

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duvyzat 8,86 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml inneholder 4,4 mg natriumbenzoat (E211).

Hver ml inneholder 400 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Hvit til offwhite eller blekt rosa, homogen suspensjon når blandet.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Duvyzat er indisert for behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med givinostat skal igangsettes av en lege med erfaring i behandling av Duchennes muskeldystrofi.

Dosering

Blodplatetall og triglyserider ved baseline skal innhentes og evalueres før givinostat igangsettes.

Givinostat skal ikke igangsettes hos pasienter med blodplatetall under $150 \times 10^9/l$. Blodplatetall og triglyserider skal overvåkes som anbefalt under behandling, for å fastslå om det trengs dosejusteringer (se pkt. 4.4 og instruksjoner for dosejustering nedenfor).

Hos pasienter med underliggende hjertesykdom, eller som samtidig tar legemidler som forårsaker QT-forlengelse, skal det tas et EKG ved oppstart av behandlingen med givinostat, ved samtidig bruk og som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Den anbefalte dosen med givinostat er basert på kroppsvekt og skal administreres oralt to ganger daglig (se tabell 1).

Tabell 1 – Anbefalt dose

Vekt ^(a)	Dosering	Mikstur, suspensjon volum
15 kg til under 20 kg	22,2 mg to ganger daglig	2,5 ml to ganger daglig
20 kg til under 40 kg	31 mg to ganger daglig	3,5 ml to ganger daglig
40 kg til under 60 kg	44,3 mg to ganger daglig	5 ml to ganger daglig
60 kg eller mer	53,2 mg to ganger daglig	6 ml to ganger daglig

^(a) Basert på faktisk kroppsvekt

Avgjørelsen om å fortsette behandlingen hos pasienter som mister gangfunksjon, skal tas etter legens skjønn, basert på en samlet nytte-/risikovurdering.

Dosejustering for trombocytopeni, diaré eller hypertriglyseridemi

Dosen skal justeres (se tabell 2) for pasienter med:

- blodplatetall $< 150 \times 10^9/l$ verifisert ved to vurderinger med en ukes mellomrom, eller
- moderat eller alvorlig diaré (mer enn 4 avføringer daglig), eller
- fastende triglyserider $> 300 \text{ mg/dl}$ verifisert ved to vurderinger med en ukes mellomrom.

Basert på hvor alvorlige disse bivirkningene er, skal det vurderes å avbryte behandlingen før dosejustering.

Tabell 2 – Dosejustering for bivirkninger

Vekt ^(a)	Første dosejustering ^(b)		Andre dosejustering ^(c)	
	Dosering	Mikstur, suspensjon volum	Dosering	Mikstur, suspensjon volum
15 kg til under 20 kg	17,7 mg to ganger daglig	2 ml to ganger daglig	13,3 mg to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig
20 kg til under 40 kg	22,2 mg to ganger daglig	2,5 ml to ganger daglig	17,7 mg to ganger daglig	2 ml to ganger daglig
40 kg til under 60 kg	31 mg to ganger daglig	3,5 ml to ganger daglig	26,6 mg to ganger daglig	3 ml to ganger daglig
60 kg eller mer	39,9 mg to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig	35,4 mg to ganger daglig	4 ml to ganger daglig

^(a) Basert på faktisk kroppsvekt

^(b) Hvis bivirkningen(e) vedvarer etter den første dosejusteringen, fortsett til den andre dosejusteringen.

^(c) Hvis bivirkningen(e) vedvarer etter den andre dosejusteringen, skal Duvyzat seponeres.

Pasienter skal ikke ta en dobbel dose hvis en dose glemmes.

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet ved bruk av Duvyzat hos barn under 6 år er ikke klarlagt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Før suspensjonen brukes, må den ristes i minst 30 sekunder ved å rotere flasken 180° omtrent 40 ganger, og homogeniteten til suspensjonen skal kontrolleres visuelt.

Feil risting kan føre til over- eller underdosering.

Duvyzat må tas som det er (dvs. det skal ikke fortynnes i/med vann eller annen væske).

Miksturen skal administreres ved bruk av den medfølgende graderte sprøyten for å måle riktig volum av miksturen, som tilsvarer pasientens forskrevne dose.

Duvyzat skal tas sammen med mat for å mildne den bitre smaken av givinostat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ene) listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologiske effekter

Givinostat er forbundet med doserelatert trombocytopeni og andre tegn på myelosuppresjon, inkludert redusert hemoglobin og nøytropeni.

Effekten er mest fremtredende på blodplatetall (se pkt. 4.8).

En fullstendig blodtelling skal innhentes før behandlingen med givinostat startes opp. Blodplatetallene skal overvåkes tett under behandling med givinostat, f.eks. annenhver uke de to første månedene av behandlingen, deretter i måned 3, og deretter hver tredje måned.

Ved vedvarende trombocytopeni skal dosen av givinostat justeres. Behandlingen skal seponeres hvis avvikene fremdeles vedvarer (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med doseøkning på grunn av vekt, skal blodplatetallet overvåkes tett annenhver uke de første to månedene etter at dosen ble økt.

Økte triglyserider

Givinostat er forbundet med økte serumtriglyserider.

Triglyseridnivåene skal måles før oppstart av behandling med givinostat.

Triglyserider skal overvåkes minst den tredje måneden, den sjette måneden og deretter hver sjette måned.

Hos DMD-pasienter med vedvarende økning i triglyseridnivåene ved faste (> 300 mg/dl) skal dosen med givinostat justeres som angitt i pkt. 4.2.

