

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 8,86 mg givinostat (als hydrochloridemonohydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml bevat 4,4 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke ml bevat 400 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte tot gebroken witte of lichtroze, homogene suspensie wanneer gemengd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Duvyzat is geïndiceerd voor de behandeling van Duchenne-spierdystrofie (DMD) bij ambulante patiënten, in de leeftijd van 6 jaar en ouder, en met gelijktijdige behandeling met corticosteroiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met givinostat moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van Duchenne-spierdystrofie.

Dosering

Vóór aanvang van de behandeling met givinostat dienen het aantal bloedplaatjes en triglyceriden te worden vastgesteld en geëvalueerd. Een behandeling met givinostat mag niet worden gestart bij patiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan $150 \times 10^9/l$. Het aantal bloedplaatjes en de triglyceriden moeten tijdens de behandeling worden gecontroleerd zoals aanbevolen, om te bepalen of dosisaanpassingen nodig zijn (zie rubriek 4.4 en de instructies voor dosisaanpassing hieronder).

Bovendien moet bij patiënten met een onderliggende hartziekte of die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die QT-verlenging veroorzaken, een ECG worden gemaakt bij de start van de behandeling met givinostat, tijdens gelijktijdig gebruik, en indien klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosis givinostat is gebaseerd op het lichaamsgewicht en moet tweemaal daags oraal worden toegediend (zie Tabel 1).

Tabel 1 – Doseringsaanbevelingen

Gewicht^(a)	Dosering	Hoeveelheid suspensie voor oraal gebruik
15 kg tot minder dan 20 kg	22,2 mg tweemaal daags	2,5 ml tweemaal daags
20 kg tot minder dan 40 kg	31 mg tweemaal daags	3,5 ml tweemaal daags
40 kg tot minder dan 60 kg	44,3 mg tweemaal daags	5 ml tweemaal daags
60 kg of meer	53,2 mg tweemaal daags	6 ml tweemaal daags

^(a) Gebaseerd op feitelijk lichaamsgewicht

De beslissing om de behandeling voort te zetten bij patiënten die niet-ambulant worden, is ter beoordeling van de arts, op basis van een afweging van de voordelen en risico's.

Dosisaanpassing voor trombocytopenie, diarree of hypertriglyceridemie

Een dosisverlaging (zie Tabel 2) moet worden toegepast voor patiënten met:

- aantal bloedplaatjes $< 150 \times 10^9/l$, geverifieerd door twee beoordelingen met een tussenpoos van een week
- of
- matige of ernstige diarree (meer dan 4 keer per dag)
- of
- nuchtere triglyceriden $> 300 \text{ mg/dl}$, geverifieerd door twee beoordelingen met een tussenpoos van een week.

Op basis van de ernst van deze bijwerkingen dient onderbreking van de behandeling, voorafgaand aan de doseringsaanpassing, te worden overwogen.

Tabel 2 – Doseringsaanpassingen i.v.m. bijwerkingen

Gewicht^(a)	Eerste doseringsaanpassing^(b)		Tweede doseringsaanpassing^(c)	
	Dosering	Hoeveelheid suspensie voor oraal gebruik	Dosering	Hoeveelheid suspensie voor oraal gebruik
15 kg tot minder dan 20 kg	17,7 mg tweemaal daags	2 ml tweemaal daags	13,3 mg tweemaal daags	1,5 ml tweemaal daags
20 kg tot minder dan 40 kg	22,2 mg tweemaal daags	2,5 ml tweemaal daags	17,7 mg tweemaal daags	2 ml tweemaal daags
40 kg tot minder dan 60 kg	31 mg tweemaal daags	3,5 ml tweemaal daags	26,6 mg tweemaal daags	3 ml tweemaal daags
60 kg of meer	39,9 mg tweemaal daags	4,5 ml tweemaal daags	35,4 mg tweemaal daags	4 ml tweemaal daags

^(a) Gebaseerd op feitelijk lichaamsgewicht

^(b) Als de bijwerking(en) niet verdwijnen na de eerste doseringsaanpassing, ga dan door met de tweede doseringsaanpassing.

^(c) Als de bijwerking(en) niet verdwijnen na de tweede doseringsaanpassing, dient het gebruik van Duvyzat te worden gestaakt.

Patiënten mogen geen dubbele of extra dosis nemen als ze een dosis hebben gemist.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Duvyzat bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Vóór gebruik moet de suspensie gedurende minstens 30 seconden worden geschud door de fles ongeveer 40 keer 180° te draaien, en moet de homogeniteit van de suspensie visueel worden gecontroleerd.

Op een verkeerde manier schudden kan leiden tot overdosering of onderdosering.

Duvyzat moet worden ingenomen zoals het is (d.w.z. het moet niet worden verdund in/met water of andere vloeistoffen).

De suspensie moet worden toegediend met behulp van de meegeleverde orale spuit met maatverdeling, om de juiste hoeveelheid suspensie volgens de voorgeschreven dosis voor de patiënt af te meten.

Duvyzat moet worden toegediend tijdens de inname van voedsel om de bittere smaak van givinostat te verzachten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische effecten

Givinostat wordt in verband gebracht met dosisgerelateerde trombocytopenie en andere tekenen van myelosuppressie, waaronder verlaagd hemoglobine en neutropenie.

Het effect is het meest prominent in het aantal bloedplaatjes (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand aan behandeling met givinostat moet een volledig bloedbeeld worden verkregen. Het aantal bloedplaatjes moet nauwlettend worden gecontroleerd tijdens behandeling met givinostat, d.w.z. om de 2 weken gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling, vervolgens in maand 3, en daarna om de 3 maanden.

In geval van persisterende trombocytopenie moet de dosis givinostat worden aangepast. De behandeling moet worden gestaakt als de afwijkingen aanhouden (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten bij wie de dosis is verhoogd vanwege gewichtstoename moet gedurende de eerste 2 maanden na de dosisverhoging het aantal bloedplaatjes elke 2 weken nauwlettend worden gecontroleerd.

Verhoogde triglyceriden

Givinostat wordt in verband gebracht met verhoogde serumtriglyceriden.

Voorafgaand aan behandeling met givinostat moeten de triglyceridenwaarden worden gemeten.

De triglyceriden moeten ten minste in de derde maand, in de zesde maand en daarna om de 6 maanden worden gecontroleerd.

Bij DMD-patiënten met aanhoudende stijging van de triglyceridenspiegels in nuchtere toestand (> 300 mg/dl) moet de dosis givinostat worden aangepast zoals aangegeven in rubriek 4.2.

De behandeling met givinostat moet worden stopgezet als de triglyceriden hoog blijven ondanks een adequate dieetinterventie en dosisaanpassing (zie rubriek 4.2).

