

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

DUVYZAT 8.86 mg/mL suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 8.86 mg givinostat (bħala hydrochloride monohydrate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull mL fih 4.4 mg ta' sodium benzoate (E211).

Kull mL fih 400 mg ta' sorbitol (E420).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali.

Suspensjoni omogenja, ta' kulur minn abjad sa abjad maħmuġ jew kemxejn roża meta tithallat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Duvyzat huwa indikat għat-trattament ta' distrofija muskolari ta' Duchenne (DMD) f'pazjenti li jistgħu jimxu, ta' 6 snin jew aktar, u flimkien ma' trattament b'kortikosteroidi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'givinostat għandu jinbada minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni tad-distrofija muskolari ta' Duchenne.

Pożoloġija

L-għadd tal-plejtlits u t-trigliceridi fil-linja bazi għandu jinkiseb u jiġi evalwat qabel ma jinbada givinostat. Givinostat m'għandux jinbada f'pazjenti li jkollhom għadd tal-plejtlits ta' inqas minn $150 \times 10^9/L$. L-għadd tal-plejtlits u t-trigliceridi għandu jiġi mmonitorjat kif irrakkomandat matul it-trattament biex jiġi ddeterminat jekk humiex meħtieġa modifiki fid-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4 u l-istruzzjonijiet għall-aġġustament tad-doża hawn taħt).

Barra minn hekk, f'pazjenti b'mard tal-qalb sottostanti jew li qed jieħdu mediċini fl-istess hin li jikkawżaw titwil tal-QT, għandha tittiehed ECG meta jinbada t-trattament b'givinostat, waqt l-użu fl-istess hin, u skont kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

Id-doża rakkomandata ta' givinostat hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem u għandha tingħata mill-ħalq darbtejn kuljum (ara Tabella 1).

Tabella 1 – Dożaġġ Rakkomandat

Piż ^(a)	Dożaġġ	Volum tas-suspensjoni orali
15 kg sa inqas minn 20 kg	22.2 mg darbtejn kuljum	2.5 mL darbtejn kuljum
20 kg sa inqas minn 40 kg	31 mg darbtejn kuljum	3.5 mL darbtejn kuljum
40 kg sa inqas minn 60 kg	44.3 mg darbtejn kuljum	5 mL darbtejn kuljum
60 kg jew aktar	53.2 mg darbtejn kuljum	6 mL darbtejn kuljum

^(a) Ibbażat fuq il-piż tal-ġisem attwali

Id-deċiżjoni li jitkompla t-trattament f'pazjenti li m'għadhomx jistgħu jimxu għandha tittiehed skont id-diskrezzjoni tat-tabib abbażi tal-evalwazzjoni globali tal-benefiċċju u r-riskju.

Aġġustament fid-doża għal tromboċitopenija, dijarea jew ipertrigliceridemija

Għandu jiġi applikat tnaqqis fid-doża (ara Tabella 2) għal pazjent li jkollu:

- Għadd ta' plejtlits ta' $< 150 \times 10^9/L$ ivverifikat minn żewġ valutazzjonijiet li jsiru ġimgha bogħod minn xulxin, jew
- Dijarea moderata jew severa (aktar minn 4 episodji ta' ppurgar kuljum), jew
- Trigliceridi waqt is-sawm $> 300 \text{ mg/dL}$ ivverifikati minn żewġ valutazzjonijiet li jsiru ġimgha bogħod minn xulxin.

Abbażi tas-severità ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament qabel il-modifika fid-dożaġġ.

Tabella 2 – Modifiki fid-dożaġġ għal reazzjonijiet avversi

Piż ^(a)	L-Ewwel Modifika fid-Dożaġġ ^(b)		It-Tieni Modifika fid-Dożaġġ ^(c)	
	Dożaġġ	Volum tas-Suspensjoni Orali	Dożaġġ	Volum tas-Suspensjoni Orali
15 kg sa inqas minn 20 kg	17.7 mg darbtejn kuljum	2 mL darbtejn kuljum	13.3 mg darbtejn kuljum	1.5 mL darbtejn kuljum
20 kg sa inqas minn 40 kg	22.2 mg darbtejn kuljum	2.5 mL darbtejn kuljum	17.7 mg darbtejn kuljum	2 mL darbtejn kuljum
40 kg sa inqas minn 60 kg	31 mg darbtejn kuljum	3.5 mL darbtejn kuljum	26.6 mg darbtejn kuljum	3 mL darbtejn kuljum
60 kg jew aktar	39.9 mg darbtejn kuljum	4.5 mL darbtejn kuljum	35.4 mg darbtejn kuljum	4 mL darbtejn kuljum

^(a) Ibbażat fuq il-piż tal-ġisem attwali

^(b) Jekk ir-reazzjoni(jiet) avversa/i jippersistu wara l-ewwel modifika fid-dożaġġ, għaddi għat-tieni modifika fid-dożaġġ.

^(c) Jekk ir-reazzjoni(jiet) avversa/i jippersistu wara t-tieni modifika fid-dożaġġ, Duvyżat għandu jitwaqqaf.

Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża doppja jew żejda jekk tinqabeż doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Duvyzat fit-tfal li għandhom inqas minn 6 snin ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Qabel ma tintuża, is-suspensjoni għandha tithawwad għal mill-inqas 30 sekonda billi ddawwar il-flixxun 180° għal madwar 40 darba, u l-omoġeneità tas-suspensjoni għandha tiġi vverifikata viżwalment.

It-taħwid hażin jista' jwassal għal dożaġġ żejjed jew dożaġġ baxx wisq.

Duvyzat irid jittiehed kif inhu (jiġifieri ma għandux jiġi dilwit fl-ilma/bl-ilma jew likwidi oħra).

Is-suspensjoni għandha tingħata bl-użu tas-siringa orali gradwata pprovduta biex jitkejjel il-volum xieraq tas-suspensjoni li jikkorrispondi għad-doża preskritta għall-pazjent.

Duvyzat għandu jingħata mal-ingestjoni tal-ikel biex tittaffa t-togħma morra ta' givinostat.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Effetti ematoloġiċi

Givinostat huwa assoċjat ma' tromboċitopenija relatata mad-doża u sinjali oħra ta' majelosoppressjoni, inkluż tnaqqis fl-emoglobina u n-newtrogenija.

L-effett huwa l-aktar prominenti fl-għadd tal-plejtlits (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jinkiseb għadd shih tad-demem qabel jinbeda t-trattament b'givinostat. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib matul it-trattament b'givinostat, jiġifieri kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn tat-trattament, fit-tielet xahar, u mbagħad kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem.

F'każ ta' tromboċitopenija persistenti, id-doża ta' givinostat għandha tiġi aġġustata. It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-anormalitajiet jibqgħu persistenti (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'żieda fid-doża minhabba żieda fil-piż, l-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib kull ġimagħtejn għall-ewwel xahrejn wara li d-doża tkun żdiedet.

Żieda fit-trigliceridi

Givinostat huwa assoċjat ma' żieda fit-trigliceridi fis-serum.

Il-livelli ta' trigliceridi għandhom jitkejlu qabel ma jinbeda t-trattament b'givinostat.

It-trigliceridi għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas fit-tielet xahar, fis-sitt xahar u mbagħad kull 6 xhur.

F'pazjenti b'DMD b'żieda persistenti fil-livelli ta' trigliceridi f'kundizzjoni ta' sawm (> 300 mg/dL), id-doża ta' givinostat għandha tiġi aġġustata kif indikat f'sezzjoni 4.2.

It-trattament b'givinostat għandu jitwaqqaf jekk it-trigliceridi jibqgħu għoljin minkejja intervent adegwat fid-dieta u aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi gastro-intestinali

Id-dijarea u r-rimettar kienu reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni hafna fil-provi klinici b'gvinostat f'DMD (ara sezzjoni 4.8).

