

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 8,86 mg givinostata (*givinostat*) (hidrohlorīda monohidrāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 4,4 mg nātrija benzoāta (E211).

Katrs ml satur 400 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Balta līdz pelēkbalta vai viegli rozā, viendabīga suspensija pēc samaisīšanas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Duvyzat ir indicēts Dišēna muskuļu distrofijas (DMD) ārstēšanai staigājošiem pacientiem no 6 gadu vecuma un vienlaicīgi ar kortikosteroīdu terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar givinostatu jāuzsāk ārstam ar pieredzi Dišēna muskuļu distrofijas ārstēšanā.

Devas

Pirms givinostata lietošanas uzsākšanas jānosaka un jāizvērtē sākotnējā stāvokļa trombocītu skaits un triglicerīdu līmenis. Givinostata lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar trombocītu skaitu mazāku par $150 \times 10^9/l$. Ārstēšanas laikā atbilstoši ieteikumiem ir jākontrolē trombocītu skaits un triglicerīdu līmenis, lai noteiktu, vai ir nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu un norādījumus par devas pielāgošanu turpmāk).

Turklāt pacientiem ar pamatā esošu sirds slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas izraisa QT pagarināšanos, uzsākot ārstēšanu ar givinostatu, vienlaicīgas lietošanas laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām, jāpieraksta EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Givinostata ieteicamā deva pamatojas uz ķermeņa masu un ir jālieto iekšķīgi divas reizes dienā (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Ieteicamās devas

Ķermeņa masa^(a)	Deva	Suspensijas iekšķīgai lietošanai tilpums
No 15 kg līdz mazāk par 20 kg	22,2 mg divas reizes dienā	2,5 ml divas reizes dienā
No 20 kg līdz mazāk par 40 kg	31 mg divas reizes dienā	3,5 ml divas reizes dienā
No 40 kg līdz mazāk par 60 kg	44,3 mg divas reizes dienā	5 ml divas reizes dienā
60 kg vai vairāk	53,2 mg divas reizes dienā	6 ml divas reizes dienā

^(a) Pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu.

Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuri vairs nespēj staigāt, jāpieņem pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz kopējā ieguvuma un riska izvērtējumu.

Devas pielāgošana trombocitopēnijas, caurejas vai hipertrigliceridēmijas gadījumā

Deva jāsamazina (skatīt 2. tabulu) pacientiem ar:

- trombocītu skaitu $< 150 \times 10^9/l$, ko apliecina divi novērtējumi ar vienas nedēļas starplaiku, vai
- vidēji smagu vai smagu caureju (vairāk nekā 4 vēdera izejas dienā), vai
- triglicerīdu līmeni $> 300 \text{ mg/dl}$ tukšā dūšā, ko apliecina divi novērtējumi ar vienas nedēļas starplaiku.

Pamatojoties uz šo nevēlamo blakusparādību smagumu, ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pirms devas pielāgošanas.

2. tabula. Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

	Pirmā devas pielāgošana^(b)		Otrā devas pielāgošana^(c)	
Ķermeņa masa^(a)	Deva	Suspensijas iekšķīgai lietošanai tilpums	Deva	Suspensijas iekšķīgai lietošanai tilpums
No 15 kg līdz mazāk par 20 kg	17,7 mg divas reizes dienā	2 ml divas reizes dienā	13,3 mg divas reizes dienā	1,5 ml divas reizes dienā
No 20 kg līdz mazāk par 40 kg	22,2 mg divas reizes dienā	2,5 ml divas reizes dienā	17,7 mg divas reizes dienā	2 ml divas reizes dienā
No 40 kg līdz mazāk par 60 kg	31 mg divas reizes dienā	3,5 ml divas reizes dienā	26,6 mg divas reizes dienā	3 ml divas reizes dienā
60 kg vai vairāk	39,9 mg divas reizes dienā	4,5 ml divas reizes dienā	35,4 mg divas reizes dienā	4 ml divas reizes dienā

^(a) Pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu.

^(b) Ja nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as) saglabājas pēc pirmās devas pielāgošanas, jāpāriet pie otrās devas pielāgošanas.

^(c) Ja nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as) saglabājas pēc otrās devas pielāgošanas, Duvyzat lietošana ir jāpārtrauc.

Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot dubultu devu vai papildu devu.

Pediatriskā populācija

Duvyzat efektivitāte un drošums, lietojot bērniem vecumā līdz 6 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas suspensija ir jāsakrata vismaz 30 sekundes, pagriežot pudeli par 180 ° aptuveni 40 reizes, un vizuāli jāpārlicinās par suspensijas viendabīgumu.

Nepareiza sakratīšana var izraisīt pārdozēšanu vai nepietiekamu dozēšanu.

Duvyzat jālieto tāds, kāds tas ir (t.i., nedrīkst atšķaidīt ar ūdeni vai citiem šķidrumiem).

Suspensija ir jālieto, izmantojot pievienoto graduēto perorālo šļirci, lai izmērītu atbilstošo suspensijas tilpumu atbilstoši pacientam parakstītajai devai.

Duvyzat jālieto kopā ar ēdienu, lai samazinātu givinostata rūgto garšu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā ietekme

Givinostata lietošana ir saistīta ar devas atkarīgu trombocitopēniju un citām mielosupresijas pazīmēm, tajā skaitā pazeminātu hemoglobīna līmeni un neitropēniju.

Visizteiktākā ietekme ir uz trombocītu skaitu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar givinostatu uzsākšanas ir jānosaka pilna asinsaina. Trombocītu skaits ir rūpīgi jākontrolē ārstēšanas ar givinostatu laikā, t.i., ik pēc 2 nedēļām pirmo 2 terapijas mēnešu laikā, 3. mēnesī un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem.

Pastāvīgas trombocitopēnijas gadījumā ir jāpielāgo givinostata deva. Ārstēšana jāpārtrauc, ja novirzes joprojām saglabājas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar palielinātu devu ķermeņa masas palielināšanās dēļ trombocītu skaits ir rūpīgi jākontrolē ik pēc 2 nedēļām pirmos 2 mēnešus pēc devas palielināšanas.

Paaugstināts triglicerīdu līmenis

Givinostata lietošana ir saistīta ar paaugstinātu triglicerīdu līmeni serumā.

Triglicerīdu līmenis ir jānosaka pirms ārstēšanas ar givinostatu uzsākšanas.

Triglicerīdu līmenis ir jākontrolē vismaz trešajā mēnesī, sestajā mēnesī un pēc tam ik pēc 6 mēnešiem.

DMD pacientiem ar pastāvīgi paaugstinātu triglicerīdu līmeni tukšā dūšā (> 300 mg/dl) givinostata deva ir jāpielāgo, kā norādīts 4.2. apakšpunktā.