Maag-darmstelselaandoeningen

Diarree en braken waren zeer vaak voorkomende bijwerkingen in klinisch onderzoek naar givinostat bij DMD (zie rubriek 4.8).

Diarree en braken treden doorgaans op binnen de eerste paar weken na het begin van de behandeling met givinostat.

Anti-emetica of antidiarrhoica kunnen tijdens behandeling met givinostat worden overwogen. Vocht en elektrolyten moeten indien nodig worden aangevuld om uitdroging te voorkomen. De dosis givinostat moet worden aangepast in geval van matige of ernstige diarree (meer dan 4 keer per dag) (zie rubriek 4.2). De behandeling moet worden gestaakt als de afwijkingen aanhouden (zie rubriek 4.2).

QTc-verlenging

Givinostat kan verlenging van het QTc-interval veroorzaken bij doses die 5 keer hoger zijn dan de aanbevolen dosis.

Givinostat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op ventriculaire aritmie (inclusief torsade de pointes), patiënten met aangeboren lang-QT-syndroom, coronaire hartziekte, stoornis van het elektrolytenevenwicht of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging veroorzaken. Bij deze patiënten moet een ECG worden gemaakt bij de start van de behandeling met Duvyzat, tijdens gelijktijdig gebruik, en indien klinisch geïndiceerd.

Bij patiënten met hypokaliëmie moet dit worden gecorrigeerd voorafgaand aan de start van givinostat en gemonitord in geval van dehydratie door diarree.

Duvyzat mag niet worden gebruikt als het QTc-interval > 500 ms is of de verandering ten opzichte van baseline > 60 ms is.

Hulpstoffen met bekend effect

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit middel bevat 400 mg sorbitol per ml, overeenkomend met 40 mg/kg.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Dit middel bevat 4,4 mg natriumbenzoaat in elke ml, overeenkomend met 0,44 mg/kg.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden wanneer Duvyzat wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat die het QT-interval verlengen met een bekend of mogelijk risico op torsade de pointes, bijv. anesthetica (bijv. sevofluraan, propofol), klasse III-antiarritmica (bijv. amiodaron, sotalol), anti-emetica (ondansetron), antibiotica (, azitromycine, claritromycine, ciprofloxacin), antimycotica (fluconazole), antipsychotica (aripiprazol, risperidon) en antihistaminica (bijv. famotidine). Deze lijst is indicatief en niet uitputtend.

Het effect van gelijktijdig gebruik van Duvyzat met antitrombotica op het aantal bloedplaatjes is onbekend.

Duvyzat dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdige medicatie gebruiken waarvan bekend is dat die de triglyceridenwaarden verhogen, aangezien dit het risico op hypertriglyceridemie kan verhogen.

Effect van givinostat op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Een zwakke CYP3A4-remming, voornamelijk in de darmen, werd aangetoond in een geneesmiddeleninteractie-onderzoek bij mensen. Voorzichtigheid is geboden wanneer givinostat tegelijk wordt toegediend met geneesmiddelen die substraten van CYP3A4 zijn en een smalle therapeutische breedte hebben.

De kans dat het darmtransporteiwit P-gp wordt geremd kan niet worden uitgesloten. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een substraat van het P-gp transporteiwit zijn en een smalle therapeutische breedte hebben, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt met givinostat.

In vitro en in klinische onderzoeken met givinostat werd door middel van creatinine-metingen een zwakke remming van de renale opnametransporter OCT2 waargenomen. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een substraat zijn van de OCT2-transporter en een smalle therapeutische breedte hebben, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt met givinostat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van givinostat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van givinostat te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of givinostat of de metabolieten hiervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Givinostat mag niet gebruikt worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van givinostat op de vruchtbaarheid van de mens. Givinostat vertoonde bij mannelijke ratten nadelige effecten op de accessoire klieren; de vruchtbaarheid van de dieren werd echter niet beïnvloed (zie rubriek 5.3). De relevantie hiervan voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Givinostat kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden na toediening van givinostat (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Duvyzat is gebaseerd op een 18 maanden durend, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek onder in totaal 179 ambulante DMD-patiënten in de leeftijd van 6 jaar of ouder die gelijktijdig werden behandeld met steroïden, van wie 118 patiënten givinostat tot 62 mg tweemaal daags kregen en 61 patiënten placebo kregen (EPIDYS-onderzoek).

De meest voorkomende bijwerkingen die optraden in het placebogecontroleerde onderzoek (gebaseerd op samengevoegde termen, indien van toepassing) waren diarree (38,1%), buikpijn (33,9%), trombocytopenie (32,2%), braken (28,8%) en hypertriglyceridemie (22,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie (zie Tabel 3). De tabel bevat bijwerkingen die zijn gemeld bij met givinostat behandelde patiënten met een frequentie hoger dan 2% vergeleken met patiënten behandeld met placebo in het EPIDYS-onderzoek.

Frequenties worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3 – Bijwerkingen gemeld bij met givinostat behandelde patiënten in een frequentie hoger dan 2% vergeleken met met placebo behandelde patiënten in het placebogecontroleerde EPIDYS-onderzoek

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie ^(a)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypertriglyceridemie ^(b)	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen		Angst
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid
Bloedvataandoeningen		Hematoom
Maagdarmslaandoeningen	Diarree ^(c) , braken, buikpijn ^(d)	Constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie, artralgie, spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Vermoeidheid
Onderzoeken		Bloed thyroïdstimulerend hormoon verhoogd ^(e)

^(a) Trombocytopenie omvat plaatjestelling verlaagd en trombocytopenie

^(b) Hypertriglyceridemie omvat hypertriglyceridemie en verhoogde concentratie triglyceriden in het bloed

^(c) Diarree omvat diarree en zachte ontlasting

^(d) Buikpijn omvat buikpijn en bovenbuikpijn

^(e) Bloed thyroïdstimulerend hormoon verhoogd omvat schildklierfunctietest abnormaal en bloed thyroïdstimulerend hormoon verhoogd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische veranderingen

Er is aangetoond dat givinostat het aantal bloedplaatjes verlaagt, waarbij de grootste afname na ongeveer 88 dagen wordt waargenomen en het aantal bloedplaatjes tijdens de behandeling laag blijft. Er waren geen ernstige bloedingen in relatie tot trombocytopenie.

Na dosisverlaging van givinostat keert het aantal bloedplaatjes in ongeveer 3-4 weken terug naar normale waarden.

Trombocytopenie trad op bij 32,2% van de met Duvydat behandelde patiënten versus geen van de patiënten die placebo kregen. Van deze bijwerkingen werd 86,8% gemeld als licht en 13,2% als matig. Het lage aantal bloedplaatjes leidde tot verlaging van de givinostatdosis bij 28% van de patiënten. Patiënten die bij aanvang een aantal bloedplaatjes onder de ondergrens van normaal hadden, werden van de onderzoeken uitgesloten.

