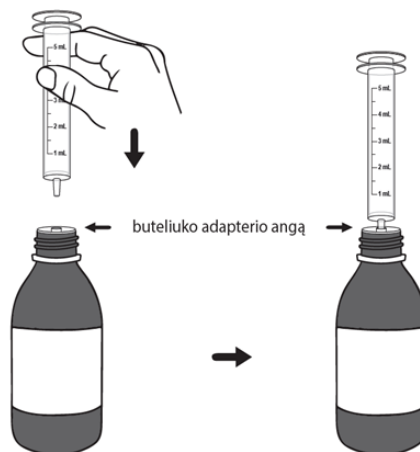


C pav.

3 veiksmas.

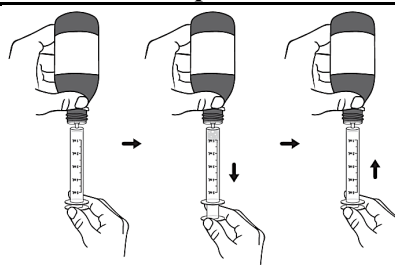
Tik naudojant pirmą kartą: paimkite pridedamą geriamąjį švirkštą ir tvirtai įkiškite geriamojo švirkšto antgalį į buteliuko adapterio angą (žr. D pav.).

Visiems kitiems kartams: paimkite pridedamą geriamąjį švirkštą, stumkite stūmoklį iki galo žemyn (kad būtų pašalintas oras) ir tvirtai įkiškite geriamojo švirkšto antgalį į buteliuko adapterio angą (žr. D pav.).



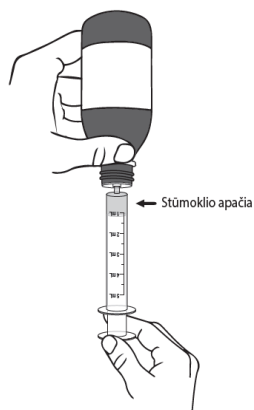
D pav.

4 veiksmas. Laikydami geriamąjį švirkštą vietoje, apverskite buteliuką. Lėtai traukite stūmoklį žemyn, kad ištrauktumėte nedidelį kiekį suspensijos. Tada stumkite stūmoklį iki galo, kad pašalintumėte oro burbuliukus (žr. E pav.).

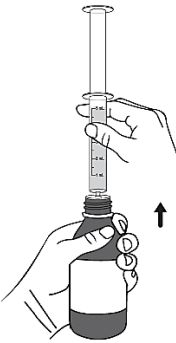
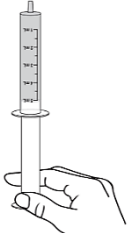


E pav.

5 veiksmas. Lėtai traukite stūmoklį žemyn, kol stūmoklio apačia susilygins su žymėmis ant geriamojo švirkšto, skirtomis nustatyti Duvyzat dozei (žr. F pav.). Jeigu paskirta dozė yra didesnė nei 5 ml, tą patį geriamąjį švirkštą reikės naudoti daugiau nei vieną kartą.



F pav.

6 veiksmas. Laikydami stūmoklį toje pačioje padėtyje, pasukite buteliuką vertikaliai ir atsargiai padėkite jį ant lygaus paviršiaus. Ištraukite geriamąjį švirkštą švelniai sukdami arba traukdami jį iš buteliuko adapterio angos. Nelaikykite geriamojo švirkšto už stūmoklio, nes stūmoklis gali iškristi (žr. G pav.). Duvyzat vartokite arba duokite vartoti iš karto po to, kai jis bus ištrauktas į geriamąjį švirkštą. Pripildyto geriamojo švirkšto nelaikykite.	 G pav.
7 veiksmas. Patikrinkite, ar į geriamąjį švirkštą buvo įtrauktas nustatytas Duvyzat kiekis (ml) (žr. H pav.). H pav. parodytas 5 ml dozės pavyzdys. Jūsų dozė gali būti kitokio tūrio.	 H pav.
8 veiksmas. Vaikas arba suaugęs žmogus turi sėdėti tiesiai, kai vartoja Duvyzat dozę. Vartojimui geriamojo švirkšto galiuką priglaskite prie vidinės skruosto pusės. Lėtai spauskite stūmoklį iki galo žemyn, kol geriamajame švirkšte nebeliks vaisto. Jeigu Jums paskirtoji dozė yra didesnė nei 5 ml, pakartokite 3-8 veiksmus, kad būtų suvartota likusi dozės dalis.	
9 veiksmas. Panaudoję švirkštą, užsukite buteliuko dangtelį ir pasukite jį į dešinę (pagal laikrodžio rodyklę), kad buteliukas užsidarytų (žr. I pav.).	 I pav.
10 veiksmas. Geriamąjį švirkštą nuplaukite vandeniu ir palikite išdžiūti. Geriamąjį švirkštą laikykite švarioje, sausoje vietoje.	