Ārstēšana ar givinostatu ir jāpārtrauc, ja paaugstināts triglicerīdu līmenis saglabājas, neskatoties uz atbilstošām diētas izmaiņām un devas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Caureja un vemšana bija ļoti biežas nevēlamās zāļu blakusparādības givinostata DMD klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Caureja un vemšana parasti rodas dažās pirmajās nedēļās pēc ārstēšanas ar givinostatu uzsākšanas.

Ārstēšanas ar givinostatu laikā var apsvērt pretvemšanas un pretcaurejas zāļu lietošanu. Pēc nepieciešamības ir jāpapildina šķidrums un elektrolīti, lai novērstu dehidratāciju. Vidēji smagas un smagas caurejas (vairāk nekā 4 vēdera izejas dienā) gadījumā ir jāpielāgo givinostata deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja blakusparādības joprojām saglabājas, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

QTc intervāla pagarināšanās

Givinostats, lietojot devas, kas 5 reizes pārsniedz ieteicamo devu, var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos.

Givinostats jālieto piesardzīgi pacientiem ar paaugstinātu ventrikulāras aritmijas risku (tajā skaitā *torsades de pointes*), pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT sindromu, koronāro artēriju slimību, elektrolītu līdzsvara traucējumiem vai vienlaicīgu citu zāļu lietošanu, par kurām ir zināms, ka tās izraisa QT intervāla pagarināšanos. Šiem pacientiem ir jāreģistrē EKG, uzsākot ārstēšanu ar Duvyzat, vienlaicīgas lietošanas gadījumā un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pacientiem ar hipokaliēmiju tā ir jākorrigē pirms givinostata lietošanas uzsākšanas un jākontrolē, ja ir caurejas izraisīta dehidratācija.

Duvyzat lietošana ir jāpārtrauc, ja QTc intervāls ir > 500 ms vai izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ir > 60 ms.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles.

Šīs zāles satur 400 mg sorbīta katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 40 mg/kg.

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Šīs zāles satur 4,4 mg nātrija benzoāta katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 0,44 mg/kg.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Parakstot Duvyzat ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, ar zināmu vai iespējamu *torsades de pointes* risku, piemēram, anestēzijas līdzekļiem (piemēram, sevoflurānu, propofolu), III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu), pretvemšanas līdzekļiem (ondansetronu), antibiotiskajiem līdzekļiem (azitromicīnu, klaritromicīnu, ciprofloksacīnu), pretsēnīšu līdzekļiem (flukonazolu), antipsihotiskiem līdzekļiem (aripiprazolu, risperidonu) un antihistamīna līdzekļiem (piemēram, famotidīnu) ir ieteicams ievērot piesardzību. Šis uzskaitījums ir tikai orientējošs, nevis izsmelošs.

Duvyzat un antitrombotisko līdzekļu vienlaicīgas lietošanas ietekme uz trombocītu skaitu nav zināma.

Duvyzat jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās palielina triglicerīdu rādītājus, jo var paaugstināties hipertrigliceridēmijas risks.

Givinostata ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Vāja CYP3A4 inhibīcija, galvenokārt zarnās, tika novērota zāļu mijiedarbības (*Drug-Drug Interaction*; DDI) pētījumos cilvēkiem. Lietojot givinostatu vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ir jāievēro piesardzība.

Nevar izslēgt spēju inhibēt zarnu transportolbaltumvielu P-gp. Zāles, par kurām ir zināms, ka tās ir P-gp transportolbaltumvielas substrāts un tām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ir jālieto piesardzīgi kopā ar givinostatu.

Givinostata *in vitro* un klīniskajos pētījumos, mērot kreatinīnu, novēroja vāju nieru uzņemšanas transportolbaltumvielas OCT2 inhibīciju. Zāles, par kurām ir zināms, ka tās ir OCT2 transportolbaltumvielas substrāts un tām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ir jālieto piesardzīgi kopā ar givinostatu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par givinostata lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no givinostata lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai givinostats vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Givinostatu nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par givinostata ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Givinostats nevēlami ietekmēja žurku tēviņu palīgdziedzerus, taču dzīvnieku fertilitāte nebija ietekmēta (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nozīme cilvēkiem nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Givinostats maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc givinostata lietošanas var rasties reibonis un nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Duvyzat drošuma profils pamatojas uz 3. fāzes, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, 18 mēnešu pētījumu kopumā 179 staigājošiem DMD pacientiem no 6 gadu vecuma, kuri vienlaicīgi saņem steroīdu terapiju, no tiem 118 saņēma līdz 62 mg givinostata divas reizes dienā un 61 saņēma placebo (EPIDYS pētījums).

Visbiežākās blakusparādības placebo kontrolētā pētījumā (pamatojoties uz apvienotajiem terminiem, ja piemērojams) bija caureja (38,1%), sāpes vēderā (33,9%), trombocitopēnija (32,2%), vemšana (28,8%) un hipertrigliceridēmija (22,9%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam (skatīt 3. tabulu). Tabulā iekļautas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar givinostatu ārstētiem pacientiem biežāk nekā 2% salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem EPIDYS pētījumā.

Biežuma grupas ir definētas saskaņā ar šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Ar givinostatu ārstētiem pacientiem ziņotās nevēlamās zāļu blakusparādības, kuru biežums placebo kontrolētā pētījumā EPIDYS bija lielāks par 2% nekā ar placebo ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Gastroenterīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^(a)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipertrigliceridēmija ^(b)	Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi		Nemiers
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hematoma
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja ^(c) , vemšana, sāpes vēderā ^(d)	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi		Eritēma, izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija, artralģija, muskuļu vājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Nogurums
Izmeklējumi		Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs ^(e)

^(a) Trombocitopēnija ietver samazinātu trombocītu skaitu un trombocitopēniju.

^(b) Hipertrigliceridēmija ietver hipertrigliceridēmiju un paaugstinātu triglicerīdu līmeni asinīs.

^(c) Caureja ietver caureju un mīkstas feces.

^(d) Sāpes vēderā ietver sāpes vēderā un sāpes vēdera augšdaļā.

^(e) Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs ietver novirzes vairogdziedzera funkcionālajā testā un paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiskas izmaiņas

Pierādīts, ka givinostats samazina trombocītu skaitu, un lielāko samazināšanos novēroja pēc aptuveni 88 dienām, trombocītu skaits saglabājās mazs visā ārstēšanas laikā. Nopietnu, ar trombocitopēniju saistītu asiņošanas gadījumu nebija. Pēc givinostata devas samazināšanas trombocītu skaits normalizējās aptuveni 3-4 nedēļu laikā.

Trombocitopēnija radās 32,2% ar Duvyzat ārstēto pacientu un nevienam ar placebo ārstētam pacientam. No šiem gadījumiem 86,8% ziņoti kā viegli un 13,2% – kā vidēji smagi.

Maza trombocītu skaita dēļ givinostata devu samazināja 28% pacientu. Pacientus ar sākotnējā stāvokļa trombocītu skaitu zem normas zemākās robežas pētījumos neiekļāva.