Een verlaagd hemoglobinegehalte en een verlaagd aantal neutrofielen werden ook waargenomen bij patiënten die met givinostat werden behandeld in vergelijking met placebo.

Veranderingen in triglyceriden

Er is aangetoond dat givinostat het triglyceridengehalte verhoogt, waarbij de grootste toename na ongeveer 221 dagen wordt waargenomen. Na onderbreking van toediening van givinostat zijn de triglyceridenspiegels in ongeveer 90 dagen weer terug op de uitgangswaarden.

Hoge triglyceriden (d.w.z. waarden > 300 mg/dl) resulteerden in stopzetting en leidden tot dosisaanpassing bij respectievelijk 2% en 8% van de patiënten behandeld met Duvyzat. Hypertriglyceridemie trad op bij 22,9% van de met Duvyzat behandelde patiënten. Van deze bijwerkingen werd 70,4% gemeld als licht, 25,9 als matig en in één geval (3,7%) als ernstig.

Gastro-intestinale stoornissen

Gastro-intestinale stoornissen, waaronder diarree, braken en buikpijn, traden op bij patiënten die met givinostat werden behandeld.

Diarree werd gemeld bij 38% van de met Duvyzat behandelde patiënten (met melding van 1 ernstig geval) versus 18% van de met placebo behandelde patiënten. Diarree trad doorgaans op binnen de eerste paar weken na het begin van de behandeling met Duvyzat.

Braken trad op bij 29% van de met Duvyzat behandelde patiënten (met melding van 2 ernstige gevallen) versus 13% van de met placebo behandelde patiënten. Braken trad doorgaans op binnen de eerste 2 maanden van de behandeling.

Buikpijn trad op bij 34% van de met Duvyzat behandelde patiënten versus 23% van de met placebo behandelde patiënten. Eén geval van buikpijn was ernstig.

Beschrijving van andere laboratoriumafwijkingen

De bijwerkingen hypothyroïdie en/of verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) traden op bij 5% van de met Duvyzat behandelde patiënten versus 2% van de patiënten die placebo kregen.

Bovendien werd bij langdurige behandeling de (vaak voorkomende) bijwerking hypothyreoïdie waargenomen.

De spiegels van schildklierstimulerend hormoon in het bloed lagen over het algemeen binnen 2 keer de bovengrens van normaal, met geen of kleine veranderingen in de schildklierhormonen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In geval van een vermoedelijke overdosering moet ondersteunende medische zorg, inclusief hartmonitoring, worden geboden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen bij ziekten van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX14.

Werkingsmechanisme

Givinostat is een klasse I en II histondeacetylase (HDAC)-remmer, die de ongecontroleerde HDAC-activiteit in dystrofische spieren moduleert die bijdraagt aan de pathologie van Duchenne-spierdystrofie (DMD).

Er is aangetoond dat de HDAC-remming van givinostat spiervezelschade, chronische spierontsteking, fibrose en vetafzetting vermindert en mitochondriale biogenese stimuleert.

Het werkingsmechanisme van givinostat is onafhankelijk van de onderliggende mutatie in het dystrofine-gen die de ziekte veroorzaakt.

Spiervetfractie beoordeeld d.m.v. MR-spectroscopie

Het percentage vetfractie dat aanwezig is in de vastus lateralis-spieren (*vastus lateralis muscles*, VLM) van de dij werd gemeten in het EPIDYS-onderzoek door middel van magnetischeresonantiespectroscopie. Na 18 maanden was voor de patiënten met een baseline VLM-vetfractie in het bereik van $> 5\%$ tot $\leq 30\%$ de LS-gemiddelde toename van de VLM-vetfractie 7,63% bij de met Duvyzat behandelde patiënten en 10,56% bij patiënten die placebo kregen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Duvyzat bij DMD-patiënten werden beoordeeld in het EPIDYS-onderzoek. EPIDYS was een 18 maanden durend, 2:1 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek onder 179 ambulante DMD-patiënten in de leeftijd van 6 jaar of ouder. Givinostat of placebo werden gedurende het hele onderzoek toegediend als toevoeging aan een stabiele dosis corticosteroïden. Patiënten werden ingedeeld in 2 groepen:

- Groep A (120patiënten): proefpersonen met een baseline VL MFF in het bereik $> 5\%$ en $\leq 30\%$, zoals gemeten met MRS.
- Groep B (59 patiënten): proefpersonen met een baseline VL MFF buiten het bovengenoemde bereik (andere criteria waren gelijk).

Er werd een behandelingsregime met een op gewicht gebaseerde dosis toegepast. De aanvangsdosis was eerst 17,7–62 mg oraal givinostat tweemaal daags, met een verlaagde dosis van 11,8–41,4 mg tweemaal daags. Het protocol werd vervolgens aangepast om de aanvangsdosis voor nieuwe deelnemers te verlagen naar 11,8-41,4 mg tweemaal daags, met de mogelijkheid van een verdere dosisverlaging naar 9,4–33,1 mg tweemaal daags.

Het primaire eindpunt in groep A (vooraf gespecificeerde primaire-analysepopulatie) was de verandering in de tijd voor het voltooien van 4 treden klimmen (*4 stairs climb*, 4SC) na 18 maanden.

Het primaire eindpunt werd bereikt: givinostat verminderde significant ($p=0,035$) de afname in 4SC ten opzichte van placebo op basis van de vooraf gespecificeerde log scale-analyse (Tabel 4). Toen de resultaten op een niet-logschaal werden geanalyseerd, nam de gemiddelde 4SC in de givinostatgroep met 1,25 seconden toe vs. 3,03 seconden in de placebogroep (zie Tabel 4). Daarom was het behandelingseffect (verandering ten opzichte van baseline, givinostat minus placebo) -1,78 seconden ($p=0,037$).

Tabel 4 – EPIDYS-onderzoek: Tijd (seconden) tot 4SC, Verandering ten opzichte van baseline tot 18 maanden (Groep A)

Tijd tot 4SC	Givinostat [§] (n = 81)	Placebo (n = 39)
Log scale-analyse*		
GLS-gemiddelde (log scale SE) (95%-BI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
GLS-gemiddelde ratio (givinostat/placebo) (log scale SE) (95%-BI) p-waarde	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Geen log scale-analyse		
LS-gemiddelde (95%-BI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Verskil in LS-gemiddelden (givinostat-placebo) (95%-BI) p-waarde	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

*Log scale-analyse werd uitgevoerd omdat de data niet normaal verdeeld waren.