Behandling med givinostat skal seponeres hvis triglyseridene forblir forhøyet på tross av adekvat kostholdsintervensjon og dosejustering (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale forstyrrelser

Diaré og oppkast var vanlige legemiddelbivirkninger av givinostat i kliniske studier av DMD (se pkt. 4.8).

Diaré og oppkast opptrer vanligvis i løpet av de første ukene etter behandlingsoppstart med givinostat.

Antiemetika og anti-diaré-legemidler kan vurderes under behandling med givinostat.

Væske og elektrolytter skal erstattes etter behov for å forebygge dehydrering.

Dosen med givinostat skal justeres ved moderat eller alvorlig diaré (mer enn 4 avføringer daglig), (se pkt. 4.2).

Behandlingen skal seponeres hvis avvikene fremdeles vedvarer (se pkt. 4.2).

QTc-forlengelse

Givinostat kan gi forlengelse av QT-intervallet ved doser som er 5 ganger høyere enn den anbefalte dosen.

Givinostat skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for ventrikulære arytmier (inkludert torsades de pointes), pasienter med medfødt langt QT-syndrom, koronararteriesykdom, elektrolyttforstyrrelser eller samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å gi QT-forlengelse.

Hos disse pasientene skal det tas et EKG ved oppstart av behandlingen med Duvyzat, under samtidig bruk og som klinisk indisert.

Hos pasienter med hypokalemi skal dette korrigeres før oppstart av behandlingen med givinostat, og overvåkes for dehydrering som skyldes diaré.

Duvyzat skal ikke tas dersom QTc-intervallet er > 500 ms, eller hvis endringen fra baseline er > 60 ms.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Pasienter med arvelig fruktoseintoleranse (HFI) skal ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder 400 mg sorbitol i hver ml, som tilsvarer 40 mg/kg.

Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Dette legemidlet inneholder 4,4 mg natriumbenzoat i hver ml, som tilsvarer 0,44 mg/kg.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det skal utvises forsiktighet ved forskrivning av Duvyzat sammen med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, med kjent eller mulig risiko for torsades de pointes, f.eks. anestetika (f.eks. sevofluran, propofol), klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol), antiemetika (ondansetron), antibiotika (azitromycin, klaritromycin, ciprofloksacin), antimykotika (flukonazol), antipsykotika (aripiprazol, risperidon) og antihistaminer (f.eks. famotidin). Denne listen er indikativ og er ikke fullstendig.

Effekten av samtidig bruk av Duvyzat med antitrombotika på blodplatetall er ukjent.

Duvyzat skal brukes med forsiktighet hos pasienter som tar samtidige legemidler som er kjent for å øke triglyseridverdiene, da det kan øke risikoen for hypertriglyseridemi.

Effekt av givinostat på andre legemidlers farmakokinetikk

En svak CYP3A4-hemming, hovedsakelig i tarmen, ble vist i en legemiddelinteraksjonsstudie (DDI) hos mennesker. Det skal utvises forsiktighet når givinostat administreres samtidig med legemidler som er substrater av CYP3A4 og har et smalt terapeutisk vindu.

Potensialet for å hemme tarmtransportøren P-gp kan ikke utelukkes. Legemidler som er kjent for å være et substrat av P-gp-transportøren, og som har et smalt terapeutisk vindu, skal brukes med forsiktighet med givinostat.

En svak hemming av nyreopptakstransportøren OCT2 ble sett *in vitro* og i kliniske studier med givinostat ved måling av kreatinin. Legemidler som er kjent for å være et substrat av OCT2-transportøren, og som har et smalt terapeutisk vindu, skal brukes med forsiktighet med givinostat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data angående bruk av givinostat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak anbefales det å unngå bruk av givinostat under graviditet.

Amming

Det er ukjent om givinostat eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Givinostat skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av givinostat på fertilitet hos mennesker. Givinostat viste bivirkninger på aksessoriske kjertler hos hannrotter. Fertiliteten hos dyr ble imidlertid ikke påvirket (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Givinostat kan ha en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og fatigue kan oppstå etter administrering av givinostat (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til Duvyzat er basert på en dobbeltblindet, placebokontrollert, 18-måneders fase 3-studie av totalt 179 DMD-pasienter i alderen 6 år eller eldre med bevart gangfunksjon, som samtidig fikk kortikosteroidbehandling. Av disse fikk 118 givinostat opptil 62 mg to ganger daglig, og 61 fikk placebo (EPIDYS-studien).

De hyppigste hendelsene som oppsto i den placebokontrollerte studien (basert på aggregerte termer når aktuelt), var diaré (38,1 %), abdominalsmerter (33,9 %), trombocytopeni (32,2 %), oppkast (28,8 %) og hypertriglyseridemi (22,9 %).

Bivirkningstabell

Nedenfor er bivirkninger listet opp etter MedDRA systemorganklasse og frekvens (se tabell 3). Tabellen inneholder bivirkninger som ble rapportert hos pasienter behandlet med givinostat, med en hyppighet over 2 %, sammenlignet med placebobehandlede pasienter i EPIDYS-studien.

Hyppighetsgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjente (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3 – Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med givinostat med en hyppighet på over 2 %, sammenlignet med placebobehandlede pasienter i den placebokontrollerte EPIDYS-studien

Systemorganklasse	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Gastroenteritt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ^(a)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypertriglyseridemi ^(b)	Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser		Angst
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet
Karsykdommer		Hematom
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ^(c) , oppkast, abdominal smerte ^(d)	Konstipasjon
Hud- og underhudssykdommer		Erytem, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, artralgi, muskelsvakhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Utmattelse
Undersøkelser		Økt tyroidstimulerende hormon i blod ^(e)

^(a) Trombocytopeni inkluderer reduserte blodplatetall og trombocytopeni;

^(b) Hypertriglyseridemi inkluderer hypertriglyseridemi og økte blodtriglyserider;

^(c) Diaré inkluderer diaré og bløt feces;

^(d) Abdominal smerter inkluderer abdominalsmerter og smerter i øvre abdomen;

^(e) Økt tyroidstimulerende hormon i blod inkluderer unormal tyroidfunksjonstest og økt tyroidstimulerende hormon i blodet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske endringer

Givinostat er vist å redusere blodplatetall, og den største reduksjonen er observert etter ca. 88 dager. Blodplatetallene forble lave gjennom hele behandlingen. Det var ingen alvorlige blødningshendelser forbundet med trombocytopeni. Etter justering av givinostatdosen gikk blodplatene tilbake til normale verdier i løpet av ca. 3–4 uker.

Trombocytopeni oppsto hos 32,2 % av pasientene behandlet med Duvyzat, og hos ingen pasienter på placebo. Av disse reaksjonene var 86,8 % rapportert som milde og 13,2 % som moderate.

Lave blodplatetall førte til dosereduksjon av givinostat hos 28 % av pasientene. Pasienter med blodplatetall ved baseline under den nedre normalgrensen ble utelukket fra studiene.

Redusert hemoglobin og reduserte nøytrofile ble også observert hos pasienter behandlet med givinostat sammenlignet med placebo.

Endringer i triglyserider

Givinostat har vist å øke triglyseridnivåer, og den største økningen ble observert etter ca. 221 dager. Etter pausering av behandling gikk triglyseridnivåene tilbake til baselineverdier i løpet av ca. 90 dager. Høye triglyserider (dvs. nivåer > 300 mg/dl) resulterte i seponering og førte til dosejustering hos henholdsvis 2 % og 8 % av pasientene som ble behandlet med Duvyzat.

Hypertriglyseridemi oppsto hos 22,9 % av pasienter behandlet med Duvyzat. Av disse hendelsene ble 70,4 % rapportert som milde, 25,9 % som moderate og i ett tilfelle (3,7 %) som alvorlig.

Gastrointestinale forstyrrelser

Gastrointestinale forstyrrelser, inkludert diaré, oppkast og abdominalsmerter, oppsto hos pasienter behandlet med givinostat.

Diaré ble rapportert hos 38 % av pasientene behandlet med Duvyzat (med ett alvorlig tilfelle rapportert), sammenlignet med 18 % av pasienter på placebo. Diaré oppsto vanligvis i løpet av de første ukene etter oppstart av behandling med Duvyzat.

Oppkast oppsto hos 29 % av pasientene behandlet med Duvyzat (med 2 alvorlige tilfeller rapportert), sammenlignet med 13 % av pasienter på placebo. Oppkast oppsto vanligvis i løpet av de første to månedene av behandlingen.

Abdominalsmerter oppsto hos 34 % av pasientene behandlet med Duvyzat, sammenlignet med 23 % av pasienter på placebo. Ett tilfelle av abdominalsmerter var alvorlig.

Beskrivelse av øvrige laboratorieavvik

Bivirkninger i form av hypothyroidisme og/eller økt thyroideastimulerende hormon (TSH) oppsto hos 5 % av pasientene som ble behandlet med Duvyzat, sammenlignet med 2 % av pasientene som fikk placebo.

I tillegg ble hypothyroidisme (vanlig)-hendelser observert i langtidsbehandling.

Nivåene av thyroideastimulerende hormon i blodet var generelt innenfor 2 ganger øvre normalgrense, med ingen eller mindre endringer i thyroideahormoner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved mistanke om overdosering skal det gis støttende medisinsk behandling, inkludert hjersteovervåkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler for sykdommer i muskler og skjelett, ATC-kode: M09AX14.

Virkningsmekanisme

Givinostat er en klasse I og II histondeacetylase (HDAC)-hemmer som modulerer den ukontrollerte HDAC-aktiviteten i dystrofiske muskler, noe som bidrar til patologien i Duchennes muskeldystrofi (DMD).

Givinostat HDAC-hemming har vist seg å redusere skade på muskelfibre, kronisk muskelinflammasjon, fibrose og fettavsetning samt å fremme mitokondriell biogenese.

Givinostats virkningsmekanisme er uavhengig av den underliggende mutasjonen i dystrofin-genet, som forårsaker sykdommen.

Muskelfettfraksjon som vurdert ved MR-spektroskopi

Prosentandelen av fettfraksjon som finnes i vastus lateralis-musklene (VLM) i låret, ble målt i EPIDYS-studien ved bruk av magnetresonans-spektroskopi. Ved 18 måneder, for pasienter med

baseline VLM fettfraksjon i området $> 5\%$ til $\leq 30\%$, var en gjennomsnittlig økning i VLM fettfraksjon 7,63 % hos Duvyzat-behandlede pasienter, sammenlignet med en 10,56 % økning hos pasienter som fikk placebo.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten til Duvyzat hos DMD-pasienter ble vurdert i EPIDYS-studien. EPIDYS var en 18-måneders, 2:1 randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie av 179 DMD-pasienter i alderen 6 år eller eldre med bevart gangfunksjon. Givinostat eller placebo ble administrert i tillegg til en stabil dose med kortikosteroider gjennom hele studien. Pasienter ble rekruttert til to grupper:

- Gruppe A (120 pasienter): pasienter med en baseline VL MFF i området $> 5\%$ til $\leq 30\%$, som vurdert ved MRS.
- Gruppe B (59 pasienter): pasienter med baseline VL MFF utenfor det ovennevnte området (andre kriterier var de samme).