Ar givinostatu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja arī pazeminātu hemoglobīna līmeni un samazinātu neitrofilu leukocītu skaitu.

Triglicerīdu izmaiņas

Pierādīts, ka givinostats paaugstina triglicerīdu līmeni, un lielāko paaugstināšanos novēroja pēc aptuveni 221 dienām. Pēc givinostata devas lietošanas pārtraukšanas triglicerīdu līmenis atgriezās sākotnējā līmenī aptuveni 90 dienu laikā.

Augsta triglicerīdu līmeņa (t.i., līmenis > 300 mg/dl) dēļ lietošanu pārtrauca un devu pielāgoja attiecīgi 2% un 8% ar Duvyzat ārstēto pacientu.

Hipertrigliceridēmija radās 22,9% ar Duvyzat ārstēto pacientu. No šiem gadījumiem 70,4% ziņoti kā viegli, 25,9% – kā vidēji smagi un viens gadījums (3,7%) – kā smags.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Ar givinostatu ārstētiem pacientiem radās kuņģa un zarnu trakta traucējumi, tajā skaitā caureja, vemšana un sāpes vēderā.

Par caureju ziņoja 38% ar Duvyzat ārstēto pacientu (ziņots 1 smags gadījums) salīdzinājumā ar 18% pacientu, kuri lietoja placebo. Parasti caureja radās pirmo dažu nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar Duvyzat uzsākšanas.

Vemšana radās 29% ar Duvyzat ārstēto pacientu (ziņoja par 2 smagiem gadījumiem) salīdzinājumā ar 13% pacientu, kuri lietoja placebo. Parasti vemšana radās ārstēšanas pirmo 2 mēnešu laikā.

Sāpes vēderā radās 34% ar Duvyzat ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 23% pacientu, kuri lietoja placebo. Viens vēdersāpju gadījums bija nopietns.

Citu laboratorisko noviržu apraksts

Hipotireozes un/vai paaugstināta vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeņa nevēlamās blakusparādības radās 5% ar Duvyzat ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 2% pacientu, kuri saņēma placebo.

Turklāt ilgstošas ārstēšanas laikā novēroja hipotireozes (bieži) gadījumus.

Vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis parasti pārsniedza normas augšējo robežu ne vairāk kā 2 reizes, bez vairogdziedzera hormonu izmaiņām vai ar nelielām izmaiņām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša medicīniska aprūpe, tajā skaitā sirds funkcijas kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi muskuļu un skeleta sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: M09AX14.

Darbības mehānisms

Givinostats ir I un II klases histona deacetilāzes (HDAC) inhibitors, kas modulē nekontrolētu HDAC aktivitāti distrofiskos muskuļos, kura veicina Dišēna muskuļu distrofijas (DMD) patoloģiju.

Pierādīts, ka givinostata HDAC inhibīcija samazina muskuļu šķiedru bojājumus, hronisku muskuļu iekaisumu, fibrozi, tauku nogulsnešanos un veicina mitohondriju bioģenēzi. Givinostata darbības mehānisms nav atkarīgs no pamatā esošās distrofīna gēna mutācijas, kas izraisa slimību.

MR spektroskopijā novērtētā muskuļu tauku frakcija

Tauku frakcijas procentuālo īpatsvaru augšstilba *vastus lateralis* muskuļos (VLM) mērīja EPIDYS pētījumā, izmantojot magnētiskās rezonanses spektroskopiju. Pēc 18 mēnešiem pacientiem ar sākotnējā stāvokļa VLM tauku frakciju robežās no $> 5\%$ līdz $\leq 30\%$, VLM tauku frakcijas vidējā rādītāja pēc mazāko kvadrātu metodes (*least square*; LS) palielināšanās bija 7,63% ar Duvyzat ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar palielināšanos 10,56% pacientiem, kuri saņēma placebo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Duvyzat drošumu un efektivitāti DMD pacientiem novērtēja EPIDYS pētījumā. EPIDYS bija 18 mēnešu ilgs, attiecībā 2:1 randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums, kurā piedalījās 179 staigājoši DMD pacienti no 6 gadu vecuma. Pētījuma laikā givinostatu vai placebo lietoja papildus stabilai kortikosteroīdu devai. Pacientus iesaistīja 2 grupās:

- A grupa (120 pacienti): pētāmās personas ar sākotnējā stāvokļa VL MFF robežās no $> 5\%$ līdz $\leq 30\%$ novērtējot ar MRS;
- B grupa (59 pacienti): pētāmās personas ar sākotnējā stāvokļa VL MFF ārpus iepriekš minētajām robežām (citi kritēriji bija tādi paši).

Tika piemērota devu terapijas shēma, pamatojoties uz ķermeņa masu. Sākuma deva sākotnēji bija 17,7–62 mg givinostata iekšķīgi divas reizes dienā, samazinot devu līdz 11,8–41,4 mg divas reizes dienā. Pēc tam protokols tika grozīts, lai samazinātu sākuma devu jauniem dalībniekiem līdz 11,8–41,4 mg divas reizes dienā, ļaujot turpmāk samazināt devu līdz 9,4–33,1 mg divas reizes dienā. Primārais mērķa kritērijs A grupā (iepriekš noteiktā primārās analīzes populācija) bija laika, kas nepieciešams, lai uzkāptu 4 pakāpienus (*4 stairs climb*; 4SC) izmaiņas pēc 18 mēnešiem.

Primārais mērķa kritērijs tika sasniegts; givinostats nozīmīgi ($p=0,035$) samazināja 4SC pasliktināšanos salīdzinājumā ar placebo, pamatojoties uz iepriekš noteiktu logaritmiskās skalas analīzi (4. tabula). Analizējot rezultātus nelogaritmiskā skalā, vidējais 4SC palielinājās par 1,25 sekundēm givinostata grupā, salīdzinot ar 3,03 sekundēm placebo grupā (skatīt 4. tabulu). Līdz ar to terapijas ietekme (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, givinostats mīnus placebo) bija -1,78 sekundes ($p=0,037$).

4. tabula. EPIDYS pētījums: 4SC laiks (sekundes), izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 18 mēnešiem (A grupa)

4SC laiks	Givinostats [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Log skalas analīze*		
GLS vidējais (log skalas SE) (95% TI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
GLS vidējo attiecība (givinostats/placebo) (log skalas SE) (95% TI) p vērtība	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Nelog skalas analīze		
LS vidējais (95% TI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
LS vidējo starpība (givinostats/placebo) (95% TI) p vērtība	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

*Tā kā datiem nebija normāls sadalījums, tika veikta logaritmiskās skalas analīze.