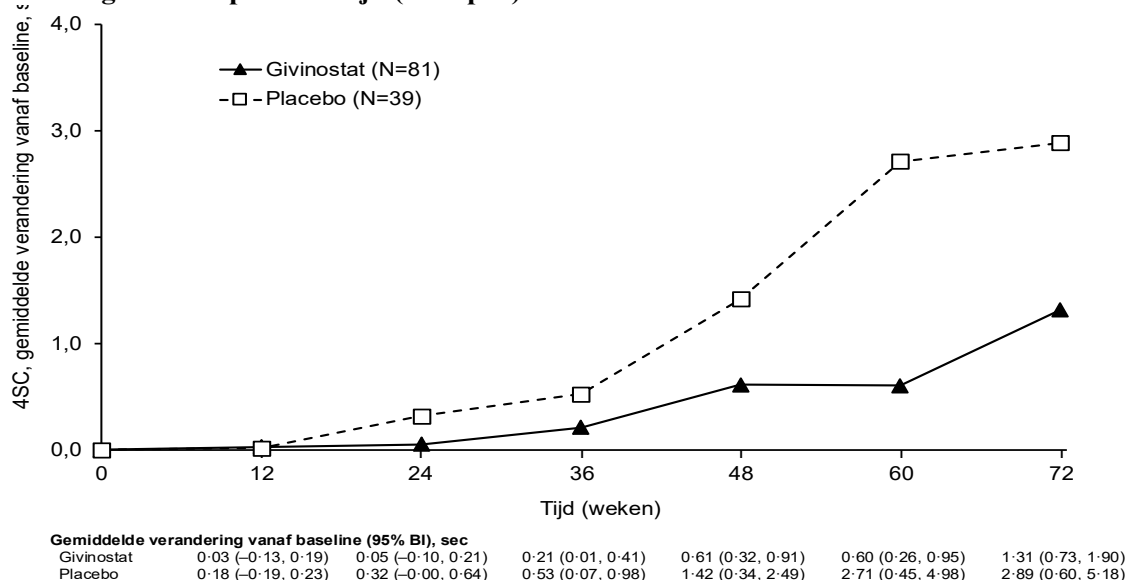
§ Givinostat of placebo werden gedurende het hele onderzoek toegediend als toevoeging aan een stabiele dosis corticosteroïden.

NB LS-gemiddelden, BI's en p-waarden worden verkregen uit een covariantieanalyse (ANCOVA)-model m.b.t. verandering van 4SC in maand 18 ten opzichte van baseline.

GLS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline moet worden geïnterpreteerd als een frequentiewijziging (EOS/baseline).

Afbeelding 1 beschrijft de waargenomen gemiddelde tijd tot 4SC tijdens de 72 weken van behandeling in de twee groepen.

Afbeelding 1 – Onderzoek 48: Waargenomen gemiddelde verandering in seconden tot 4SC door behandeling in de loop van de tijd (Groep A)

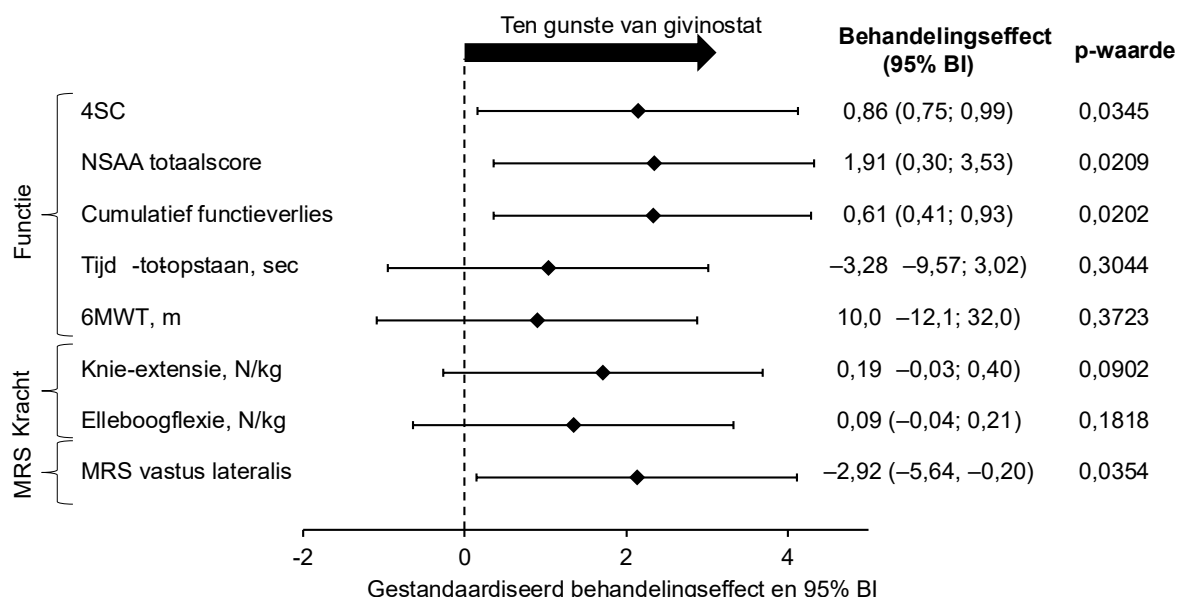


*Givinostat of placebo werden gedurende het hele onderzoek toegediend als toevoeging aan een stabiele dosis corticosteroïden.

De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten in Groep A waren de verandering vanaf baseline tot 18 maanden in fysiek functioneren, beoordeeld door North Star Ambulatory Assessment

(NSAA), de tijd om van de vloer op te staan (TTR); 6 minuten loopafstand (6MWT); spierkracht beoordeeld door knie-extensie en elleboogflexie gemeten door middel van handmatige myometrie (HHM); en vetfractie van vastus lateralis-spieren beoordeeld met behulp van de magnetischeresonantiespectroscopie (MRS)-techniek. Over het geheel genomen bereikten de resultaten van de belangrijkste secundaire eindpunten, die de functie, kracht en spiermorfologie beoordelen, geen formele statistische significantie op basis van de vooraf gespecificeerde Hochberg-analyse, maar alle uitkomsten waren in het voordeel van givinostat (Afbeelding 2).

Afbeelding 2 – EPIDYS-onderzoek: Primaire en belangrijkste Secundaire werkzaamheidseindpunten van Givinostat versus Placebo (Groep A)[§]



[§] Givinostat of placebo werden gedurende het hele onderzoek toegediend als toevoeging aan een stabiele dosis corticosteroïden.

De veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van givinostat op lange termijn worden geëvalueerd in een lopend prospectief open-label, langetermijnnextensieonderzoek (OLE), genaamd STUDY 51. Patiënten die het fase 2-onderzoek naar givinostat (STUDY 43) en patiënten die de fase 3-onderzoeken naar givinostat (EPIDYS) voltooiden, werden opgenomen in STUDY 51. Bovendien werden 30 givinostat-naïeve patiënten opgenomen in het OLE-cohort. In totaal werden 207 mannelijke patiënten geïnccludeerd en zij kregen givinostat met een op gewicht gebaseerd doseringsschema variërend van 9,4 mg tweemaal daags tot 62 mg tweemaal daags. Alle patiënten gebruikten een stabiele dosis corticosteroïden voordat ze in het onderzoek werden opgenomen en zetten de behandeling met corticosteroïden voort gedurende het hele onderzoek.