Id-dijarea u r-rimettar normalment isehhu fl-ewwel fit gimghat wara l-bidu tat-trattament b'gvinostat.

Jistghu jigu kkunsidrati medicini antiemetici jew kontra d-dijarea waqt it-trattament b'gvinostat.

Il-fluwidu u l-elettroliti għandhom jigu sostitwiti kif mehtieg biex tigi evitata d-deidratazzjoni.

Id-doża ta' gvinostat għandha tigi agġustata f'każ ta' dijarea moderata jew severa (aktar minn 4 episodji ta' ppurgar kuljum) (ara sezzjoni 4.2).

It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-anormalitajiet jibqgħu persistenti (ara sezzjoni 4.2).

Titwil tal-QTc

Gvinostat jista' jikkawża titwil tal-intervall QTc f'doži 5 darbiet oghla mid-doża rakkomandata.

Gvinostat għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' aritmiji ventrikulari (inkluż torsades de pointes), pazjenti b'sindrome kongenitali ta' QT twil, mard tal-arterji koronarji, disturbi fl-elettroliti, jew bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw titwil tal-QT.

F'dawn il-pazjenti, l-ECGs għandhom jittiehdu meta jinbeda t-trattament b'Duvyzat, waqt l-użu fl-istess hin, u kif indikat klinikament.

F'pazjenti b'ipokalimija dan għandu jiġi kkoreġut qabel ma jinbeda gvinostat u jiġi mmonitorjat f'każ ta' deidratazzjoni minhabba dijarea.

Duvyzat għandu jitwaqqaf jekk l-intervall QTc ikun > 500 ms jew il-bidla mil-linja bażi tkun > 60 ms.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI) m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Din il-medicina fiha 400 mg sorbitol f'kull mL, li hu ekwivalenti għal 40 mg/kg.

L-effett addittiv ta' prodotti li fihom is-sorbitol (jew il-fructose) mogħtija fl-istess hin u l-konsum fid-dieta ta' sorbitol (jew fructose) għandu jitqies.

Il-kontenut ta' sorbitol fi prodotti mediċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibbiltà ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin.

Dan il-prodott mediċinali fih 4.4 mg sodium benzoate f'kull mL, li hu ekwivalenti għal 0.44 mg/kg.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol soidum (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Hija rakkomandata l-kawtela meta tingħata riċetta għal Duvyzat ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QT b'riskju magħruf jew possibbli għal torsade de pointes, eż., anestetici (eż. sevoflurane, propofol), antiarritmici tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol), antiemetici (ondansetron), antibijotici (fluconazole, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin), antipsikotici (aripiprazole, risperidone), u antistamini (eż. famotidine). Din il-lista hija indikattiva u mhux eżawrjenti.

L-effett tal-ġhoti ta' Duvyzat flimkien ma' medicini antitrombotici fuq l-għadd tal-plejtlits mhuwiex magħruf.

Duvyzat għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li qed jiehdu medicini li jittiehdu fl-istess hin li huma magħrufa li jżidu l-valuri tat-trigliceridi, peress li dan jista' jżid ir-riskju għal ipertrigliceridemija.

L-effett ta' gvinostat fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Inibizzjoni dgħajfa ta' CYP3A4, prinċipalment fl-imsaren, intweriet fi studju dwar l-Interazzjoni bejn Mediċina u Oħra (DDI, *Drug-Drug Interaction*) fil-bnedmin. Għandu jkun hemm kawtela meta givinostat jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq.

Il-potenzjal li jinibixxi l-proteina trasportatur P-gp fl-imsaren mhux eskluż. Prodotti mediċinali li huma magħrufa li huma substrat tat-trasportatur ta' P-gp u li għandhom margġini terapewtiku dejjaq għandhom jintużaw b'kawtela ma' givinostat.

Inibizzjoni dgħajfa tat-trasportatur OCT2 tat-tehid mill-kliewi giet osservata *in vitro* u fi provi kliniċi b'givinostat permezz ta' kejl tal-kreatinina. Prodotti mediċinali li huma magħrufa li huma substrat tat-trasportatur OCT2 u li għandhom margġini terapewtiku dejjaq għandhom jintużaw b'kawtela ma' givinostat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' givinostat f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax givinostat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk givinostat / metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Givinostat m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* mill-bnedmin dwar l-effett ta' givinostat fuq il-fertilità. Givinostat wera effetti avversi fuq il-glandoli aċċessorji f'firien irġiel, madankollu, il-fertilità tal-annimali ma kinitx affettwata (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza għall-bnedmin mhix magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Givinostat jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Jistgħu jsehhu sturdament u għeja wara l-għoti ta' givinostat (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' Duvyzat huwa bbażat fuq studju ta' fażi 3, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, ta' 18-il xahar f'total ta' 179 pazjent b'DMD li kienu jistgħu jimxu u li kellhom 6 snin jew aktar fuq trattament bi sterojdi fl-istess ħin, li minnhom 118 kienu jirċievu givinostat sa 62 mg darbtejn kuljum u 61 kienu jirċievu placebo (l-Istudju EPIDYS).

L-aktar avvenimenti komuni li sehhew fl-istudju kkontrollat bil-placebo (abbazi ta' termini aggregati fejn applikabbli) kienu dijarea (38.1%), uġiġħ addominali (33.9%), tromboċitopenija (32.2%), rimettar (28.8%) u ipertrigliceridemija (22.9%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u l-frekwenza (ara Tabella 3). It-tabella fiha avvenimenti avversi rrappurtati f' pazjenti ttrattati b'gvinostatat bi frekwenza akbar minn 2% meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo fl-istudju EPIDYS.

Il-gruppi tal-frekwenza huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna ($\geq 1/10$) u komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$); frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3 – Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina rrappurtati f' pazjenti ttrattati b'gvinostatat bi frekwenza akbar minn 2% meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo fl-istudju EPIDYS ikkontrollat bil-placebo

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Gastroenterite
Disturbi tad-demem u tas- sistema limfatika	Tromboċitopenija ^(a)	
Disturbi fil-metabolizmu u n- nutrizzjoni	Ipertrigliceridemija ^(b)	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament
Disturbi vaskulari		Ematoma
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea ^(c) , Rimettar, Ugħigh addominali ^(d)	Stitikezza
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Eritema, Raxx
Disturbi muskolu-skeltriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalgja, Artralġja, Dgħufija muskolari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Gheja
Investigazzjonijiet		Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem ^(e)

^(a) Tromboċitopenija tinkludi tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u tromboċitopenija;

^(b) Ipertrigliceridemija tinkludi ipertrigliceridemija u żieda fit-trigliceridi fid-demem;

^(c) Dijarea tinkludi dijarea u ppurgar artab;

^(d) Ugħigh addominali jinkludi ugħigh addominali u wġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome;

^(e) Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem tinkludi rizzultat anormali tat-test tal-funzjoni tat-tirojde u żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari

Bidliet ematologiċi

Gvinostatat intwera li jnaqqas l-għadd tal-plejtlits bl-akbar tnaqqis osservat wara madwar 88 jum u l-għadd tal-plejtlits baqa' baxx matul it-trattament. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' hrug ta' demem serju marbut mat-tromboċitopenja. Wara tnaqqis fid-doża ta' gvinostatat, il-plejtlits jergħu lura għall-valuri normali fi żmien madwar 3-4 ġimgħat.

Tromboċitopenija seħhet fi 32.2% tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat u fl-ebda pazjent fuq plaċebo. Minn dawn ir-reazzjonijiet, 86.8% kienu rrapportati bħala hġief u 13.2% bħala moderati.

L-għadd baxx ta' plejtlits irriżulta fi tnaqqis fid-doża ta' Givinostat fi 28% tal-pazjenti. Il-pazjenti b'għadd ta' plejtlits fil-linja bażi taħt il-limitu inferjuri tan-normal ġew esklużi mill-istudji.