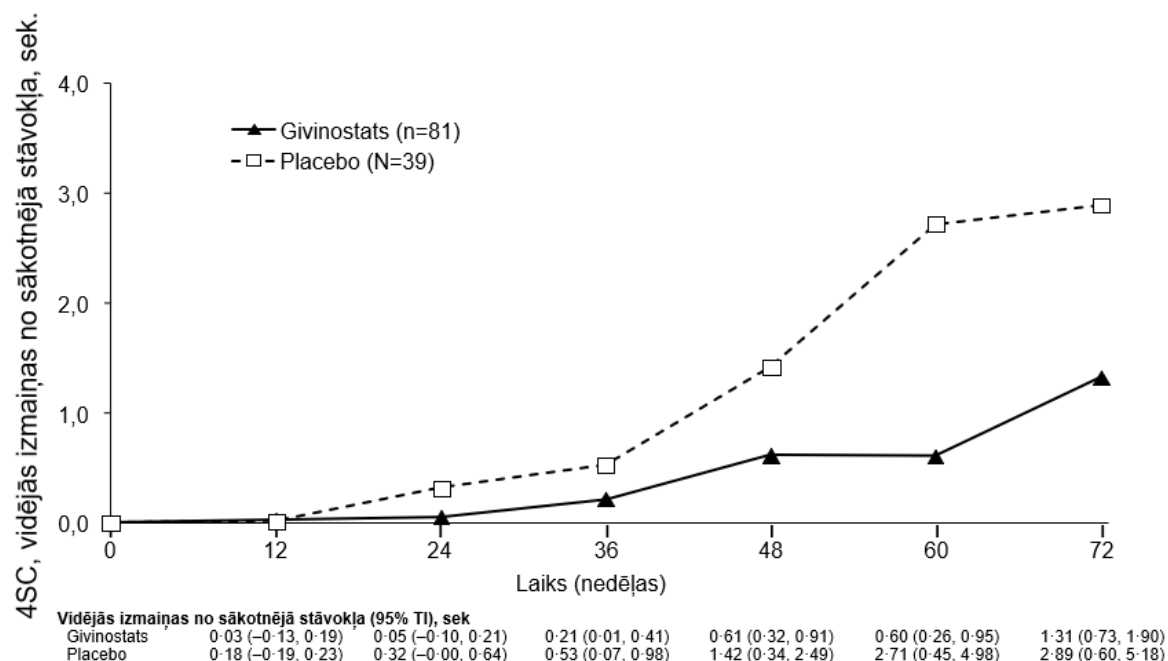
§ Pētījuma laikā givinostatu vai placebo lietoja papildus stabilai kortikosteroīdu devai.

Piezīme: LS vidējie, TI un p vērtības noteiktas 4SC izmaiņu no sākotnējā stāvokļa līdz 18 mēnešiem kovariātu analīzes (ANCOVA) modelī.

GLS vidējā izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ir jāinterpretē kā rādītāja izmaiņas (pētījuma beigās/sākotnējais stāvoklis).

1. attēlā parādīts novērotais 4SC vidējais laiks ārstēšanas 72 nedēļu laikā divās terapijas grupās.

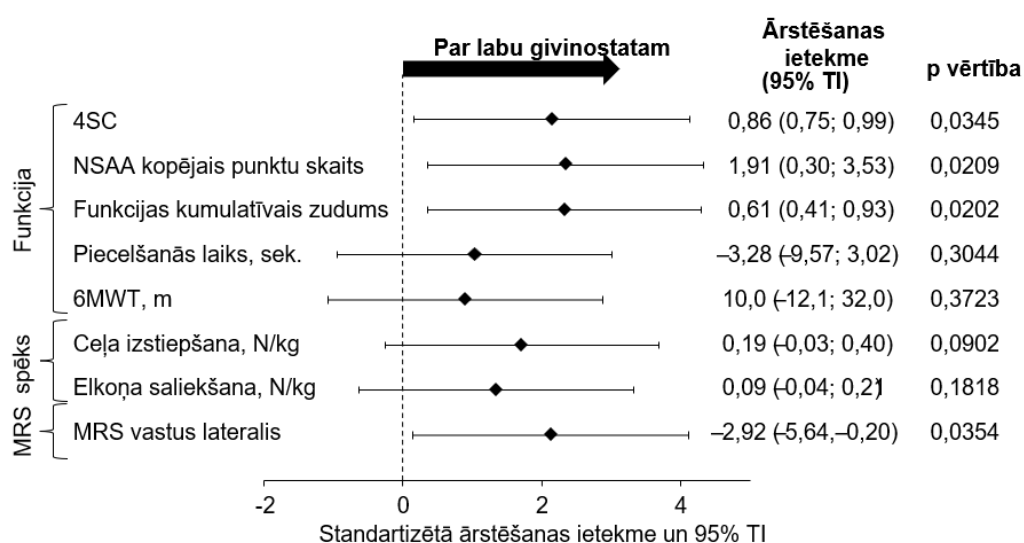
1. attēls. Pētījums 48: novērotās 4SC vidējās izmaiņas sekundēs ārstēšanas laikā (A grupa)



*Pētījuma laikā givinostatu vai placebo lietoja papildus stabilai kortikosteroīdu devai.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji A grupā bija fiziskās funkcijas novērtējuma izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 18 mēnešu laikā pēc North Star ambulatorā novērtējuma (*North Star Ambulatory Assessment*; NSAA), izmaiņas piecelšanās no grīdas laikā (*time to rise from floor*; TTR); 6 minūšu laikā noietā attāluma izmaiņas (*6 Minute Walk Test*; 6MWT); muskuļu spēka izmaiņas, novērtējot ceļa izstiepšanu un elkoņa saliekšanu, mērot ar rokas miometriju (*hand-held myometry*; HHM); *vastus lateralis* muskuļu tauku frakcijas izmaiņas, novērtējot ar magnētiskās rezonanses spektroskopijas (*Magnetic Resonance Spectroscopy*; MRS) metodi. Kopumā galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti, novērtējot funkciju, muskuļu spēku un morfoloģiju, nesasniedza formālu statistisko ticamību, pamatojoties uz iepriekš noteikto *Hochberg* analīzi; tomēr visi rezultāti bija par labu givinostatam (2. attēls).

2. attēls. – EPIDYS pētījums: givinostata primārais un sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji salīdzinājumā ar placebo (A grupa)[§]



[§] Pētījuma laikā givinostatu vai placebo lietoja papildus stabilai kortikosteroīdu devai.

Givinostata ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti novērtē notiekošā, prospektīvā, atklātā, ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā (*open label, long-term extension*; OLE), ko sauc par STUDY 51. Pacienti, kuri pabeidza dalību givinostata 2. fāzes pētījumā (STUDY 43), un pacienti, kuri pabeidza dalību givinostata 3. fāzes pētījumā (EPIDYS), tika iekļauti STUDY 51. Turklāt 30 ar givinostatu neārstēti pacienti arī tika iekļauti OLE grupā. Kopumā 207 pacienti vīrieši tika iekļauti un saņēma givinostatu terapijas shēmā, pamatojoties uz ķermeņa masu, ar devām robežās no 9,4 mg divas reizes dienā līdz 62 mg divas reizes dienā. Visi pacienti pirms iekļaušanas pētījumā lietoja stabilas kortikosteroīdu devas un turpināja kortikosteroīdu terapiju visā pētījuma laikā.