Het voordeel/risico van givinostat bij afwezigheid van gelijktijdige behandeling met corticosteroïden bij DMD-patiënten is niet vastgesteld.

Het voordeel/risico van givinostat bij niet-ambulante patiënten is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Duvyzat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met DMD.

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel worden afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Givinostat wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde plasmaconcentraties stijgen op dosisproportionale wijze, en maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2-3 uur na toediening bereikt. Een standaardmaaltijd met een hoog vetgehalte resulteerde in enige toename van de blootstelling (ongeveer 30% toename van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve [AUC] en ongeveer 20% toename van de maximale plasmaconcentratie [C_{max}]) en een vertraging in de tijd tot de maximale concentratie. (T_{max}) van 2 tot 3 uur. Steady-state-concentraties worden binnen 5 tot 7 dagen bereikt na zowel eenmaal daagse als tweemaal daagse dosering. Na tweemaal daagse toediening werd een matige accumulatie van minder dan het dubbele waargenomen.

Een op fysiologie gebaseerde farmacokinetische analyse, inclusief gegevens van gezonde vrijwilligers, voorspelde een orale biologische beschikbaarheid bij mensen van $\geq 50\%$ na eenmalige orale toediening in het dosisbereik van 44,3 tot 177,2 mg.

Distributie

Givinostat is voor ongeveer 96% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten en wordt enigszins verdeeld in rode bloedcellen (bloed-plasmaverhouding = 1,3).

Biotransformatie

In vitro-onderzoeken met menselijke enzympreparaten in combinatie met het metabolisme bij dieren *in vitro* en *in vivo* hebben aangetoond dat givinostat uitgebreid wordt gemetaboliseerd en diverse metabolieten vormt. CYP450 en UGT's zijn niet betrokken bij de belangrijkste metabole reacties. De enzymen die de primaire metabolieten vormen, zijn slechts voor een deel geïdentificeerd. Er zijn vier belangrijke metabolieten, die inactief zijn, getypeerd bij mensen en diersoorten, zij het met verschillen in kwantitatieve hoeveelheden.

Eliminatie

In plasma vertoont givinostat een bifasisch eliminatieprofiel met een gemiddelde schijnbare terminale eliminatiefase (halfwaardetijd) van ongeveer 6 uur. De eliminatie van givinostat is waarschijnlijk afhankelijk van metabolisering gevolgd door renale en biliare excretie. De urinaire excretie van givinostat en de belangrijkste metabolieten bij de mens is beoordeeld bij gezonde vrijwilligers na enkelvoudige en herhaalde doses givinostat. Het percentage van onveranderd givinostat dat werd teruggevonden in de urine was zowel na enkelvoudige als herhaalde tweemaal daagse toediening zeer laag ($< 3\%$ van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van givinostat is lineair, aangezien de AUC_{∞} verkregen na enkelvoudige toediening vergelijkbaar is met die bij herhaalde eenmaal daagse toediening, met een mogelijke minimale schijnbare accumulatie van de werkzame stof in de loop van de tijd (gevonden bereik van accumulatieverhouding's 1,0 - 1,7).

Lineariteit werd getest na enkele toediening van doses van 44,3 tot 354,4 mg en meerdere toedieningen van doses van 44,3 tot 177,2 mg.

Gewicht

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyses bleek het gewicht een significante invloed te hebben op de klaring van givinostat.

Het effect is niet lineair, d.w.z. dat het effect groter is bij lager gewicht en kleiner bij een gewicht van 30 kg of meer. Daarom wordt een dosis op basis van het gewicht aanbevolen.

Kenmerken bij specifieke patiëntengroepen

Uit de populatiefarmacokinetische analyses blijkt dat leeftijd of gelijktijdige toediening van corticosteroiden geen effect heeft op de farmacokinetiek van givinostat.

De farmacokinetiek van givinostat is beoordeeld bij mannelijke pediatrische DMD-patiënten vanaf 6 jaar oud.

Leverfunctiestoornis

Givinostat is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening en monitoring van het geneesmiddel bij deze patiënten.

Nierfunctiestoornis

Givinostat is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Naar verwachting heeft een nierfunctiestoornis echter geen invloed op de blootstelling aan givinostat, aangezien renale excretie geen significante route is voor de eliminatie van givinostat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek naar orale toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen werd met givinostat een dosisafhankelijke afname waargenomen van het aantal witte bloedcellen met daarmee samenhangende atrofie van de lymfoïde organen (thymus, lymfeklieren en milt), van het aantal rode bloedcellen en bloedplaatjes en van de cellulariteit in het beenmerg. Verhoging van leverenzymen werd ook waargenomen. Bij apen werd bovendien hyperplasie van de galwegen geïnduceerd. Deze toxiciteiten waren over het algemeen reversibel na stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel, maar ontwikkelden zich bij lagere givinostat-blootstelling bij dieren dan bereikt bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Givinostat was positief voor frameshiftmutaties bij hoge doses *in vitro* in bacteriën (Ames-test), negatief in zoogdiercellen (TK+/- in muizenlymfoomcellen) en negatief *in vivo* bij transgene BigBlue-ratten en in de Pig-a-locus.

De conclusie is dat givinostat *in vivo* geen relevant genotoxisch potentieel oplevert.

Er zijn momenteel geen gegevens over givinostat beschikbaar uit carcinogeniciteitsonderzoeken.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Givinostat veroorzaakte dosisafhankelijke afnames in grootte en gewicht van mannelijke accessoire organen, al vanaf de laagste dosis. Dieren met een gemiddelde en hoge dosis vertoonden een toename van het pre-coïtale interval en lagere hoeveelheden copulatiepluggen, waarschijnlijk als gevolg van verstoring van de ejaculatievorming. De spermaparameters en het aantal drachtige vrouwtjes werden echter niet beïnvloed.

Bij de hoge doseringen werden bij de embryofoetale en in de pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken bijwerkingen bij de moeder waargenomen. Effecten op de dracht, embryofoetale ontwikkeling en nestparameters werden als secundair aan maternale toxiciteit beschouwd. Er werden echter al effecten op de embryofoetale ontwikkeling en de nestparameters waargenomen bij middelmatige dosisniveaus in het embryofoetale ontwikkelingsonderzoek bij ratten en konijnen, evenals in de lage dosisgroep van het pre-/postnatale ontwikkelingsonderzoek. Er was geen nadelig effect op het gedrag van de jongen, de neurologische groei, de seksuele rijping en de voortplantingsfunctie.