Et vektbasert doseregime ble brukt. Startdosen var til å begynne med 17,7–62 mg oral givinostat to ganger daglig, med en redusert dose på 11,8–41,4 mg to ganger daglig. Protokollen ble deretter endret til å redusere startdosen for nye deltakere til 11,8–41,4 mg to ganger daglig, for å tillate en ytterligere dosereduksjon på 9,4–33,1 mg to ganger daglig.

Det primære endepunktet i gruppe A (forhåndsspesifisert primæranalyse-populasjon) var endring i tid til fullført 4-trinns stigning (4SC) ved 18 måneder.

Det primære endepunktet ble oppfylt, givinostat reduserte signifikant ($p=0,035$) nedgangen i 4SC sammenlignet med placebo, basert på den forhåndsdefinerte analysen med logaritmisk skala (tabell 4). Da resultatene ble analysert uten logaritmisk transformasjon, økte gjennomsnittlig 4SC med 1,25 sekunder i givinostatgruppen versus 3,03 sekunder i placebogruppen (se tabell 4). Dermed var behandlingseffekten (endring fra baseline, givinostat minus placebo) -1,78 sekunder ($p=0,037$).

Tabell 4 – EPIDYS-studien: Tide (sekunder) til 4SC, endring fra baseline til 18 måneder (gruppe A)

Tid til 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analyse av loggskala*		
GLS-gjennomsnitt (loggskala SE) (95 % KI)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
GLS-gjennomsnittsforskjell (givinostat/placebo) (loggskala SE) (95 % KI) p-verdi	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Ingen analyse av loggskala		
LS-gjennomsnitt (95 % KI)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (givinostat-placebo) (95 % KI) p-verdi	-1,78 (-3,462, -0,106) 0,0374	

*Analyse med logaritmisk skala ble utført fordi dataene ikke var normalfordelte.

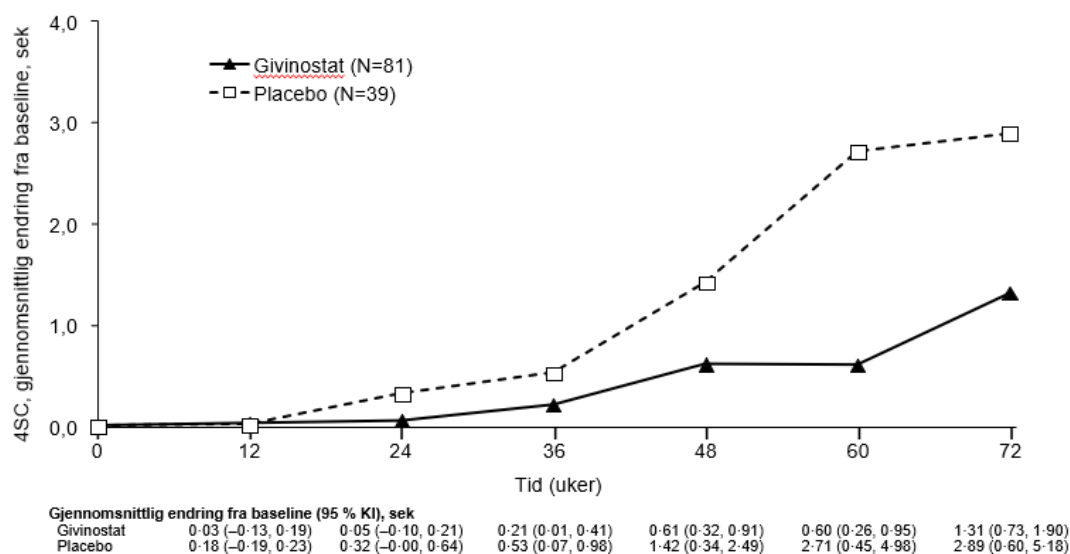
§ givinostat eller placebo ble administrert i tillegg til en stabil dose med kortikosteroider gjennom hele studien.

Merk: LS-gjennomsnitt, KI og P-verdier ble innhentet fra en kovariansanalyse (ANCOVA)-modell på endring fra baseline i 4SC ved måned 18.

Endring i GLS-gjennomsnitt fra baseline skal tolkes som en hastighetsendring (EOS/baseline).

Figur 1 beskriver den observerte gjennomsnittlige tiden til 4SC i løpet av de 72 ukene med behandling i de to gruppene.

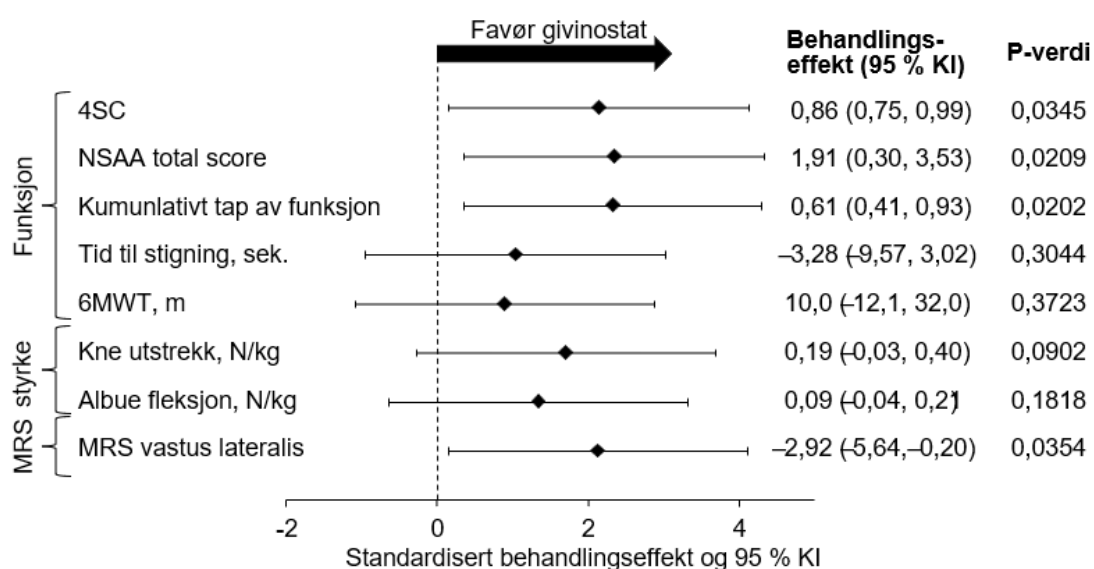
Figur 1 – Studie 48: Observert gjennomsnittlig endring i sekunder til 4SC etter behandling over tid (gruppe A)