Givinostata ieguvums/risks bez vienlaicīgas kortikosteroīdu terapijas DMD pacientiem nav pierādīts.

Givinostata ieguvums/risks pacientiem, kuri nespēj staigāt, nav pierādīts.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Duvyzat pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas DMD apakšgrupās.

Šīs zāles ir reģistrētas ‘ar nosacījumiem’. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārskatīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Givinostats labi uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas. Vidējā koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 2-3 stundas pēc lietošanas. Augsta tauku satura standarta maltīte nedaudz palielināja iedarbību (aptuveni par 30% palielinājās koncentrācijas plazmā un laika zemlīknes laukums (AUC) un par 20% paaugstinājās maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max})) un no 2 līdz 3 stundām aizkavējās laiks līdz maksimālai koncentrācijai (T_{max}). Līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta 5 – 7 dienu laikā pēc lietošanas gan vienu reizi dienā, gan divas reizes dienā. Pēc lietošanas divas reizes dienā novēroja vidēju uzkrāšanos, kas bija mazāka par 2 reizēm.

Fizioloģiski pamatota farmakokinētikas analīze, tajā skaitā veselu brīvprātīgo dati, prognozēja perorālu biopieejamību cilvēkiem $\geq 50\%$ pēc vienreizējas iekšķīgas lietošanas devu robežās no 44,3 līdz 177,2 mg.

Izkliede

Aptuveni 96% givinostata saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām un nedaudz sadalās eritrocītos (asins un plazmas attiecība = 1,3).

Biotransformācija

In vitro pētījumi ar cilvēka enzīmu preparātiem kopā ar dzīvnieku metabolismu *in vitro* un *in vivo* liecināja, ka givinostats tiek plaši metabolizēts, veidojot vairākus metabolītus. CYP450 un UGT nav iesaistīti galvenajās metaboliskajās reakcijās. Enzīmi, kas veido primāros metabolītus, ir identificēti tikai daļēji. Cilvēkiem un dzīvnieku sugām ir raksturoti četri galvenie metabolīti, kas ir neaktīvi, lai gan kvantitatīvi daudzums ir atšķirīgs.

Eliminācija

Plazmā givinostatam ir divfāzu eliminācijas profils ar vidējo šķīstamo terminālo eliminācijas fāzi (pusperiodu) aptuveni 6 stundas. Givinostata eliminācija, visticamāk, ir atkarīga no metabolisma, kam seko izdalīšanās caur nierēm un žultsceļiem. Givinostata un galveno metabolītu izdalīšanās ar urīnu cilvēkiem ir novērtēta veseliem brīvprātīgajiem pēc givinostata vienreizējas devas un atkārtotu devu lietošanas. Urīnā atklātā neizmainītā givinostata procentuālais īpatsvars bija ļoti mazs gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas lietošanas divas reizes dienā ($< 3\%$ devas).

Linearitāte/nelinearitāte

Givinostata farmakokinētika ir lineāra, jo pēc vienreizējas lietošanas iegūtais AUC_{∞} ir salīdzināms ar to, kas iegūts pēc atkārtotas lietošanas katru dienu, ar iespējamo minimālu aktīvās vielas šķīstamu uzkrāšanos laikā (noteiktais uzkrāšanās attiecības diapazons 1,0 – 1,7).

Linearitāti pārbaudīja pēc vienreizējas 44,3 – 354,4 mg devu lietošanas un vairākkārtējas 44,3 – 177,2 mg devu lietošanas.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas FK analīzēm, ķermeņa masa nozīmīgi ietekmē givinostata klīrensu. Ietekme nav lineāra, t.i., ietekme ir lielāka, ja ķermeņa masa ir mazāka, un mazāka, ja ķermeņa masa ir 30 kg un lielāka. Līdz ar to ir ieteicama deva, kas pamatojas uz ķermeņa masu.

Raksturojums īpašās grupās

Populācijas FK analīze liecina, ka vecums vai vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem neietekmē givinostata farmakokinētiku.

Givinostata farmakokinētiku novērtēja pediatriem DMD vīriešu kārtas pacientiem no 6 gadu vecuma.

Aknu darbības traucējumi

Givinostats nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem ir jāievēro piesardzība, lietojot zāles, un ir nepieciešama kontrole.

Nieru darbības traucējumi

Givinostats nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tomēr nav sagaidāms, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs givinostata iedarbību, jo ekskrecija caur nierēm nav nozīmīgs givinostata eliminācijas ceļš.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu perorālās toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem, lietojot givinostatu, novēroja no devas atkarīgu leukocītu skaita samazināšanos ar saistītu limfoido orgānu (aizkrūts dziedzeris, limfmezglu un liesas) atrofiju, eritrocītu un trombocītu skaita samazināšanos un celularitātes samazināšanos kaulu smadzenēs. Novēroja arī aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Pērtiķiem papildus tika ierosināta žultsvadu hiperplāzija. Šī toksicitāte parasti bija atgriezeniska pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, bet attīstījās, ja givinostata iedarbība dzīvniekiem bija mazāka, nekā lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose*; MRHD).

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Givinostats lielās devās bija pozitīvs attiecībā uz olbaltumvielas sintēzes nolašanās fāzes mutācijām *in vitro* baktēriju testā (Eimsa testā), negatīvs zīdītāju šūnu (TK+/- peļu limfomas šūnu) testā un negatīvs *in vivo* transgēnisko *BigBlue* žurku un Pig-a lokusa testā. Tātad, givinostatam nav attiecīga genotoksiskā potenciāla *in vivo*.

Givinostata kancerogenitātes pētījumu dati pašlaik nav pieejami.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Givinostats izraisīja no devas atkarīgu vīriešu palīgorgānu lieluma un masas samazināšanos, kas sākās, jau lietojot mazāko devu. Dzīvniekiem, lietojot vidēju un lielu devu, novēroja prekoitālā intervāla pagarināšanos un mazāku kopošanas skaitu, iespējams ejakulāta veidošanās traucējumu dēļ. Taču ietekmes uz spermas rādītājiem un grūsnu mātīšu skaitu nebija.

Embrija un augļa, kā arī prenatalās un postnatalās attīstības toksicitātes pētījumos novēroja nevēlamu ietekmi uz mātīti, lietojot lielas devas. Ietekme uz grūsnību, embrija un augļa attīstību un metiena rādītājiem tika uzskatīta par sekundāru toksiskai ietekmei uz mātīti. Tomēr ietekme uz embrija un augļa attīstību un metiena rādītājiem novēroja jau lietojot vidējas devas žurku un trušu embrija un augļa attīstības pētījumā, kā arī mazo devu grupā pre/postnatalās attīstības pētījumā. Nevēlamas ietekmes uz pēcnācēju uzvedību, neiroloģisko attīstību, dzimumbriedumu un reproduktīvo funkciju nebija.