Over het geheel genomen werden effecten op de reproductietoxiciteit waargenomen bij lagere blootstelling aan givinostat bij dieren dan bereikt bij de MRHD, behalve bij het onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij konijnen met een veiligheidsmarge van ongeveer 10 ten opzichte van menselijke blootstelling bij de MRHD.

Juvenile toxiciteit

Bij ratten werden bij de hoge doseringsniveaus enkele effecten waargenomen op de hematologische parameters en lymfoïde organen, die volledig of gedeeltelijk omkeerbaar waren. Deze effecten werden waargenomen bij lagere givinostatblootstellingen bij dieren dan bereikt bij de MRHD. Er werden bij de dieren geen behandelingsgerelateerde effecten op de groei, de seksuele rijping, de voortplantingsprestaties en de neurologische gedragsontwikkeling waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 (E432)
Glycerol (E422)
Tragacanthgom (E413)
Natriumbenzoaat (E211)
Perziksmak: natuurlijke smaakstoffen, smaakstoffen, propyleenglycol (E1520)
Roomsmak: natuurlijke smaakstoffen, smaakstoffen, propyleenglycol (E1520)
Sacharinenatrium (E954)
Vloeibaar sorbitol (E420)
Wijnsteenzuur (E334)
Natriumhydroxide (E524)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na eerste opening: 60 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine polyethyleentereftalaat fles met daarin 140 ml suspensie voor oraal gebruik, afgesloten met een kindveilige sluiting van hogedichtheidpolyethyleen met spuitadapter van lagedichtheidpolyethyleen. Elke verpakking bevat één fles en één orale spuit van 5 ml met maatverdeling. De spuit van 5 ml heeft een maatverdeling van 1 tot 5 ml met een markering bij elke 0,5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1930/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

of

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milaan
Italië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid te bevestigen van givinostat in de behandeling van Duchenne-spierdystrofie bij ambulante patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder, en met gelijktijdige behandeling met corticosteroïden, dient de vergunninghouder een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uit te voeren bij ambulante patiënten met Duchenne-spierdystrofie en de resultaten daarvan in te dienen, volgens een overeengekomen protocol.	31 juli 2033
Teneinde de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn te bevestigen van givinostat in de behandeling van Duchenne-spierdystrofie bij ambulante patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder, en met gelijktijdige behandeling met corticosteroïden, dient de vergunninghouder een niet-interventioneel onderzoek op basis van gegevens van locaties en/of patiëntenregisters uit te voeren en de definitieve resultaten daarvan in te dienen, volgens een overeengekomen protocol.	Definitief rapport: december 2037

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
givinostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 8,86 mg givinostat (als hydrochloride monohydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumbenzoaat (E211) en sorbitol (E420) Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik
Fles van 140 ml met een 5 ml doseerspuit met maatverdeling

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik

Schud de fles door deze ongeveer 40 keer ondersteboven en weer rechtop te draaien. Schud minimaal 30 seconden totdat de vloeistof goed gemengd (homogeen) is.



Scan hier voor de bijsluiter of kijk op www.duvyzat.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Na opening binnen 60 dagen gebruiken.

Datum van eerste opening:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milaan

Italië

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU1/25/1930/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Blue box:

Nederland: UR

België: Op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Duymat

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
givinostat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 8,86 mg givinostat (als hydrochloride monohydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumbenzoaat (E211), en sorbitol (E420)
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor oraal gebruik
140 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Schudden voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Na opening binnen 60 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1930/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensie voor oraal gebruik givinostat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Duvyzat en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is Duvyzat en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Duvyzat bevat de werkzame stof givinostat.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van Duchenne-spierdystrofie (DMD) bij patiënten van 6 jaar en ouder, die kunnen lopen en behandeld worden met steroïden.

DMD wordt veroorzaakt door mutaties in het DMD-gen. Deze veranderingen in het gen remmen de werking van de spiercellen en leiden tot afbraak van de spieren die steeds erger wordt. Door de activiteit van HDAC-enzymen in de spiercellen te stoppen, zorgt Duvyzat dat spieren niet worden afgebroken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent (of uw kind is) allergisch voor givinostat of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Duvyzat verlaagt het aantal bloedcellen in uw bloed. Vooral het aantal bloedplaatjes die zorgen voor de stolling van het bloed (een ziekte die trombocytopenie wordt genoemd).

Uw arts zal vóór de behandeling met Duvyzat uw bloed controleren op het aantal bloedplaatjes. Uw arts zal dit ook regelmatig tijdens de behandeling doen.

Uw arts kan uw dosis verlagen om het aantal bloedplaatjes te verhogen. Of de behandeling met Duvyzat stopzetten als de trombocytopenie aanhoudt.

Vertel het uw arts als u een onverwachte bloeding opmerkt.

Duvyzat kan in verband worden gebracht met meer vetten (triglyceriden) in uw bloed.

Uw arts zal bloedonderzoek doen voordat u met Duvyzat begint en ook regelmatig tijdens de behandeling om de hoeveelheid triglyceriden in uw bloed te controleren.

De dosering van givinostat kan worden verlaagd als de hoeveelheid vetten (triglyceriden) in uw bloed blijft stijgen.

Uw arts kan de behandeling stopzetten als de hoeveelheid vetten in uw bloed (triglyceriden) niet minder wordt ondanks dieetmaatregelen en dosisverlagingen.

U kunt last hebben van diarree en overgeven tijdens het gebruik van Duvyzat.

Uw arts kan de dosis Duvyzat aanpassen. Dit hangt af van hoe erg de diarree is. Of de behandeling stopzetten als de diarree en het overgeven niet overgaan.

Uw arts kan het gebruik van geneesmiddelen overwegen om overgeven en diarree te behandelen en om te zorgen dat u niet te veel vocht verliest.

Hoge doses van Duvyzat (5 keer hoger dan de aanbevolen dosis) kunnen een onregelmatige hartslag veroorzaken. Uw arts zal beoordelen of u Duvyzat kunt gebruiken als er een grotere kans is op een abnormale hartslag of een abnormale hoeveelheid mineralen in uw lichaam. Of als u op hetzelfde moment andere geneesmiddelen gebruikt.

Uw arts zal misschien uw hartfunctie controleren als u begint met Duvyzat als u een onderliggend hartprobleem heeft. Of als u geneesmiddelen gebruikt die een onregelmatige hartslag kunnen veroorzaken.

Blijkt uw hartslag onregelmatig te zijn? Dan kan uw arts overwegen om de behandeling met Duvyzat te stoppen.

Geldt een of meer van bovenstaande gevallen voor u? Neem dan contact op met uw arts. Misschien zal de arts uw behandeling met Duvyzat dan stopzetten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Duvyzat nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts.