* givinostat eller placebo ble administrert i tillegg til en stabil dose med kortikosteroider gjennom hele studien.

De viktigste sekundære endepunkter for effekt i gruppe A var endringen fra baseline til 18 måneder i fysisk funksjon vurdert ved North Star Ambulatory Assessment (NSAA), tid til oppreising fra gulvet (TTR); avstand gått på 6 minutter (6MWT); muskelstyrke evaluert ved kneekstensjon og albuefleksjon som målt ved håndholdt myometri (HHM); og fettfraksjon av vastus lateralis muskler evaluert ved magnetresonans-spektroskopi (MRS)-teknikk. Totalt nådde ikke resultatene for de viktigste sekundære endepunktene som vurderte funksjon, styrke og muskelmorfologi, formell statistisk signifikans basert på den forhåndsspesifiserte Hochberg-analysen. Alle resultatene var imidlertid til fordel for givinostat (figur 2).

Figur 2 – EPIDYS-studien: Primære og sekundære endepunkter for effekt for givinostat versus placebo (gruppe A)[§]



[§] givinostat eller placebo ble administrert i tillegg til en stabil dose med kortikosteroider gjennom hele studien.

Sikkerheten, tolerabiliteten og effekten til givinostat over tid er evaluert i en pågående prospektiv, åpen, langtids forlenget (OLE) studie som heter STUDY 51. Pasienter som fullførte givinostat fase 2-studien (STUDY 43) og pasienter som fullførte givinostat fase 3-studiene (EPIDYS), ble registrert i STUDY 51. I tillegg ble 30 givinostatnaive pasienter registrert i OLE-kohorten. Totalt ble 207 mannlige pasienter inkludert, og de fikk givinostat med et vektbasert doseringsregime fra 9,4 mg to ganger daglig til 62 mg to ganger daglig. Alle pasientene var på en stabil dose med kortikosteroider før innskrivingen, og fortsatte med kortikosteroidbehandling gjennom hele studien.

Nytte-/risikoforholdet for givinostat i fravær av samtidig kortikosteroidbehandling hos DMD-pasienter har ikke blitt fastslått.

Nytte-/risikoforholdet for givinostat hos pasienter som har mistet gangfunksjon, er ikke fastslått..

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Duvyzat i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av DMD.

Dette legemidlet er har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert ved behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Givinostat absorberes godt etter oral administrering. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner øker på en doseproporsjonal måte, og maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås ca. 2–3 timer etter administrering. Et standard måltid med mye fett førte til noe økning i eksponeringen (ca. 30 % økning i området under plasmakonsentrasjon-tid-kurven [AUC], og ca. 20 % økning i maksimal plasmakonsentrasjon [C_{max}]) og en forsinkelse i tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) fra 2 til 3 timer. Konsentrasjoner ved steady-state oppnås innen 5 til 7 dager etter dosering både en gang daglig og to ganger daglig. En moderat akkumulering på mindre enn 2 ganger ble observert etter administrering to ganger daglig.

En fysiologisk basert farmakokinetikkanalyse, inkludert data fra friske frivillige, forutsa en oral biotilgjengelighet hos mennesker ≥ 50 % etter en enkelt oral administrering i doseområdet 44,3 til 177,2 mg.

Distribusjon

Givinostat bindes ca. 96 % til plasmaproteiner hos mennesker og deles noe opp i røde blodceller (blod-til-plasma-forhold = 1,3).

Biotransformasjon

In vitro-studier med humane enzymatiske preparater sammen med dyremetabolisme *in vitro* og *in vivo* viste at givinostat metaboliseres utstrakt ved å danne en rekke metabolitter. CYP450 og UGT-er er ikke involvert i de viktigste metabolske reaksjonene. Enzymene som danner de primære metabolittene, er bare delvis identifisert. Fire hovedmetabolitter, som er inaktive, har blitt karakterisert hos mennesker og dyrearter, om enn med forskjeller i kvantitative mengder.

Eliminasjon

I plasma viser givinostat en tofasert elimineringsprofil med en gjennomsnittlig tilsynelatende terminal eliminasjonsfase (halveringstid) på ca. 6 timer. Elimineringen av givinostat avhenger trolig av metabolisme etterfulgt av utskillelse via nyrene og gallen. Utskilling via urin av givinostat og hovedmetabolittene hos mennesker er evaluert hos friske frivillige etter enkelt og gjentatt dosering av givinostat. Prosentandelen av uendret givinostat gjenfunnet i urin var svært lav etter både enkelt- og gjentatt administrering to ganger daglig (< 3 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til givinostat er lineær, ettersom AUC_{∞} som oppnås etter enkeltadministrering, er sammenlignbar med gjentatt dosering en gang daglig, med en mulig minimal tilsynelatende akkumulering av virkestoffet over tid (område for akkumuleringsforhold funnet 1,0–1,7).