Kopumā ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti novēroja, ja givinostata iedarbība dzīvniekiem bija mazāka nekā MRHD, izņemot embrija un augļa attīstības pētījumu trušiem ar drošuma robežvērtību aptuveni 10 salīdzinājumā ar MRHD iedarbību cilvēkiem.

Juvenīlā toksicitāte

Žurkām, lietojot lielas devas, novēroja zināmu ietekmi uz hematoloģiskajiem rādītājiem un limfoīdajiem orgāniem, kas bija pilnīgi vai daļēji atgriezeniska. Šo ietekmi novēroja, ja givinostata iedarbība dzīvniekiem bija mazāka nekā MRHD. Ar ārstēšanu saistītu ietekmi uz dzīvnieku augšanu, dzimumbriedumu, reproduktīvo funkciju un neiroloģiskas uzvedības attīstību nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20 (E432)

Glicerīns (E422)

Tragakanta sveķi (E413)

Nātrija benzoāts (E211)

Persiku aromatizētājs: dabīgas aromatizējošas vielas, aromatizējošas vielas, propilēnglikols (E1520)

Krējuma aromatizētājs: dabīgas aromatizējošas vielas, aromatizējošas vielas, propilēnglikols (E1520)

Saharīna nātrija sāls (E954)

Šķidrās sorbīts (E420)

Vīnskābe (E334)

Nātrija hidroksīds (E524)

Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 60 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintara krāsas polietilēna tereftalāta pudele ar 140 ml suspensijas iekššķīgai lietošanai, kas noslēgta ar bērniem neatveramu augsta blīvuma polietilēna vāciņu ar zema blīvuma polietilēna šļirces adapteri.

Katrs iepakojums satur vienu pudeli un vienu 10 ml graduētu perorālo šļirci.

10 ml šļirce ir graduēta no 1 līdz 10 ml ar 0,5 ml soli.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itālija

Tāl.: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1930/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 6. jūnijs

Pārreģistrācijas datums 2026.gada 21.maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu givinostata efektivitāti un drošumu Dišēna muskuļu distrofijas ārstēšanā staigājošiem pacientiem vecumā no 6 gadiem un vecākiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks veic un iesniedz randomizētu, dubultaklu, placebo kontrolētu pētījumu staigājošiem pacientiem ar Dišēna muskuļu distrofiju saskaņā ar saskaņotu protokolu.	2033.gada 31.jūlijs
Lai apstiprinātu givinostata ilgtermiņa efektivitāti un drošumu Dišēna muskuļu distrofijas ārstēšanā staigājošiem pacientiem vecumā no 6 gadiem un vecākiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks saskaņā ar saskaņotu protokolu veic un iesniedz neintervences pētījuma galīgos rezultātus, kas balstīti uz datiem, kuri iegūti no medicīnas iestādēm un/vai pacientu reģistriem.	Galīgais ziņojums: 2037.gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
givinostat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 8,86 mg givinostata (hidrohlorīda monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija benzoāts (E211) un sorbīts (E420) Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai
140 ml pudele ar 10 ml graduētu dozēšanas šļirci

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

Sakratīt, pagriežot pudeli uz augšu un uz leju aptuveni 40 reizes, vismaz 30 sekundes, līdz šķidrums ir viendabīgs



Lietošanas instrukciju skenējiet šeit vai apmeklējiet www.duvyzat.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

Pirmās atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itālija

Tālr.: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1930/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Duvyzat

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
givinostat

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 8,86 mg givinostata (hidrohlorīda monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija benzoātu (E211) un sorbītu (E420)
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai
140 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas skatīt lietošanas instrukciju.
Sakratīt pirms lietošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:
Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1930/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai givinostat

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Duvyzat un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Duvyzat lietošanas
3. Kā lietot Duvyzat
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Duvyzat
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Duvyzat un kādam nolūkam to lieto

Duvyzat satur aktīvo vielu givinostatu.

To lieto, lai ārstētu Dišēna muskuļu distrofiju (DMD) pacientiem no 6 gadu vecuma, kuri spēj staigāt un tiek ārstēti ar steroidiem.

DMD izraisa mutācija DMD gēnā. Šīs izmaiņas gēnā nelabvēlīgi ietekmē muskuļu šūnu darbību un izraisa progresējošu muskuļu atrofiju.

Bloķējot HDAC enzīmu aktivitāti muskuļu šūnās, Duvyzat novērš muskuļu atrofiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Duvyzat lietošanas

Nelietojiet Duvyzat šādos gadījumos:

- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir alerģija pret givinostatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Duvyzat lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Duvyzat samazina asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, īpaši trombocītu skaitu, kas ir atbildīgi par asins recēšanu (stāvoklis, ko sauc par trombocitopēniju).

Ārsts pārbaudīs trombocītu skaitu Jūsu asinīs pirms ārstēšanas un regulāri visā ārstēšanas ar Duvyzat laikā.

Ārsts var samazināt devu, lai palielinātu trombocītu skaitu, vai pārtraukt ārstēšanu ar Duvyzat, ja trombocitopēnija turpinās.

Informējiet ārstu, ja Jūs pamanāt negaidītu asiņošanu.

Duvyzat var būt saistīts ar tauku (triglicerīdu) līmeņa paaugstināšanos Jūsu asinīs.

Ārsts nozīmēs asins analīzes pirms Duvyzat lietošanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā, lai pārbaudītu Jūsu triglicerīdu līmeni.

Givinostata devu var samazināt, ja tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs ir pastāvīgi paaugstināts.

Ārsts var pārtraukt ārstēšanu, ja tauku (triglicerīdu) līmenis Jūsu asinīs nepazeminās, neskatoties uz diētu un devas samazināšanu.

Duvyzat lietošanas laikā Jums var būt caureja un vemšana.

Ārsts var pielāgot Jūsu Duvyzat devu, pamatojoties uz caurejas smagumu, vai pārtraukt ārstēšanu, ja caureja un vemšana nemazinās.

Ārsts var apsvērt zāļu lietošanu vemšanas, caurejas ārstēšanai un šķidruma pārmērīga zuduma novēršanai.

Duvyzat lielas devas (5 reizes pārsniedz ieteicamo devu) var izraisīt neregulāru sirdsdarbību. Ārsts apsvērs, vai Jūs drīkstat lietot Duvyzat, ja pastāv paaugstināts sirdsdarbības traucējumu, minerālvielu līmeņa noviržu organismā risks vai citu zāļu vienlaicīga lietošana.

Ārsts var pārbaudīt Jūsu sirds funkciju pirms Duvyzat lietošanas uzsākšanas, ja Jums ir sirds darbības traucējumi vai ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt neregulāru sirdsdarbību.

Ārsts var apsvērt ārstēšanas ar Duvyzat pārtraukšanu, ja Jums tiek atklāta neregulāra sirdsdarbība.