Ġew osservati wkoll tnaqqis fl-emoglobina u tnaqqis fin-newtrofili f'pazjenti ttrattati b'givinostat meta mqabbla mal-plaċebo.

Bidliet fit-trigliceridi

Givinostat intwera li jżid il-livelli tat-trigliceridi, bl-akbar żieda osservata wara madwar 221 jum.

Wara interruzzjoni fid-doża ta' givinostat, il-livelli ta' trigliceridi jergħu lura għall-valuri fil-linja bażi fi żmien madwar 90 jum.

Trigliceridi għoljin (jiġifieri livelli ta' > 300 mg/dL) irriżultaw fi twaqqif u wasslu għal modifika fid-dożaġġ fi 2% u 8%, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat.

Ipertrigliceridemija seħhet fi 22.9% tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat. Minn dawn l-avvenimenti, 70.4% ġew irrappurtati bħala hġief, 25.9% bħala moderati u f'każ wieħed (3.7%) bħala severi.

Disturbi gastro-intestinali

Disturbi gastro-intestinali, inkluż dijarea, rimettar u wġiġħ addominali, seħhew f'pazjenti ttrattati b'givinostat.

Id-dijarea kienet irrappurtata fi 38% tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat (b'każ sever wieħed irrappurtat) meta mqabbla ma' 18% tal-pazjenti fuq plaċebo. Id-dijarea normalment seħhet fl-ewwel ftit ġimghat wara l-bidu tat-trattament b'Duvyzat.

Ir-rimettar seħh f'29% tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat (b'2 każijiet severi rrapportati) meta mqabbla ma' 13% tal-pazjenti fuq plaċebo. Ir-rimettar normalment seħh fi żmien l-ewwel xahrejn tat-trattament. Uġiġħ addominali seħh f'34% tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat meta mqabbla ma' 23% tal-pazjenti fuq plaċebo. Każ wieħed ta' wġiġħ addominali kien serju.

Deskrizzjoni ta' anormalitajiet oħra tal-laboratorju

Reazzjonijiet avversi ta' ipotiroidiżmu u/jew żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) seħhew f'5% tal-pazjenti ttrattati b'Duvyzat meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti li rċewew plaċebo.

Barra minn hekk, ġew osservati avvenimenti ta' ipotiroidiżmu (komuni) fit-trattament fit-tul.

Il-livelli tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm ġeneralment kienu sa darbtejn il-limitu superjuri tan-normal bl-ebda bidla jew b'bidliet żgħir fl-ormoni tat-tirojde.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, għandha tiġi pprovduta kura medika ta' appoġġ, inkluż monitoraġġ kardijaku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għal disturbi tas-sistema muskolu-skeletrika, Kodiċi ATC: M09AX14.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Givinostat huwa inibitur ta' histone deacetylase (HDAC) tal-klassi I u II li jimmodula l-attività mhux ikkontrollata ta' HDAC fil-muskoli distrofici, li jikkontribwixxi għall-patoloġija tad-distrofija muskolari ta' Duchenne (DMD).

L-inibizzjoni ta' HDAC minn givinostat intweriet li tnaqqas il-ħsara lill-fibra tal-muskoli, l-infjammazzjoni muskolari kronika, il-fibrozi, id-depożitu tax-xaħam, u li tippromwovi l-bijogenesi mitokondrijali.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' givinostat huwa indipendenti mill-mutazzjoni sottostanti tal-gene tad-distrofina li tikkawża l-marda.

Frazzjoni ta' xaħam fil-muskoli kif evalwata permezz ta' spettroskopija bl-MR

Il-perċentwal tal-frazzjoni tax-xaħam preżenti fil-muskoli vastus lateralis (VLM, *vastus lateralis muscles*) tal-koxxa tkejjel fl-Istudju EPIDYS bl-użu ta' spettroskopija bir-reżonanza manjetika. Wara 18-il xahar, għall-pazjenti bi frazzjoni ta' xaħam fil-VLM fil-linja bażi fil-medda ta' $> 5\%$ sa $\leq 30\%$, żieda medja LS fil-frazzjoni ta' xaħam fil-VLM kienet ta' 7.63% fil-pazjenti ttrattati b'Duwyzat meta mqabbla ma' żieda ta' 10.56% fil-pazjenti li rċevew placebo.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Duwyzat f'pazjenti b'DMD ġew iġvalutati fl-istudju EPIDYS. EPIDYS kien studju ta' 18-il xahar, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 2:1, double-blind u kkontrollat bil-placebo ta' 179 pazjent b'DMD li setgħu jimxu u li kellhom 6 snin jew aktar. Givinostat jew placebo ngħataw flimkien ma' doża stabbli ta' kortikosteroidi matul l-istudju kollu. Il-pazjenti ġew rekrutati f'2 gruppi:

- Grupp A (120 Pazjent): individwi b'FF fil-VLM fil-linja bażi fil-medda ta' $> 5\%$ u $\leq 30\%$, kif iġvalutat minn MRS.
- Grupp B (59 Pazjent): individwi b'FF fil-VLM fil-linja bażi barra mill-firxa ta' hawn fuq (il-kriterji l-oħra kienu l-istess).

Ġie applikat kors ta' trattament b'doża bbażata fuq il-piż. Inizjalment id-doża tal-bidu kienet 17.7–62 mg givinostat mogħti mill-ħalq darbtejn kuljum, b'doża mnaqqsa ta' 11.8–41.4 mg darbtejn kuljum. Il-protokoll imbagħad ġie emendat biex titnaqqas id-doża tal-bidu għal parteċipanti ġodda, għal 11.8–41.4 mg darbtejn kuljum, filwaqt li kien permess tnaqqis ulterjuri tad-doża ta' 9.4–33.1 mg darbtejn kuljum.

Il-punt aħħari primarju fil-Grupp A (popolazzjoni ta' analiżi primarja speċifikata minn qabel) kien il-bidla fil-ħin biex wiehed jitla' 4 turgien (4SC, *4 stairs climb*) wara 18-il xahar.

Il-punt aħħari primarju ntlahaq, givinostat naqqas b'mod sinifikanti ($p=0.035$) it-tnaqqis fl-4SC meta mqabbel mal-placebo abbażi tal-analiżi tal-iskala log speċifikata minn qabel (Tabella 4). Meta r-riżultati ġew analizzati fl-iskala mhux tal-log, il-medja tal-4SC żdiedet b'1.25 sekondi fil-grupp ta' givinostat meta mqabbel ma' 3.03 sekondi fil-grupp tal-placebo (ara Tabella 4). Għalhekk, l-effett tat-trattament (bidla mil-linja bażi, givinostat nieqes il-placebo) kien –1.78 sekondi ($p=0.037$).

Tabella 4 – L-Istudju EPIDYS: Hin (Sekondi) għal 4SC, Bidla mil-Linja Bażi sa 18-il Xahar (Grupp A)

Hin għal 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Plaċebo [§] (N = 39)
Analizi tal-Iskala tal-Log*		
Medja GLS (SE tal-iskala tal-log) (CI ta' 95%)	1.27 (0.040) (1.172, 1.372)	1.48 (0.058) (1.317, 1.657)
Proporzjon tal-medja GLS (givinostat/plaċebo) (SE tal-iskala tal-log) (CI ta' 95%) Valur p	0.86 (0.071) (0.745, 0.989) 0.0345	
L-Ebda Analizi tal-Iskala tal-Log		
Medja LS (CI ta' 95%)	1.25 (0.311, 2.181)	3.03 (1.666, 4.394)
Differenza fil-medji LS (givinostat-plaċebo) (CI ta' 95%) Valur p	-1.78 (-3.462, -0.106) 0.0374	

*L-analizi tal-Iskala tal-Log saret peress li d-data ma kellhiex distribuzzjoni normali.