Lineariteten ble testet etter enkeltadministrering av doser på 44,3 til 354,4 mg og flere administreringer av doser på 44,3 til 177,2 mg.

Vekt

Basert på PK-populasjonsanalyser viste det seg at vekt signifikant påvirket clearance av givinostat. Effekten er ikke lineær, dvs. effekten er større ved lavere vekt, og mindre ved vekt på 30 kg og over. Derfor anbefales en vektbasert dose.

Egenskaper hos bestemte grupper

PK-populasjonsanalyser viser at alder eller samtidig administrering av kortikosteroider ikke har noen effekt på farmakokinetikken til givinostat. Farmakokinetikken til givinostat har blitt evaluert hos mannlige pediatriske DMD-pasienter fra 6 år.

Nedsatt leverfunksjon

Givinostat er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det skal utvises forsiktighet ved administrering og overvåking av produktet hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Givinostat er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det forventes imidlertid ikke at nedsatt nyrefunksjon påvirker eksponeringene av givinostat, ettersom utskillelse via nyrene ikke er en signifikant eliminasjonsvei for givinostat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved studier av oral toksisitet ved gjentatt dosering hos rotter og aper ble det sett en doseavhengig reduksjon i antall hvite blodceller med relatert atrofi i lymfoide organer (thymus, lymfeknuter og milt), i antall røde blodceller og blodplater, og i cellulariteten i beinmargen. Det ble også observert en økning i leverenzymer. Hos aper ble dessuten galleganghyperplasi indusert. Disse toksisitetene var vanligvis reversible ved seponering av legemidlet, men utviklet seg ved lavere givinostateksponering hos dyr enn det som ble oppnådd ved den maksimale anbefalte dosen for mennesker (MRHD).

Gentoksisitet og karsinogenitet

Givinostat var positiv for leserammeskiftmutasjoner ved høye doser *in vitro* hos bakterier (Ames test), negativ i mammalieceller (TK+/- i lymfomceller hos mus), og negativ *in vivo* hos transgeniske BigBlue-rotter og i gris-a-lokus-modellen. Konklusjonen er at givinostat ikke utgjør noe relevant genotoksisk potensial *in vivo*.

Ingen data fra karsinogenitetsstudier med givinostat er tilgjengelige per i dag.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Givinostat forårsaket doseavhengige reduksjoner i størrelse og vekt på mannlige aksessoriske kjertler allerede ved den laveste dosen. Dyr som fikk middels til høy dose, viste en økning i intervallet mellom parringer og lavere mengder kopulasjonsplugger. Dette kommer trolig av forstyrrelser i ejakulatdannelse. Spermkvalitet og antallet drektige hunner ble imidlertid ikke påvirket.

Bivirkninger hos mor ble observert ved de høye dosenivåene i toksisitetsstudiene av embryoføtal og pre- og postnatal utvikling. Effekter på gestasjon, embryoføtal utvikling og kullparametere ble ansett som sekundære til maternell toksisitet. Effekter på embryoføtal utvikling og kullparametere ble observert allerede ved middels dosenivåer i studien av embryoføtal utvikling hos rotte og kanin, samt i gruppen med lave doser i studien av pre-/postnatal utvikling. Det var ingen bivirkninger på avkommets atferd, nevrologiske vekst, seksuell modning og reproduktiv funksjon. Totalt sett ble det observert effekter på reproduksjonstoksisitet ved lavere givinostateksponering hos dyr enn det som ble oppnådd ved MRHD, bortsett fra i studien av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner, med en sikkerhetsmargin på ca. 10 mot human eksponering ved MRHD.

Juvenil toksisitet

Hos rotter ble det observert noen effekter på hematologiske parametere og lymfoide organer ved høye dosenivåer. Disse var helt eller delvis reversible. Disse effektene ble observert ved lavere givinostateksponering hos dyr enn det som ble oppnådd ved MRHD. Ingen behandlingsrelaterte

effekter ble observert på dyrets vekst, seksuelle modning, reproduksjonsevne eller nevrologiske og adferdsmessige utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 20 (E432)

Glyserol (E422)

Tragakantgummi (E413)

Natriumbenzoat (E211)

Ferskensmak: naturlige smaksstoffer, smaksstoffer, propylenglykol (E1520)

Fløtesmak: naturlige smaksstoffer, smaksstoffer, propylenglykol (E1520)

Sakkarinnatrium (E954)

Sorbitol, flytende (E420)

Vinsyre (E334)

Natriumhydroksid (E524)

Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter første åpning: 60 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gul polyetylen-tereftalatflaske som inneholder 140 ml mikstur, suspensjon, lukket med en barnesikker lukking av polyetylen med høy tetthet, med en sprøyteadapter i polyetylen med lav tetthet.

Hver pakke inneholder en sprøyte og en gradert oralsprøyte på 10 ml.

Sprøyten på 10 ml er gradert fra 1 til 10 ml i trinnvis på 0,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ubrukt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Tlf: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1930/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. juni 2025

Dato for siste fornyelse: 21. mai 2026

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

eller

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

Det trykte pakningsvedlegget for det medisinske produktet må inneholde navn og adresse til tilvirker ansvarlig for release av den aktuelle batchen.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoforholdet eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av givinostat ved behandling av Duchennes muskeldystrofi hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultater fra en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med Duchennes muskeldystrofi med bevart gangfunksjon i henhold til godkjent protokoll.	31. juli 2033
For å bekrefte langtidseffekt og -sikkerhet av givinostat ved behandling av Duchennes muskeldystrofi hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn endelige resultater fra en ikke-intervensjonell studie basert på data fra studiedeltakende sentre og/eller pasientregistre, i henhold til godkjent protokoll.	Endelig rapport: Desember 2037