Duvyzat kan de kans op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen doordat het de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed verhoogt. Deze geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld:

- carbamazepine, fenytoïne (een geneesmiddel om epilepsie te behandelen)
- amitriptyline (een geneesmiddel om neerslachtigheid en depressie te behandelen)
- digoxine (een geneesmiddel om hartfalen en een ongewoon hartritme te behandelen)
- metformine (een geneesmiddel om diabetes type II te behandelen)
- amiloride (een geneesmiddel om hoge bloeddruk te behandelen)
- histamine type 2 receptorantagonisten (een geneesmiddel om zweren van de twaalfvingerige darm en maag en brandend maagzuur te behandelen).

Wees voorzichtig als Duvyzat wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een ongewone hartslag veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Wordt u zwanger terwijl u Duvyzat gebruikt? Neem dan meteen op met uw arts. U kunt Duvyzat beter niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan duizeligheid of vermoeidheid veroorzaken. Voelt u zich duizelig of moe? Ga dan niet rijden of machines gebruiken.

Duvyzat bevat sorbitol, natriumbenzoaat en natrium

Sorbitol:

Dit geneesmiddel bevat 400 mg sorbitol in elke ml.

Sorbitol bevat suiker (fructose). Heeft uw arts u heeft verteld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt? Of dat u een erfelijke fructose-intolerantie (HFI), een zeldzame genetische ziekte waarbij u fructose niet kunt afbreken, heeft? Neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel inneemt of krijgt.

Natriumbenzoaat:

Dit geneesmiddel bevat 4,4 mg natriumbenzoaat in elke ml.

Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeboren baby's (jonger dan 4 weken) erger maken.

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Duvyzat moet via de mond worden ingenomen, met behulp van een spuit. Het moet 2 keer per dag worden ingenomen. De aanbevolen dosering Duvyzat hangt af van uw lichaamsgewicht, zoals in Tabel 1 wordt aangegeven.

Tabel 1 – Doseringsaanbevelingen

Gewicht (kg)	Duvyzat suspensie voor oraal gebruik, om twee keer per dag in te nemen
≥ 15 en < 20	2,5 ml
≥ 20 en < 40	3,5 ml
≥ 40 en < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Is uw voorgeschreven dosis meer dan 5 ml per dosis? Dan kunt u dezelfde orale spuit meer dan 1 keer gebruiken.

Het kan zijn dat uw arts uw dosis moet verlagen (zie Tabel 2) als er bepaalde klachten optreden (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel?'):

- minder bloedplaatjes
- matige of ernstige diarree (meer dan 4 keer per dag)
- meer vetten in uw bloed.

Tabel 2 – Eerste dosisverlaging

Gewicht (kg)	Duvyzat suspensie voor oraal gebruik, om twee keer per dag in te nemen
≥ 15 en < 20	2,0 ml
≥ 20 en < 40	2,5 ml
≥ 40 en < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Worden bovengenoemde klachten niet beter? Dan kan uw arts uw dosering verder verlagen (zie Tabel 3).

Tabel 3 – Tweede dosisverlaging

Gewicht (kg)	Duvyzat suspensie voor oraal gebruik, om twee keer per dag in te nemen
≥ 15 en < 20	1.5 ml
≥ 20 en < 40	2,0 ml
≥ 40 en < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Blijven deze klachten nog steeds? Of is uw hartslag onregelmatig? Dan kan uw arts overwegen om de behandeling met Duvyzat stop te zetten.

Wijze van toediening

Duvyzat is bedoeld voor inname via de mond (oraal gebruik).

De suspensie voor oraal gebruik moet met de hand ongeveer 40 keer worden geschud voor 30 seconden door de fles om en om ondersteboven en weer rechtop te draaien totdat de suspensie voor oraal gebruik goed is gemengd en er overal hetzelfde uitziet.

De suspensie wordt toegediend via de orale doseerspuit.

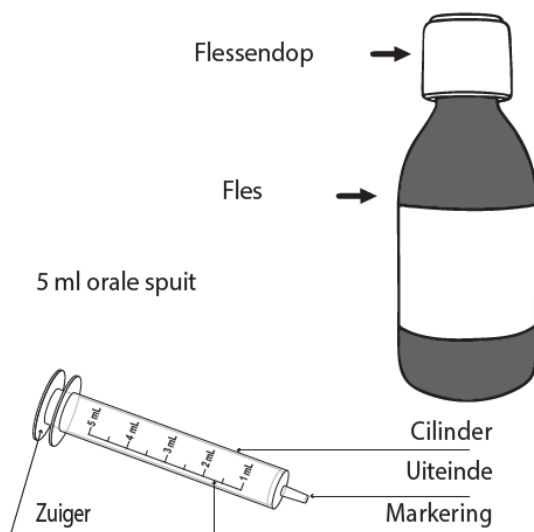
Belangrijke informatie over de toediening van Duvyzat:

Vraag uw arts of apotheker om u te laten zien hoe u de voorgeschreven dosis afmeet.

- Neem Duvyzat precies in zoals uw arts u dat heeft verteld (zie tabel 1, 2, 3);
- De aanbevolen dosis van Duvyzat moet 2 keer per dag via de mond worden ingenomen;
- Neem Duvyzat in zoals het is (dus niet verdund in of met water of andere vloeistoffen).
- Neem Duvyzat samen met wat eten in, zodat u de bittere smaak van givinostat minder proeft.
- Gebruik Duvyzat altijd met behulp van de meegeleverde orale spuit (5 ml).

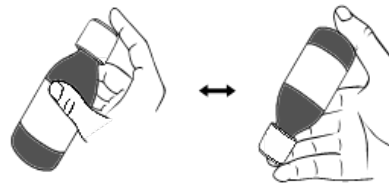
Eerste gebruik van alleen de fles:

Haal de fles Duvyzat en de 5 ml orale spuit uit de doos (zie Afbeelding A).



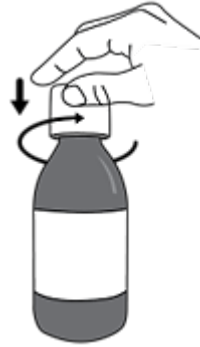
Afbeelding A

Stap 1. Zorg dat de fles goed gesloten is en schud de fles **minimaal 30 seconden** door deze ongeveer 40 keer om en om ondersteboven en weer rechtop te draaien (zie Afbeelding B). Stop wanneer de Duvyzat suspensie voor oraal gebruik goed is gemengd en er overal hetzelfde uitziet.



Afbeelding B

Stap 2. Open de fles door op hetzelfde moment op de dop te drukken en deze naar links te draaien (tegen de klok in) (zie Afbeelding C). Gooi de dop niet weg.