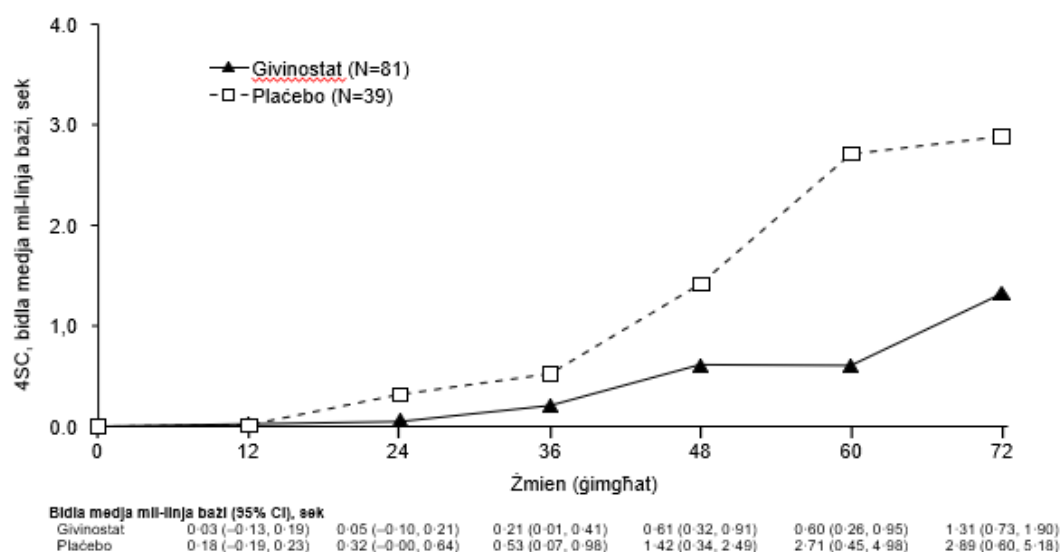
§ Givinostat jew plaċebo ngħataw flimkien ma' doża stabbli ta' kortikosteroidi matul l-istudju kollu.

Nota: Il-Medji LS, CIs, u valuri p jinkisbu minn mudell tal-analizi tal-kovarjanza (ANCOVA, *analysis of covariance*) fuq il-bidla mil-linja bażi fl-4SC f'Xahar 18.

Il-bidla fil-medja GLS mil-linja bażi għandha tiġi interpretata bħala bidla fir-rata (EOS/linja bażi).

Il-Figura 1 tiddekrivi l-hin medju osservat għal 4SC matul it-72 ġimgħa ta' trattament fiż-żewġ gruppi.

Figura 1 – Studju 48: Bidla Medja Osservata f'Sekondi għal 4SC skont it-Trattament maż-Żmien (Grupp A)

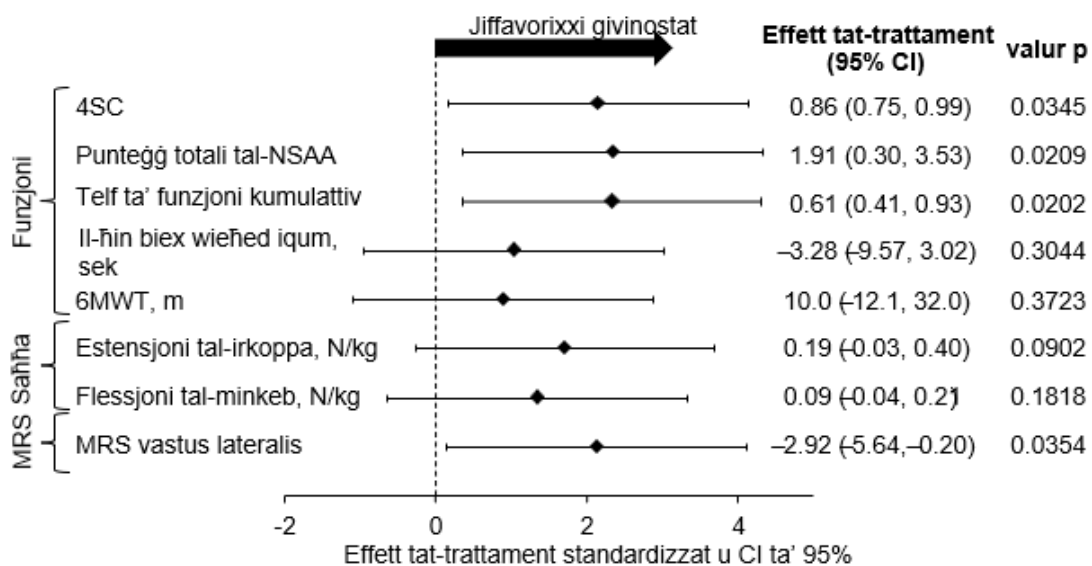


*Givinostat jew plaċebo ngħataw flimkien ma' doża stabbli ta' kortikosteroidi matul l-istudju kollu.

Il-punti ahħarin sekondarji ewlenin tal-effikaċja fil-Grupp A kienu l-bidla mil-linja bażi sa 18-il xahar fil-funzjoni fiżika vvalutata skont in-North Star Ambulatory Assessment (NSAA), il-hin biex wiehed

iqum mill-art (TTR, *time to rise from floor*); id-distanza li wiehed jimxi f'6 minuti (6MWT); is-saħħa tal-muskoli evalwata mill-estensjoni tal-irkoppa u l-flessjoni tal-minkeb kif imkejla mill-mijometrija miżmuma bl-idejn (HHM, *hand-held myometry*); u l-frazzjoni tax-xaħam tal-muskoli vastus lateralis evalwata bit-teknika tal-Ispettroskopija bir-Reżonanza Manjetika (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*). B'mod ġenerali, ir-riżultati tal-punti aħħarin sekondarji ewlenin li jivvalutaw il-funzjoni, is-saħħa u l-morfoloġija tal-muskoli ma laħqux sinifikat statistiku formali abbażi tal-analiżi Hochberg speċifikata minn qabel, madankollu l-eżiti kollha kienu favur givinostat (Figura 2).

Figura 2 – L-Istudju EPIDYS: Punti Aħħarin Primarji u Sekondarji Ewlenin tal-Effikaċja ta' Givinostat meta mqabbel mal-Placebo (Grupp A)[§]



[§] Givinostat jew placebo ngħataw flimkien ma' doża stabbli ta' kortikosteroidi matul l-istudju kollu.

Is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja fit-tul ta' givinostat huma evalwati fi studju open label ta' estensjoni fit-tul (OLE, *open label long-term extension*) prospettiv li għadu għaddej, bl-isem ta' STUDY 51. Il-pazjenti li temmew il-prova ta' fażi 2 ta' givinostat (STUDY 43) u l-pazjenti li temmew il-prova ta' fażi 3 ta' givinostat (EPIDYS) ġew irreġistrati fi STUDY 51. Barra minn hekk, 30 pazjent li qatt ma kienu ħadu givinostat ġew irreġistrati wkoll fil-koorti tal-OLE. B'kollox, 207 pazjenti rġiel ġew irreġistrati u rċevew givinostat b'kors ta' doża bbażat fuq il-piż li jvarja minn 9.4 mg darbtejn kuljum sa 62 mg darbtejn kuljum. Il-pazjenti kollha kienu fuq doża stabbli ta' kortikosteroidi qabel ma rreġistraw u komplew it-trattament bil-kortikosteroidi matul l-istudju.

Il-benefiċċju/riskju ta' givinostat fin-nuqqas ta' trattament b'kortikosteroidi fl-istess ħin f'pazjenti b'DMD ma ġiex determinat.

Il-benefiċċju/riskju ta' givinostat f'pazjent li ma jistgħux jimxu ma ġiex determinat.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Duvyatz f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'DMD.