Ja rodas kāds no iepriekš minētajiem stāvokļiem, sazinieties ar ārstu, kurš var pārtraukt ārstēšanu ar Duvyzat.

Citas zāles un Duvyzat

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Duvyzat var paaugstināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs.

Dažas no šīm zālēm ir:

- karbamazepīns, fenitoīns (zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai);
- amitriptilīns (zāles, ko lieto nomākta garastāvokļa un depresijas ārstēšanai);
- digoksīns (zāles, ko lieto sirds mazspējas un sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- metformīns (zāles II tipa diabēta kontrolei);
- amilorīds (zāles, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- histamīna 2.tipa receptoru antagonisti (zāles, ko lieto divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlu, kā arī parasto grēmu ārstēšanai).

Lietojot Duvyzat kopā ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās izraisa sirdsdarbības traucējumus, ir ieteicams ievērot piesardzību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja Duvyzat lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā jāizvairās no Duvyzat lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni vai nogurumu. Ja Jūs jūtat reiboni vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Duvyzat satur sorbītu, nātriju bezoātu un nātriju

Sorbīts

Šīs zāles satur 400 mg sorbīta katrā ml.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Nātrija benzoāts

Šīs zāles satur 4,4 mg nātrija benzoāta katrā ml.

Nātrija benzoāts var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Duvyzat

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Duvyzat ir jālieto iekšķīgi, izmantojot šļirci. Zāles ir jālieto divas reizes dienā. Duvyzat ieteicamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva

Ķermeņa masa (kg)	Duvyzat suspensijas iekšķīgai lietošanai tilpums, kas jālieto divas reizes dienā
No ≥ 15 līdz < 20	2,5 ml
No ≥ 20 līdz < 40	3,5 ml
No ≥ 40 līdz < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Ārsts var samazināt Jūsu devu (skatīt 2. tabulu), ja parādās noteikti simptomi (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- samazināts trombocītu skaits;
- vidēji smaga vai smaga caureja (vairāk nekā 4 vēdera izejas dienā);
- paaugstināts tauku līmenis Jūsu asinīs.

2. tabula. Pirmā devas samazināšana

Ķermeņa masa (kg)	Duvyzat suspensijas iekšķīgai lietošanai tilpums, kas jālieto divas reizes dienā
No ≥ 15 līdz < 20	2,0 ml
No ≥ 20 līdz < 40	2,5 ml
No ≥ 40 līdz < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Ja iepriekš minētās novirzes neuzlabojas, ārsts var vēl vairāk samazināt Jūsu devu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Otrā devas samazināšana

Ķermeņa masa (kg)	Duvyzat suspensijas iekšķīgai lietošanai tilpums, kas jālieto divas reizes dienā
No ≥ 15 līdz < 20	1,5 ml
No ≥ 20 līdz < 40	2,0 ml
No ≥ 40 līdz < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Ja šīs novirzes joprojām saglabājas vai ja Jums ir neregulāra sirdsdarbība, ārsts var apsvērt ārstēšanas ar Duvyzat pārtraukšanu.

Lietošanas veids

Duvyzat ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Suspensija iekšķīgai lietošanai ir jāsakrata ar rokām vismaz 30 sekundes, nepārtraukti apgriežot pudeli uz augšu un uz leju aptuveni 40 reizes, līdz suspensija iekšķīgai lietošanai ir labi sajaukusies un izskatās viendabīga.

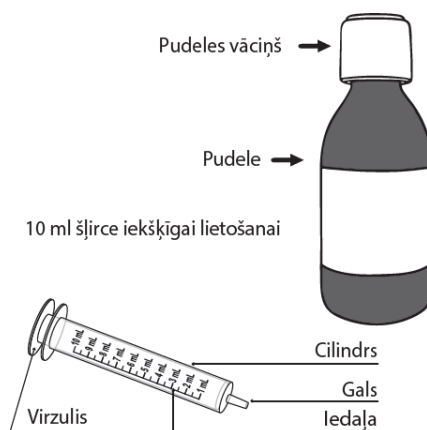
Suspensiju dozē, izmantojot graduētu perorālo šļirci.

Svarīga informācija par Duvyzat dozēšanu:

lūdziet ārstam vai farmaceitam parādīt, kā nomērīt Jums parakstīto devu.

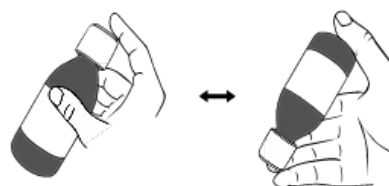
- Duvyzat jālieto atbilstoši ārsta norādījumiem (skatīt 1., 2. un 3. tabulu);
- Duvyzat ieteicamā deva ir jālieto iekšķīgi 2 reizes dienā;
- Duvyzat jālieto tāds, kāds tas ir (nedrīkst atšķaidīt ar ūdeni vai citiem šķidrumiem);
- Duvyzat jālieto kopā ar ēdienu, lai samazinātu givinostata rūgto garšu;
- Duvyzat vienmēr jālieto, izmantojot zālēm pievienoto perorālo šļirci (10 ml).

Tikai lietojot pudeli pirmo reizi: izņemiet Duvyzat pudeli un 10 ml perorālo šļirci no kastītes (skatīt A. attēlu).



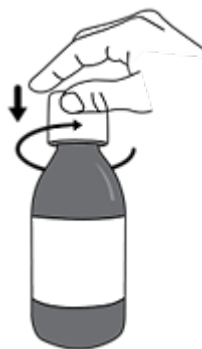
A. attēls

1. solis. Pārliecinieties, vai pudele ir pareizi aizvērta, un sakratiet pudeli vismaz **30 sekundes**, nepārtraukti apgriežot pudeli uz augšu un uz leju aptuveni 40 reizes (skatīt B. attēlu). Pārtrauciet, kad Duvyzat suspensija iekšķīgai lietošanai ir labi sajaukusies un izskatās viendabīga.



B. attēls

2. solis. Atveriet pudeli, nospiežot uz leju pudeles vāciņu un pagriežot to pa kreisi (pretēji pulksteņrādītāja virzienam) (skatīt C. attēlu). Neizmetiet pudeles vāciņu.

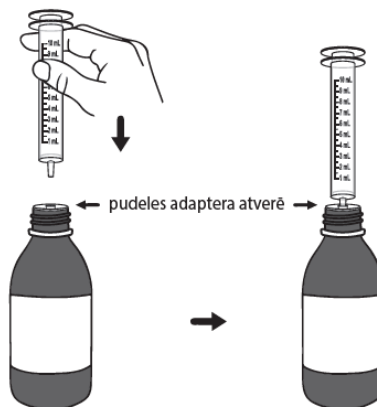


C. attēls

3. solis.