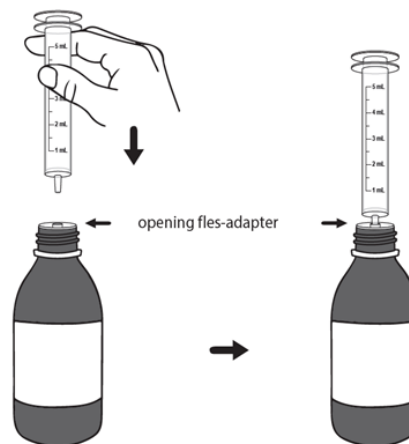


Afbeelding C

Stap 3.

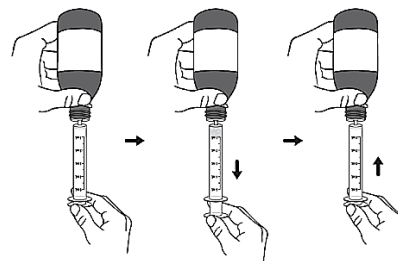
Alleen voor het eerste gebruik: Pak de meegeleverde orale spuit en steek de punt van de orale spuit stevig in de opening van de fles-adapter (zie Afbeelding D).

Voor al het overige gebruik: Pak de meegeleverde orale spuit, duw de zuiger helemaal naar beneden (om lucht te verwijderen) en steek de punt van de orale spuit stevig in de opening van de fles-adapter (zie Afbeelding D).



Afbeelding D

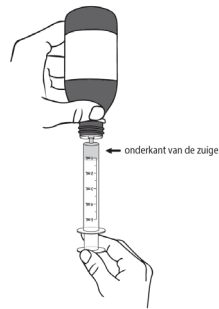
Stap 4. Terwijl u de orale spuit goed op zijn plaats houdt, keert u de fles ondersteboven. Trek de zuiger langzaam naar beneden om een kleine hoeveelheid van de suspensie terug te trekken. Duw de zuiger daarna helemaal naar boven om mogelijke luchtballen te verwijderen (zie Afbeelding E).



Afbeelding E

Stap 5. Trek de zuiger langzaam naar beneden totdat de onderkant van de zuiger gelijk staat met de markering op de orale spuit voor de voorgeschreven dosis Duvyzat (zie Afbeelding F).

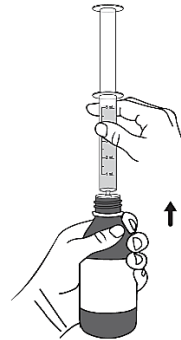
Is uw voorgeschreven dosis meer dan 5 ml? Dan moet u dezelfde orale spuit nog een keer gebruiken.



Afbeelding F

Stap 6. Terwijl u de zuiger op dezelfde plek houdt, draait u de fles recht op en plaatst u deze voorzichtig op een vlak oppervlak. Verwijder de orale spuit door deze **voorzichtig** te draaien of uit de opening van de fles-adapter te trekken. Houd de orale spuit **niet** vast aan de zuiger, omdat de zuiger er dan uit kan komen (zie Afbeelding G).

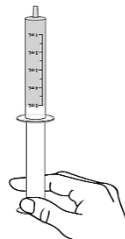
Neem of geef Duvyzat meteen nadat het in de orale spuit is opgezogen. De gevulde orale spuit **niet bewaren**.



Afbeelding G

Stap 7. Controleer of de voorgeschreven hoeveelheid (ml) van Duvyzat is opgezogen in de orale spuit (zie Afbeelding H).

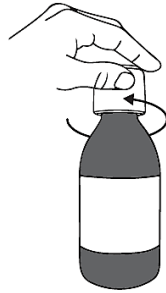
Afbeelding H laat een voorbeeld zien van een dosis van 5 ml. U heeft misschien een dosis van een andere hoeveelheid.



Afbeelding H

Stap 8. Het kind of de volwassene moet rechtop zitten om een dosis Duvyzat in te nemen. Plaats de punt van de orale spuit tegen de binnenkant van de wang. Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden tot er niets meer van het geneesmiddel over is in de orale spuit.

Is uw voorgeschreven dosis meer dan 5 ml? Herhaal dan Stap 3 tot en met 8 om de rest van de dosis te geven.

Stap 9. Doe na gebruik de dop weer op de fles en draai de dop naar rechts (met de klok mee) om de fles te sluiten (zie Afbeelding I).	 Afbeelding I
Stap 10. Was de orale spuit in water en laat hem drogen. Bewaar de orale spuit op een schone, droge plaats.	

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan contact op met uw arts of met een ziekenhuis. Uw arts zal bepalen welke zorg moet worden verleend. Daarbij kan ook uw hartfunctie worden gecontroleerd.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Het is belangrijk om de juiste dosis te gebruiken.

Bent u een dosis vergeten? Neem de volgende dosis dan wanneer dat nodig is.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Na het gebruik van dit middel kunt u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- buikpijn
- minder bloedplaatjes (trombocytopenie)
- diarree
- meer vetten in uw bloed (hypertriglyceridemie)
- koorts (pyrexie)
- braken

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- angst
- verstopping
- verminderde eetlust
- duizelig zijn
- rode huid (erytheem)
- moe zijn

- diarree en overgevenstro-enteritis)
- blauwe plek (hematoom)
- meer thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in het bloed
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- spierzwakte
- huiduitslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening binnen 60 dagen gebruiken.

Gooi Duvyzat suspensie voor oraal gebruik die na 60 dagen na de eerste opening van de fles nog niet gebruikt is weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is givinostat.

Elke ml van de suspensie voor oraal gebruik bevat 8,86 mg givinostat (als hydrochloride monohydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 20 (E432), glycerol (E422), tragacanthgom (E413), natriumbenzoaat (E211), perziksmakstof (natuurlijke smaakstoffen, smaakstoffen, propyleenglycol E1520), roomsmakstof (natuurlijke smaakstoffen, smaakstoffen, propyleenglycol E1520), sacharine natrium (E954), vloeibaar sorbitol (E420), wijnsteenzuur (E334), natriumhydroxide (E524), gezuiverd water.

Hoe ziet Duvyzat eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Duvyzat is een witte tot gebroken witte of lichtroze suspensie voor oraal gebruik.

Verpakking van 1 fles van 140 ml.

De fles is verpakt met een orale spuit van 5 ml met maatverdeling. De orale spuit heeft een maatverdeling van 1 tot 5 ml met een markering bij elke 0,5 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330
20126 Milaan
Italië

Fabrikant

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

of

Italfarmaco S.p.A.
Viale F. Testi, 330
20126 Milaan
Italië

Scan de code met een mobiel apparaat om de bijsluiter in verschillende talen te zien.



Of kijk op de URL <https://www.duvyzat.eu>

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.

- **Gelijkwaardigheid**

Het CHMP is van mening dat Duvyzat gelijkwaardig is niet aan de toegelaten weesgeneesmiddelen als bedoeld in artikel 3 van Verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.