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea

għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni għda dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Givinostat jiġi assorbit sew wara l-ġħoti orali. Il-konċentrazzjonijiet medji fil-plażma jiżdiedu b'mod proporzjonat mad-doża, u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jinkisbu madwar 2-3 sigħat wara l-ġħoti. Ikla standard b'kontenut għoli ta' xaham irriżultat f'xi żieda fl-esponiment (żieda ta' madwar 30% fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma maż-żmien [AUC, *area under the curve*] u żieda ta' madwar 20% fil-konċentrazzjoni massima fil-plażma [C_{max}]) u dewmien fil-ħin sal-konċentrazzjoni massima (T_{max}) minn sagħtejn sa 3 sigħat. Il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss jinkisbu fi żmien 5 sa 7 ijiem wara d-dożaġġ kemm darba kuljum kif ukoll darbtejn kuljum. Għet osservata akkumulazzjoni moderata ta' inqas minn darbtejn iżjed wara l-ġħoti darbtejn kuljum. Analizi farmakokinetika bbażata fuq il-fiżjoloġija, inkluda *data* minn voluntiera f'saħħithom, bassret bijodisponibbiltà orali fil-bnedmin ta' $\geq 50\%$ wara għoti orali wieħed fil-medda tad-doża ta' 44.3 sa 177.2 mg.

Distribuzzjoni

Givinostat jehel madwar 96% tiegħu mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u huwa diviż kemxejn fiċ-ċelluli ħomor tad-dem (il-proporzjon tad-dem mal-plażma = 1.3).

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* bi preparazzjonijiet enzimatiċi tal-bnedmin flimkien mal-metaboliżmu tal-annimali *in vitro* u *in vivo* wrew li givinostat huwa metabolizzat b'mod estensiv u jiffurma diversi metaboliti. CYP450 u UGTs mhumex involuti fir-reazzjonijiet metaboliki ewlenin. L-enzimi li jiffurmaw il-metaboliti primarji ġew identifikati biss parzjalment. Ġew ikkaratterizzati erba' metaboliti ewlenin, li huma inattivi, fl-ispeċijiet tal-bnedmin u tal-annimali, għalkemm b'differenzi fl-ammonti kwantitattivi.

Eliminazzjoni

Fil-plażma, givinostat juri profil ta' eliminazzjoni b'żewġ fażijiet b'fażi ta' eliminazzjoni terminali apparenti medja (half-life) ta' madwar 6 sigħat. L-eliminazzjoni ta' givinostat x'aktarx tiddependi fuq il-metaboliżmu segwit minn tneħħija mill-kliwi u mill-marrara. L-eliminazzjoni fl-awrina ta' givinostat u l-metaboliti ewlenin fil-bnedmin għet evalwata f'voluntiera f'saħħithom wara doži ta' darba u ripetuti ta' givinostat. Il-perċentwal ta' givinostat mhux mibdul irkuprat fl-awrina kien baxx ħafna kemm wara għoti ta' darba kif ukoll wara għoti ripetuti darbtejn kuljum (< 3% tad-doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' givinostat hija lineari, peress li l-AUC $_{\infty}$ miksuba wara għoti ta' darba hija komparabbli ma' dik b'għoti ripetuti ta' darba kuljum, b'akkumulazzjoni minima apparenti possibbli tas-sustanza attiva maż-żmien (medda ta' proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni misjuba 1.0 - 1.7). Il-linearità għet ittestjata wara għoti ta' darba ta' doži ta' 44.3 sa 354.4 mg u għoti multipli ta' doži ta' 44.3 sa 177.2 mg.

Piż

Abbażi tal-analizzjiet tal-PK tal-popolazzjoni, il-piż irriżulta li jaffettwa b'mod sinifikanti t-tneħħija ta' givinostat.

L-effett mhuwiex lineari, jiġifieri l-effett huwa akbar f'pizizzjiet iżgħar u iżgħar f'pizizzjiet ta' 30 kg jew aktar. Għalhekk, hija rrakkomandata doża bbażata fuq il-piż.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi

L-analiżizzjiet tal-PK tal-popolazzjoni juru li l-eżet jew l-għoti flimkien ma' kortikosteroidi ma għandhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' givinostat.

Il-farmakokinetika ta' givinostat ġiet evalwata f'pazjenti pedjatriċi rġiel b'DMD minn 6 snin 'il fuq.

Indeboliment fil-fwied

Givinostat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Għandu jkun hemm kawtela fl-għoti u l-monitoraġġ tal-prodott f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-kliewi

Givinostat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Madankollu, l-indeboliment tal-kliewi mhuwiex mistenni li jaffettwa l-esponiment ta' givinostat minhabba li t-tneħħija mill-kliewi mhijiex rotta sinifikanti tal-eliminazzjoni ta' givinostat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar it-tossicità orali b'dożi ripetuti fil-firien u fix-xadini, ġie osservat tnaqqis dipendenti fuq id-doża fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm b'atrofija relatata tal-organi limfojdi (it-timu, in-nodi limfatiċi u l-milsa), fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm u tal-plejtlits, u fiċ-ċellularità fil-mudullun tal-għadam b'givinostat. Kienet osservata wkoll zieda fl-enzimi tal-fwied. Fix-xadini, ġiet indotta wkoll iperplażja tal-kanal biljari. Dawn it-tossicitajiet ġeneralment kienu reversibbli mat-twaqqif tal-medicina, iżda żviluppaw f'esponimenti aktar baxxi ta' givinostat fl-annimali minn daww miksuba bid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*).

Effett tossiku fuq il-ġeni u karċinogeneċità

Givinostat irriżulta pożittiv għall-mutazzjonijiet frameshift f'dożi għoljin *in vitro* fil-batterji (it-test Ames), negattiv fiċ-ċelluli mammiferi (TK+/- fiċ-ċelluli tal-limfoma tal-grieden), u negattiv *in vivo* fil-firien transġeniċi BigBlue u fil-lokus Pig-a.

Bħala konklużjoni, givinostat ma jgħolqx potenzjal tossiku rilevanti għall-ġeni *in vivo*.

Bħalissa m'hemm l-ebda *data* minn studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'givinostat.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Givinostat ikkawża tnaqqis dipendenti fuq id-doża fid-daqs u l-piż tal-organi aċċessorji maskili li jibdw anki bl-inqas doża. Annimali b'doża medja u għolja wrew zieda fl-intervall ta' qabel l-att sesswali u ammonti aktar baxxi ta' plugs ta' kopulazzjoni li probabbilment jirriżultaw minn disturb fil-formazzjoni tal-eġakulazzjoni. Madankollu, il-parametri tal-isperma u n-numru ta' nisa tqal ma kinux affettwati.

Ġew osservati effetti avversi fuq l-omm fil-livelli ta' doża għolja fl-istudji dwar l-embriju u l-fetu u fl-istudji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid. L-effetti fuq il-ġestazzjoni, l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu u l-parametri tal-boton tqiesu bħala sekondarji għat-tossicità tal-omm. Madankollu, l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu u l-parametri tal-boton kienu diġà osservati f'livelli ta' doża medja fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu tal-firien u l-fniek kif ukoll fil-grupp ta' doża baxxa tal-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel/wara t-twelid. Ma kien hemm l-ebda effett avvers fuq l-imġiba tal-frieħ, it-tkabbir newroloġiku, il-maturazzjoni sesswali u l-funzjoni riproduttiva.

B'mod ġenerali, ġew osservati effetti fuq it-tossiċità riproduttiva f'esponimenti aktar baxxi għal givinostat fl-annimali minn dawk miksuba fl-MRHD, hlief għall-istudju dwar l-iżvilupp tal-embriju l-fetu fil-fniek b'margini ta' sigurtà ta' madwar 10 lejn l-esponiment tal-bniedem fl-MRHD.