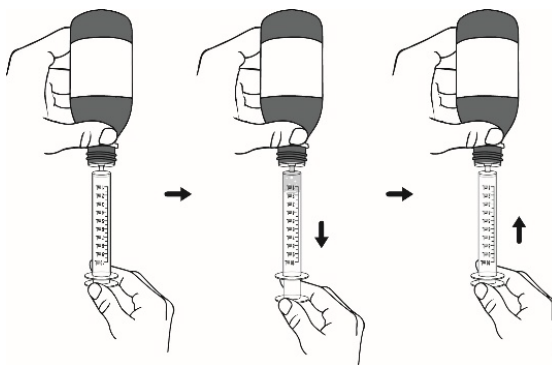
Tikai pirmajā lietošanas reizē: paņemiet pievienoto perorālo šļirci un stingri ievietojiet šļircs galu pudeles adaptera atverē (skatīt D. attēlu).

Visās pārējās lietošanas reizēs: paņemiet pievienoto perorālo šļirci, spiediet virzuli uz leju līdz galam (lai izspiestu gaisu) un stingri ievietojiet šļircs galu pudeles adaptera atverē (skatīt D. attēlu).



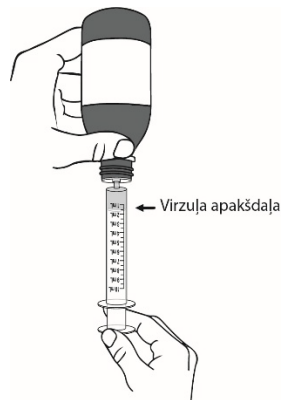
D. attēls

4. solis. Noturot perorālo šļirci vietā, apgrieziet pudeli otrādi. Lēnām velciet virzuli uz leju, lai ievilktu nelielu suspensijas daudzumu. Pēc tam spiediet virzuli uz augšu līdz galam, lai izspiestu gaisa burbuļus (skatīt E. attēlu).

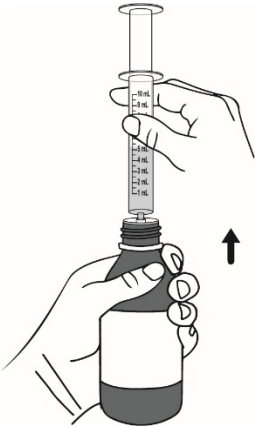
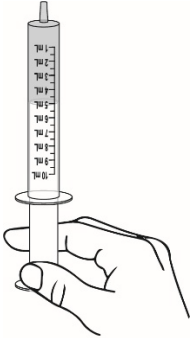
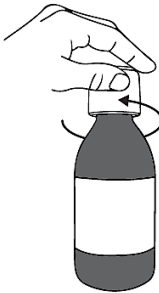


E. attēls

5. solis. Lēnām velciet virzuli uz leju, līdz virzuļa apakšdaļa ir vienā līmenī ar Duvyzat parakstītās devas atzīmi uz perorālās šļircs (skatīt F. attēlu).



F. attēls

6. solis. Turot virzuli tādā pašā stāvoklī, pagriežiet pudeli vertikāli un uzmanīgi novietojiet uz līdzenas virsmas. Uzmanīgi pagriežot vai velkot, izņemiet perorālo šļirci no pudeles adaptera atveres. Neturiet perorālo šļirci aiz virzuļa, jo virzulis var izkrist (skatīt G. attēlu). Lietojiet vai dodiet lietot Duvyzat uzreiz pēc ievilkšanas perorālajā šļircē. Neuzglabājiet uzpildītu perorālo šļirci.	 G. attēls
7. solis. Pārbaudiet, vai parakstītais Duvyzat tilpums (ml) ir iepildīts perorālajā šļircē (skatīt H. attēlu). H. attēlā ir parādīts 5 ml devas piemērs. Jūsu devai var būt citāds tilpums.	 H. attēls
8. solis. Lai lietotu Duvyzat devu, bērnam vai pieaugušajam ir jāapsēžas taisni. Perorālās šļirces gals ir jānovieto pret vaiga iekšpusi. Virzulis lēni jāspiež uz leju līdz galam, līdz perorālajā šļircē vairs nav palikušas zāles.	
9. solis. Pēc lietošanas uzlieciet pudelei vāciņu un pagriežiet pudeles vāciņu pa labi (pulksteņrādītāja virzienā), lai aizvērtu pudeli (skatīt I. attēlu).	 I. attēls
10. solis Izskalojiet perorālo šļirci ūdenī un ļaujiet tai nožūt. Uzglabā jiet perorālo šļirci tīrā, sausā vietā.	

Ja esat lietojis Duvyzat vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk nekā parakstīto Duvyzat devu, sazinieties ar ārstu vai slimnīcu. Ārsts izlems, kāda aprūpe jānodrošina. Tā var ietvert sirds funkcijas pārbaudi.

Ja esat aizmirsis lietot Duvyzat

Svarīgi ir lietot pareizu devu.

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet nākamo devu, kad nepieciešams.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Duvyzat

Nepārtrauciet Duvyzat lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Duvyzat lietošanas Jums var būt viena vai vairākas no šādām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā;
- samazināts trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija);
- caureja;
- paaugstināts tauku līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija);
- drudzis (pireksija);
- vemšana.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nemiers;
- aizcietējums;
- samazināta ēstgriba;
- reibonis;
- ādas apsārtums (eritēma);
- nogurums;
- caureja un vemšana (gastroenterīts);
- asiņu uzkrāšanās zem ādas (hematoma);
- paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs;
- locītavu sāpes (artralģija)
- muskuļu sāpes (mialģija);
- muskuļu vājums;
- izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Duvyzat

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc atvēršanas izlietot 60 dienu laikā.

Izmetiet visu neizlietoto Duvyzat suspensiju iekšķīgai lietošanai, kas palikusi pēc 60 dienām pēc pirmās iepakojuma atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Duvyzat satur

Aktīvā viela ir givinostats.

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 8,86 mg givinostata (hidrohlorīda monohidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 20 (E432), glicerīns (E422), tragakanta sveķi (E413), nātrija benzoāts (E211), persiku aromatizētājs (dabīgas aromatizējošas vielas, aromatizējošas vielas, propilēnglikols E1520), krējuma aromatizētājs (dabīgas aromatizējošas vielas, aromatizējošas vielas, propilēnglikols E1520), saharīna nātrija sāls (E954), šķidrāis sorbīts (E420), vīnskābe (E334), nātrija hidroksīds (E524), attīrīts ūdens.

Duvyzat ārējais izskats un iepakojums

Duvyzat ir balta līdz pelēkbalta vai viegli rozā suspensija iekšķīgai lietošanai.

Iepakojumā ir viena 140 ml pudele.

Pudele ir iepakojumā ar vienu 10 ml graduētu perorālo šļirci. Perorālā šļirce ir graduēta no 1 līdz 10 ml ar 0,5 ml soli.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itālija

Ražotājs

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spānija

vai

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Itālija

Skenējiet kodu ar mobilo ierīci, lai saņemtu lietošanas instrukciju citās valodās.



Vai apmeklējiet URL <https://www.duvyzat.eu>

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>