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duvyzat 8,86 mg/ml mikstur, suspensjon
givinostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumbenzoat (E211) og sorbitol (E420) Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
Flaske med 140 ml med en 10 ml gradert doseringssprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Rist, ved å snu flasken opp og ned omtrent 40 ganger, i minst 30 sekunder, til væsken er ensartet



Skann her for pakningsvedlegg eller besøk www.duvyzat.eu

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:
Brukes innen 60 dager etter åpning
Dato for første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1930/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Duvyzat

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Duvyzat 8,86 mg/ml mikstur, suspensjon
givinostat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumbenzoat (E211) og sorbitol (E420)
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
140 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Se pakningsvedlegget før bruk
Ristes før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Brukes innen 60 dager etter åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1930/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Duvyzat 8,86 mg/ml mikstur, suspensjon

givinostat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Duvyzat er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite om før du tar Duvyzat
3. Hvordan du tar Duvyzat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Duvyzat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Duvyzat er og hva det brukes mot

Duvyzat inneholder virkestoffet givinostat.

Det brukes til å behandle Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 6 år, som er i stand til å gå og som får behandling med kortikosteroider.

DMD forårsakes av mutasjoner i DMD-genet. Disse endringene i genet svekker muskelcellenes funksjon og fører til gradvis nedbryting av musklene.

Duvyzat blokkerer aktiviteten til HDAC-enzymet i muskelcellene, og forebygger dermed muskelnedbryting.

2. Hva du må vite om før du tar Duvyzat

Bruk ikke Duvyzat

- dersom du (eller barnet ditt) er allergisk overfor givinostat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du tar Duvyzat.

Duvyzat kan redusere antallet blodceller i blodet, først og fremst antallet blodplater som er ansvarlige for at blodet koagulerer (en tilstand som heter trombocytopeni).

Legen vil kontrollere nivået av blodplater i blodet ditt før behandling, og regelmessig i løpet av hele behandlingsforløpet med Duvyzat.

Legen kan redusere dosen din for å øke blodplatetallet, eller avslutte behandlingen med Duvyzat hvis trombocytopenien fortsetter.

Fortell det til legen din hvis du får uventet blødning.

Duvyzat kan være forbundet med økte fettnivåer (triglyserider) i blodet.

Legen vil ta blodprøver før du begynner med Duvyzat og regelmessig i løpet av behandlingen, for å kontrollere nivået av triglyserider.

Dosen med givinstat kan bli redusert ved vedvarende økning i fettnivåer (triglyserider) i blodet ditt. Legen kan avslutte behandlingen hvis fettnivået (triglyserider) i blodet ditt ikke øker på tross av kostholdstiltak og dosereduksjoner.

Du kan få diaré og oppkast mens du tar Duvyzat.

Legen kan justere dosen med Duvyzat basert på hvor alvorlig diaréen er, eller avslutte behandlingen hvis diaré og oppkast ikke blir bedre.

Legen kan vurdere å bruke legemidler for å behandle oppkast, diaré og for å unngå for stort væsketap.

Høye doser med Duvyzat (5 ganger høyere enn den anbefalte dosen) kan gi uregelmessige hjerteslag.

Legen vil vurdere om du kan bruke Duvyzat når det er en økt risiko for unormale hjerteslag, unormale mineralnivåer i kroppen din eller ved samtidig bruk av andre legemidler.

Legen kan sjekke hjertefunksjonen din når du begynner med Duvyzat, hvis du har et underliggende hjerteproblem eller hvis du bruker legemidler som kan forårsake uregelmessige hjerteslag.

Legen kan vurdere å avslutte behandlingen med Duvyzat hvis det oppdages at du har uregelmessige hjerteslag.

Kontakt lege, som kan avslutte behandlingen med Duvyzat, hvis noen av de ovennevnte tilstandene oppstår.

Andre legemidler og Duvyzat

Snakk med lege dersom du tar, nylig har eller planlegger å bruke andre legemidler.

Duvyzat kan øke risikoen for bivirkninger av noen andre legemidler, ved å øke nivået av disse legemidlene i blodet. Noen av disse legemidlene inkluderer:

- karbamazepin, fenytoin (legemidler som brukes til å behandle epilepsi),
- amitriptylin (legemiddel som brukes til å behandle nedstemthet og depresjon),
- digoksin (legemiddel som brukes til å behandle hjertesvikt og unormale hjerterytmer),
- metformin (legemiddel for å kontrollere type II-diabetes),
- amilorid (legemiddel som brukes for å behandle høyt blodtrykk),
- histamin type 2-reseptorantagonister (legemidler som brukes til å behandle sår på tolvfingertarmen, magesår og halsbrann).

Det skal utvises forsiktighet når Duvyzat administreres sammen med legemidler som er kjent for å forårsake unormale hjerteslag.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Snakk med lege umiddelbart hvis du blir gravid mens du tar Duvyzat. Bruk av Duvyzat skal unngås når du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan gi svimmelhet eller trøtthet. Hvis du føler deg svimmel eller trøtt, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Duvyzat inneholder sorbitol, natriumbenzoat og natrium

Sorbitol:

Dette legemidlet inneholder 400 mg sorbitol i hver ml.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse (HFI), en sjelden,

arvelig sykdom som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar dette legemidlet.

Natriumbenzoat:

Dette legemidlet inneholder 4,4 mg natriumbenzoat i hver ml.

Natriumbenzoat kan øke gulsott (gulfarging av huden og øynene) hos nyfødte (opptil 4 uker gamle).

Natrium:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du tar Duvyzat

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Duvyzat skal tas via munnen ved bruk av en sprøyte. Det skal tas to ganger daglig. Den anbefalte dosen med Duvyzat avhenger av kroppsvekten din, som vist i tabell 1.