Tossiċità f'età żgħira

Fil-firien, ġew osservati xi effetti fuq il-parametri ematoloġiċi u l-organi limfojdi fil-livelli għoljin tad-doża, li kienu kompletament jew parzjalment riversibbli. Dawn l-effetti ġew osservati f'esponimenti aktar baxxi ta' givinostat fl-annimali milli dawk miksuba fl-MRHD. Ma ġie osservat l-ebda effett relatati mat-trattament fuq it-tkabbir tal-annimali, il-maturazzjoni sesswali, il-prestazzjonijiet riproduttivi, u fl-iżvilupp newrokomportamentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 20 (E432)

Glycerol (E422)

Tragacanth gum (E413)

Sodium benzoate (E211)

Togħma tal-ħawħ: sustanzi aromatizzanti naturali, sustanzi aromatizzanti, propylene glycol (E1520)

Togħma tal-krema: sustanzi aromatizzanti naturali, sustanzi aromatizzanti, propylene glycol (E1520)

Saccharin sodium (E954)

Liquid sorbitol (E420)

Tartaric acid (E334)

Sodium hydroxide (E524)

Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba: 60 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene terephthalate ambra li fih 140 mL ta' suspensjoni orali magħluq b'għatu tal-polyethylene ta' densità għolja rezistenti għall-ftuħ mit-tfal b'adapter tas-siringa tal-polyethylene ta' densità baxxa.

Kull pakkett fih flixxun wieħed u siringa gradwata orali waħda ta' 5 mL.

Is-siringa ta' 5 mL hija ggradwata minn 1 sa 5 mL b'inkrementi ta' 0.5 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ

EU/1/25/1930/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 Ġunju 2025

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

jew

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
L-Italja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' givinostat fit-trattament tad-Distrofija Muskolari ta' Duchenne f'pazjenti li jistgħu jimxu, li jkollhom minn 6 snin 'il fuq, u bi trattament bil-kortikosteroidi fl-istess hin, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo f'pazjenti li jistgħu jimxu b'Distrofija Muskolari ta' Duchenne, skont protokoll li kien hemm qbil fuqu.	31 ta' Lulju 2033
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' givinostat fit-trattament tad-Distrofija Muskolari ta' Duchenne f'pazjenti li jistgħu jimxu, li jkollhom minn 6 snin 'il fuq, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati finali ta' studju mhux intervenzjonali bbażat fuq <i>data</i> minn siti u/jew reġistri ta' pazjenti, skont protokoll li kien hemm qbil fuqu.	Rapport finali Diċembru <u>2037</u>

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Duvyzat 8.86 mg/mL suspensjoni orali
givinostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL fih 8.86 mg givinostat (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium benzoate (E211) u sorbitol (E420) Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni orali

Flixxun ta' 140 ml b'siringa ta' dożaġġ gradwata ta' 5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

Hawwad, billi ddawwar il-flixxun 'il fuq u 'l isfel madwar 40 darba, għal mill-inqas 30 sekonda sakemm il-likwidu jkun omoġenju



Skennja hawn għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.duvyzat.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

Ladarba jinfetaħ, uża fi żmien 60 jum

Data meta nfetaħ għall-ewwel darba:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

L-Italja

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1930/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Duvyzat

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Duvyzat 8.86 mg/mL suspensjoni orali
givinostat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL fih 8.86 mg givinostat (bħala hydrochloride monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sodium benzoate (E211), u sorbitol (E420)
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni orali
140 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Ara l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Hawwad qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:
Ladarba jinfetaħ, uża fi żmien 60 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1930/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Duvyzat 8.86 mg/mL suspensjoni orali givinostat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra dan-il fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Duvyzat u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Duvyzat
3. Kif għandek tiehu Duvyzat
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Duvyzat
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Duvyzat u għalxiex jintuża

Duvyzat fih is-sustanza attiva givinostat.

Jintuża biex jittratta d-distrofija muskolari ta' Duchenne (DMD) f'pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar, li jistgħu jimxu u li qegħdin jiehdu trattament ta' steroidi.

DMD hija kkawżata minn mutazzjonijiet fil-gene DMD. Dawn il-bidliet fil-gene jikkompromettu l-funzjoni taċ-ċelluli tal-muskoli u jwasslu għal degradazzjoni progressiva tal-muskoli.

Billi jimblokka l-attività tal-enzimi HDAC fiċ-ċelluli tal-muskoli, Duvyzat jipprevjeni d-degradazzjoni tal-muskoli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Duvyzat

Tihux Duvyzat

- Jekk inti (jew it-tifel jew tifla tiegħek) allergiku għal givinostat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Duvyzat.

Duvyzat ibaxxi n-numru ta' ċelluli tad-demem fid-demem tiegħek, l-aktar notevoli n-numru ta' plejtlits fid-demem responsabbli għat-tagħqid tad-demem (kundizzjoni magħrufa bħala tromboċitopenja).

It-tabib tiegħek se jiċċekkja d-demem tiegħek għal-livelli tal-plejtlits qabel it-trattament u regolarment waqt il-kors kollu tat-trattament b'Duvyzat.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża biex iżid l-għadd tal-plejtlits tiegħek jew iwaqqaflek it-trattament b'Duvyzat jekk it-tromboċitopenija tkompli.

Avża lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi hruġ ta' demm mhux mistenni.

Duvyzat jista' jkun assoċjat ma' żieda fil-livelli ta' xahmijiet (trigliceridi) fid-demm tiegħek.

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm qabel ma tibda Duvyzat u b'mod regolari matul it-trattament biex jiċċekkja l-livelli tat-trigliceridi tiegħek.

Id-doża ta' givinostat tista' titnaqqas f'każ ta' żieda persistenti fil-livelli ta' xahmijiet (trigliceridi) fid-demm tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jwaqqaflek it-trattament jekk il-livelli ta' xahmijiet fid-demm tiegħek (trigliceridi) ma jonqsux minkejja l-miżuri tad-dieta u t-tnaqqis fid-doża.

Tista' tesperjenza dijarea u rimettar waqt li tkun qed tieħu Duvyzat.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' Duvyzat abbażi tas-severità tad-dijarea jew iwaqqaflek it-trattament jekk id-dijarea u r-rimettar ma jmorrux għall-aħjar.

It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra l-użu ta' mediċini għat-trattament tar-rimettar, id-dijarea u biex tevita telf eċċessiv ta' fluwidi.

Doži għoljin ta' Duvyzat (5 darbiet oġġla mid-doża rakkomandata) jistgħu jikkawżaw taħbit tal-qalb irregolari. It-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk tistax tuża Duvyzat meta jkun hemm żieda fir-riskju ta' taħbit tal-qalb mhux normali, livelli ta' minerali mhux normali f'gismek jew l-użu fl-istess ħin ta' mediċini oħra.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja l-funzjoni ta' qalbek meta tibda Duvyzat jekk għandek problema tal-qalb sottostanti jew jekk tuża mediċini li jistgħu jikkawżaw taħbit tal-qalb irregolari.

It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwaqqaf it-trattament b'Duvyzat jekk it-taħbit tal-qalb tiegħek jinstab li huwa irregolari.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek, li jista' jwaqqaf it-terapija tiegħek b'Duvyzat, jekk tfeġġ xi waħda mill-kundizzjonijiet ta' hawn fuq.

Mediċini oħra u Duvyzat

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Duvyzat jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji ta' xi mediċini oħra billi jżid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm. Eżempji ta' dawn il-mediċini jinkludu:

- carbamazepine, phenytoin (mediċina li tintuża għat-trattament tal-epilessija),
- amitriptyline (mediċina li tintuża biex tittratta burdata mdejqa u depressjoni),
- digoxin (mediċina li tintuża biex tittratta l-insuffiċjenza tal-qalb u ritmi mhux normali tal-qalb),
- metformin (mediċina biex tikkontrolla d-dijabete tat-tip II),
- amiloride (mediċina li tintuża biex tittratta pressjoni tad-demm għolja),
- antagonisti tar-riċettur tal-istamina tat-tip 2 (mediċina li tintuża biex tittratta ulċeri duwodenali u gastrici u hruq ta' stonku komuni).