Ką daryti pavartojus per didelę Duvyzat dozę?

Jei pavartojote didesnę nei nurodyta Duvyzat dozę, kreipkitės į gydytoją arba ligoninę. Gydytojas nuspręs, kokią priežiūrą reikia suteikti. Tai gali apimti Jūsų širdies veiklos patikrinimą.

Pamiršus pavartoti Duvyzat

Svarbu vartoti teisingą dozę.

Jei pamiršote pavartoti dozę, kitą dozę vartokite tada, kai reikės.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Duvyzat

Nenustokite vartoti Duvyzat, nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Pavartojus Duvyzat, Jums gali pasireikšti vienas ar daugiau toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pilvo skausmas;
- kraujo plokštelių trombocitų skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija);
- viduriavimas;
- padidėjęs riebalų kiekis kraujyje (hipertrigliceridemija);
- karščiavimas (pireksija);
- vėmimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nerimas;
- vidurių užkietėjimas;
- sumažėjęs apetitas;
- svaigulys;
- odos paraudimas (eritema);
- nuovargis;
- viduriavimas ir vėmimas (gastroenteritas);
- kraujo susikaupimas po oda (hematoma);
- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono (TTH) kiekis kraujyje;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- raumenų silpnumas;
- bėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Duvyzat

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas naudoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Atidarius suvartoti per 60 dienų.

Išmeskite nepanaudotą Duvyzat geriamąją suspensiją, likusią po 60 dienų nuo pirmojo talpyklės atidarymo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Duvyzat sudėtis

Veiklioji medžiaga yra givinostatas.

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 8,86 mg givinostato (hidrochlorido monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra polisorbatas 20 (E432), glicerolis (E422), tragakanto derva (E413), natrio benzoatas (E211), persikų kvapioji medžiaga (natūralios kvapiosios medžiagos, kvapiosios medžiagos, propilenglikolis E1520), grietinėlės kvapioji medžiaga (natūralios kvapiosios medžiagos, kvapiosios medžiagos, propilenglikolis E1520), sacharino natrio druska (E954), skystasis sorbitolis (E420), vyno rūgštis (E334), natrio hidroksidas (E524), išgrynintas vanduo.

Duvyzat išvaizda ir kiekis pakuotėje

Duvyzat yra baltos arba beveik baltos, arba šviesiai rausvos spalvos geriamoji suspensija.

Pakuotėje yra vienas 140 ml buteliukas.

Buteliukas supakuotas kartu su vienu 5 ml graduotu geriamuoju švirkštu. Geriamasis švirkštas, graduotas 0,5 ml padalomis nuo 1 iki 5 ml.

Registruotojas

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Gamintojas

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Ispanija

arba

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Norėdami rasti pakuotės lapelį įvairiomis kalbomis, nuskaitykite kodą mobiliuoju įrenginiu.



Arba apsilankykite tinklalapyje <https://www.duvyzat.eu>

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.

- **Panašumo**

CHMP nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, Duvyzat ne yra panašus į registruotus retuosius vaistinius preparatus, kaip apibrėžta Komisijos Reglamento (EB) Nr. 847/2000 3 straipsnyje.