Hija rakkomandata l-kawtela meta Duvyzat jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jikkawżaw taħbit anormali tal-qalb.

Tqala u treddiegħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Duvyzat, ikkonsulta lit-tabib tiegħek immedjatament. L-użu ta' Duvyzat għandu jiġi evitat waqt li tkun tqila jew qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina tista' tikkawża sturdament jew gheja. Jekk tħossok stordut jew għajjen, issuqx u thaddimx magni.

Duvyzat fih sorbitol, sodium benzoate u sodium

Sorbitol:

Din il-medicina fiha 400 mg sorbitol f'kull mL.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. ekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel / tifla tiegħek) għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja tal-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek / bintek) tieħu jew tingħata din il-medicina.

Sodium benzoate:

Din il-medicina fiha 4.4 mg sodium benzoate f'kull mL.

Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-ġilda u l-ġhajnejn) fi trabi tat-twelid (sal-età ta' 4 ġimgħat).

Sodium:

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Duvyzat

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Duvyzat għandu jittiehed mill-ħalq, permezz ta' siringa. Għandu jittiehed darbtejn kuljum. Id-doża rakkomandata ta' Duvyzat tiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek, kif muri fit-Tabella 1.

Tabella 1 – Doża Rakkomandata

Piż (kg)	Volum tas-suspensjoni orali Duvyzat li għandu jittiehed darbtejn kuljum
≥ 15 u < 20	2.5 mL
≥ 20 u < 40	3.5 mL
≥ 40 u < 60	5.0 mL
≥ 60	6.0 mL

Jekk id-doża preskritta tiegħek hija aktar minn 5 mL f'kull doża, tista' tuża l-istess siringa orali aktar minn darba.

Id-doża tiegħek jista' jkollha bżonn titbaxxa (ara Tabella 2) mit-tabib tiegħek jekk jidhru ċerti sintomi (ara Twissijiet u prekawzjonijiet):

- tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits;
- dijarea moderata jew severa (aktar minn 4 episodji ta' ppurgar kuljum);
- żieda fil-livelli ta' xaħmijiet fid-demem tiegħek.

Tabella 2 – L-ewwel tnaqqis tad-doża

Piż (kg)	Volum tas-suspensjoni orali Duvyzat li għandu jittiehed darbtejn kuljum
≥ 15 u < 20	2.0 mL
≥ 20 u < 40	2.5 mL
≥ 40 u < 60	3.5 mL
≥ 60	4.5 mL

Jekk l-anormalitajiet ta' hawn fuq ma jaqilbux għall-aħjar, it-tabib tiegħek jista' jkompli jnaqqaslek id-doża (ara Tabella 3).

Tabella 3 – It-tieni tnaqqis tad-doża

Piż (kg)	Volum tas-suspensjoni orali Duvyzat li għandu jittiehed darbtejn kuljum
≥ 15 u < 20	1.5 mL
≥ 20 u < 40	2.0 mL
≥ 40 u < 60	3.0 mL
≥ 60	4.0 mL

Jekk dawn l-anormalitajiet jibqgħu jippersistu jew jekk tesperjenza taħbit tal-qalb irregolari, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwaqqaflek it-trattament b'Duvyzat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Duvyzat huwa għal użu orali.

Is-suspensjoni orali trid tithawwad bl-idejn madwar 40 darba għal mill-inqas 30 sekonda billi ddawwar il-flixxun kontinwament 'il fuq u 'l isfel sakemm is-suspensjoni orali tithallat sew u tkun tidher l-istess f'kull parti.

Is-suspensjoni tingħata f'doži bl-użu tas-siringa orali gradwata.

Informazzjoni importanti dwar id-dożaġġ ta' Duvyzat:

Staqsli lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek biex jurik kif tkejjel id-doża preskritta tiegħek.

- Hu Duvyzat kif ordnat mit-tabib tiegħek (ara Tabelli 1, 2, 3);
- Id-doża rakkomandata ta' Duvyzat tittiehed mill-halq darbtejn kuljum;
- Hu Duvyzat kif inhu (ma għandux jiġi dilwit fl-ilma/bl-ilma jew likwidi oħra);
- Hu Duvyzat mal-ikel biex tnaqqas it-togħma morra ta' givinostat;
- Dejjem għandek tiegħu Duvyzat billi tuża s-siringa orali (5 mL) li tigi mal-medicina.

L-ewwel darba li tuża l-flixxun biss:
Nehhi l-flixxun ta' Duvyzat u s-siringa orali ta' 5 mL mill-kartuna (ara Figura A).

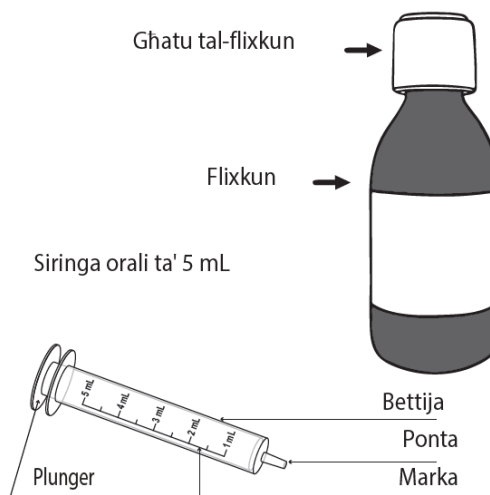


Figura A

Pass 1. Żgura li l-flixxun huwa magħluq sew u ħawwad il-flixxun madwar 40 darba **għal mill-inqas 30 sekonda** billi ddawwar il-flixxun kontinwament 'il fuq u 'l isfel (ara Figura B). Ieqaf meta s-suspensjoni orali Duvyzat tkun thalltet sew u tidher l-istess f'kull parti.

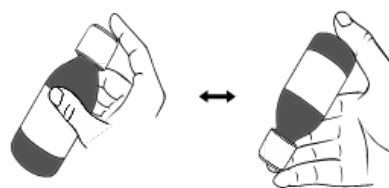


Figura B

Pass 2. Iftah il-flixxun billi tagħfas 'l isfel fuq l-għatu tal-flixxun u ddawru lejn ix-xellug (kontra d-direzzjoni tal-arloġġ) (ara Figura C). Tarmix l-għatu tal-flixxun.

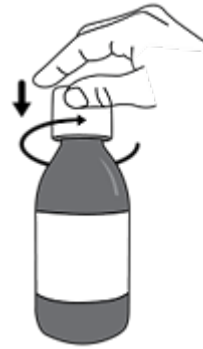


Figura C

Pass 3.

Għall-ewwel darba li jintuża biss: Hu s-siringa orali pprovduta għall-użu u dahhal b'mod sod il-ponta tas-siringa orali fil-fetha tal-adapter tal-flixxun (ara Figura D).

Għall-użi l-oħra kollha: Hu s-siringa orali pprovduta għall-użu, imbotta l-planger 'l isfel kemm tista' (biex tneħhi l-arja) u dahhal b'mod sod il-ponta tas-siringa orali fil-fetha tal-adapter tal-flixxun (ara Figura D).

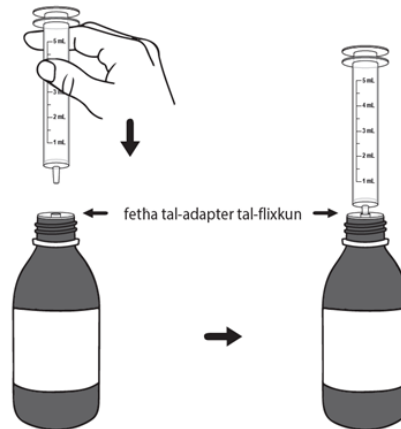


Figura D

Pass 4. Filwaqt li żżomm is-siringa orali f'postha, aqleb il-flixxun rasu 'l isfel. Bil-mod iġbed il-planger 'l isfel biex tiġbed lura ammont żgħir tas-suspensjoni. Imbagħad imbotta l-planger kemm tista' 'l fuq biex tneħhi kwalunkwe bużżeġa tal-arja (ara Figura E).

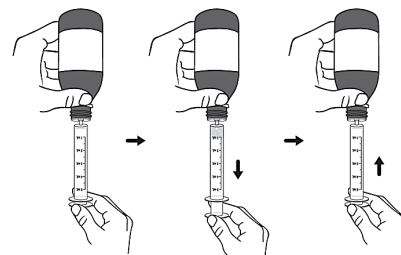


Figura E

Pass 5. Bil-mod iġbed il-plaġer 'l isfel sakemm il-qiegħ tal-plaġer ikun fl-istess livell bhall-marki fuq is-siringa orali għad-doża ordnata ta' Duvyzat (ara Figura F).

Jekk id-doża preskritta tiegħek hija aktar minn 5 mL, ikollok tuża l-istess siringa orali aktar minn darba.

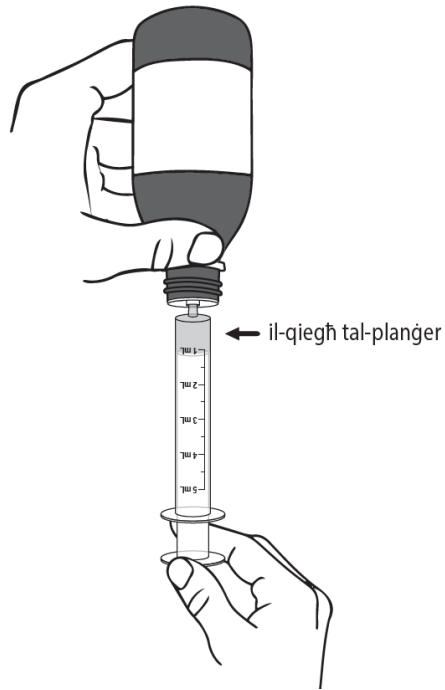


Figura F

Pass 6. Filwaqt li żżomm il-plaġer fl-istess pożizzjoni, dawwar il-flixxun rasu 'l fuq, u poġġih bil-galbu fuq wiċċ ċatt. Neħhi s-siringa orali billi **bil-galbu** ddawwarha jew tiġbidha 'l barra mill-fetaħ tal-adapter tal-flixxun. **Iżżommx** is-siringa orali mill-plaġer għax il-plaġer tista' toħroġ (ara Figura G).

Hu jew agħti Duvyzat minnufih wara li jingibed fis-siringa orali. **Taħzinx** is-siringa orali minlija.

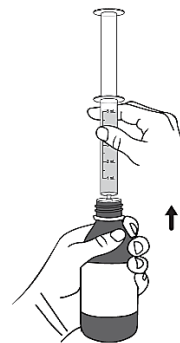


Figura G

Pass 7. Iċċekkja li l-volum preskritt (mL) ta' Duvyzat ikun ingibed fis-siringa orali (ara Figura H).

Figura H turi eżempju ta' doża ta' 5 mL. Id-doża tiegħek tista' tkun ta' volum differenti.

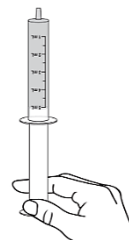
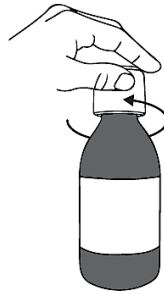


Figura H

Pass 8. It-tifel/tifla jew l-adult għandhom joqogħdu bil-qiegħda dritti biex jieħdu doża ta' Duvyzat. Poġġi l-ponta tas-siringa orali fin-naħa ta' ġewwa tal-hadd. Bil-mod imbotta l-plaġer kemm tista' 'l isfel sakemm ma jkunx fadal aktar mediċina fis-siringa orali.

Jekk id-doża preskritta tiegħek hija aktar minn 5 mL, irrepeti mill-Pass 3 sal-Pass 8 biex tagħti l-parti li jifdal tad-doża.	
Pass 9. Wara l-użu, ibdel l-għatu tal-flixxun u dawwar l-għatu tal-flixxun lejn il-lemin (fid-direzzjoni tal-arloġġ) biex tagħlaq il-flixxun (ara Figura I).	 Figura I
Pass 10. Aħsel is-siringa orali fl-ilma u halliha tinxf. Aħžen is-siringa orali f'post nadif u xott.	

Jekk tiehu Duvyzat aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lil sptar jekk tiehu aktar mid-doża ordnata ta' Duvyzat.

It-tabib tiegħek se jiddeciedi x'kura għandek tinghata. Din tista' tinkludi li jiċċekkja l-funzjoni ta' qalbek.

Jekk tinsa tiehu Duvyzat

Huwa importanti li tiehu d-doża t-tajba.

Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża li jmiss meta meħtieġ.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Duvyzat

Tiqafx tiehu Duvyzat mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina a tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jista' jkollok wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin wara li tiehu Duvyzat:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- uġiġħ ta' żaqq (fl-addome)
- tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits fid-demem (tromboċitopenija)
- dijarea
- livelli għoljin ta' xahmijiet fid-demem (ipertrigliceridemija)
- deni
- rimettar

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- ansjetà
- stitikezza
- tnaqqis fl-aptit

- sturdament
- ħmura tal-ġilda (eritema)
- għeja (għeja kbira)
- dijarea u rimettar (gastroenterite)
- akkumulazzjoni ta' demm taħt il-ġilda (ematoma)
- żieda fil-livelli tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) fid-demm
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- uġiġħ fil-muskoli (mijalġja)
- dghufija fil-muskoli
- raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Duvyzat

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ladarba jinfetaħ, uża fi żmien 60 jum.

Armi kwalunkwe suspensjoni orali ta' Duvyzat mhux użata li jifdal wara 60 jum mill-ewwel ftuħ tal-kontenitur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Duvyzat

Is-sustanza attiva hija givinostat.

Kull mL tas-suspensjoni orali fih 8.86 mg givinostat (bħala hydrochloride monohydrate).

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: polysorbate 20 (E432), glycerol (E422), tragacanth gum (E413), sodium benzoate (E211), toġhma ta' hawħ (sustanzi atomatizzanti naturali, sustanzi aromatizzanti, propylene glycol E1520), toġhma ta' krema (sustanzi aromatizzanti naturali, sustanzi aromatizzanti, propylene glycol E1520), saccharin sodium (E954), liquid sorbitol (E420), tartaric acid (E334), sodium hydroxide (E524), ilma ppurifikat.

Kif jidher Duvyzat u l-kontenut tal-pakkett

Duvyzat huwa suspensjoni orali ta' kulur minn abjad sa abjad maħmuġ jew kemxejn roża.

Pakkett ta' flixxun wiehed ta' 140 mL.

Il-flixxun huwa ppakkjat ma' siringa orali wahda ggradwata ta' 5 mL. Is-siringa orali hija ggradwata minn 1 sa 5 mL b'inkrementi ta' 0.5 mL.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

L-Italja

Manifattur

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

jew

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milano
L-Italja

Skennja l-kodiċi b'mobile biex ittella' l-fuljett ta' taghrif f'lingwi differenti.



Jew żur il-URL <https://www.duvyzat.eu>

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI UPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.

- **Similarità**

Is-CHMP huwa tal-fehma li Duvyzat mhux simili għal prodotti mediċinali orfni awtorizzati fis-sens tal-Artikolu 3 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 847/2000 kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.