Tabell 1 – Anbefalt dose

Vekt (kg)	Mengde Duvyzat mikstur, suspensjon som skal tas to ganger daglig
≥ 15 og < 20	2,5 ml
≥ 20 og < 40	3,5 ml
≥ 40 og < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Det kan hende dosen din må reduseres (se tabell 2) av legen hvis det oppstår visse symptomer (se Advarsler og forsiktighetsregler):

- redusert blodplatetall,
- moderat eller alvorlig diaré (mer enn 4 avføringer daglig),
- økte nivåer av fett i blodet ditt.

Tabell 2 – Første dosereduksjon

Vekt (kg)	Mengde Duvyzat mikstur, suspensjon som skal tas to ganger daglig
≥ 15 og < 20	2,0 ml
≥ 20 og < 40	2,5 ml
≥ 40 og < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Hvis de overnevnte symptomene ikke blir bedre, kan legen redusere dosen din ytterligere (se tabell 3).

Tabell 3 – Andre dosereduksjon

Vekt (kg)	Mengde Duvyzat mikstur, suspensjon som skal tas to ganger daglig
≥ 15 og < 20	1,5 ml
≥ 20 og < 40	2,0 ml
≥ 40 og < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Hvis disse symptomene fremdeles vedvarer, eller hvis du opplever uregelmessige hjerteslag, kan legen vurdere å avslutte behandlingen med Duvyzat.

Administrasjonsmåte

Duvyzat er til oral bruk.

Miksturen må ristes for hånd omtrent 40 ganger, i minst 30 sekunder, ved å snu flasken opp og ned kontinuerlig til miksturen er godt blandet og hele miksturen ser lik ut.

Miksturen doseres ved bruk av oralsprøyten.

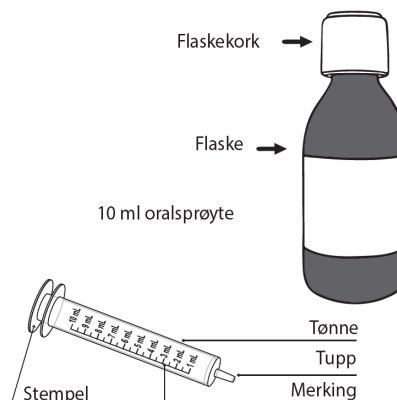
Viktig informasjon om dosering av Duvyzat:

Be legen eller apoteket om å vise deg hvordan du måler opp den forskrevne dosen.

- Ta Duvyzat som forskrevet av lege (se tabell 1, 2, 3).
- Den anbefalte dosen med Duvyzat tas via munnen to ganger daglig;
- Ta Duvyzat som det er (skal ikke fortynnes i/med vann eller annen væske);
- Ta Duvyzat sammen med mat for å mildne den bitre smaken av givinostat;
- Ta alltid Duvyzat ved bruk av oralsprøyten (10 ml) som følger med legemidlet.

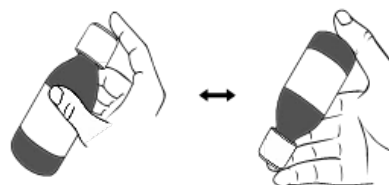
Kun ved førstegangsbruk av flasken:

Ta ut Duvyzat-flasken og den 10 ml oralsprøyte fra esken (se figur A).



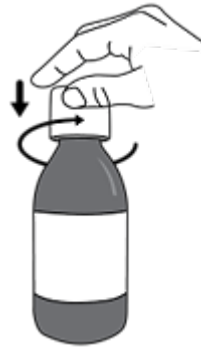
Figur A

Trinn 1. Pass på at flasken er ordentlig lukket, og rist flasken omtrent 40 ganger i **minst 30 sekunder** ved å snu flasken opp og ned kontinuerlig (se figur B). Stopp når Duvyzat-miksturen er godt blandet og hele blandingen ser lik ut.



Figur B

Trinn 2. Åpne flasken ved å trykke ned flaskekorken og skru den mot venstre (mot klokken) (se figur C). Ikke kast flaskekorken.

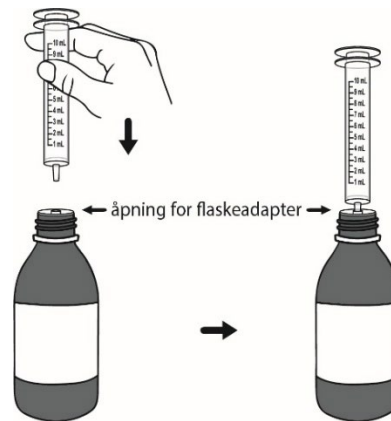


Figur C

Trinn 3.

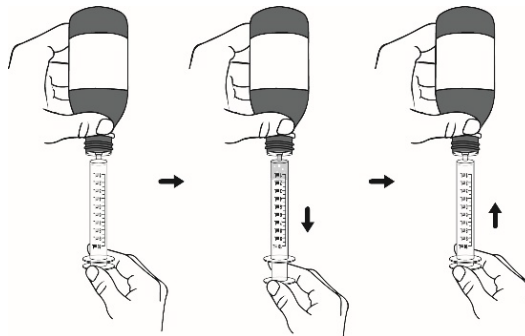
Bare ved førstegangsbruk: Ta den medfølgende oralsprøyten som skal brukes, og sett tuppen på oralsprøyten inn i åpningen på flaskeadapteren (se figur D).

For all annen bruk: Ta den medfølgende oralsprøyten som skal brukes, skyv stempelet helt ned (for å fjerne luft) og sett tuppen på oralsprøyten bestemt inn i åpningen på flaskeadapteren (se figur D).



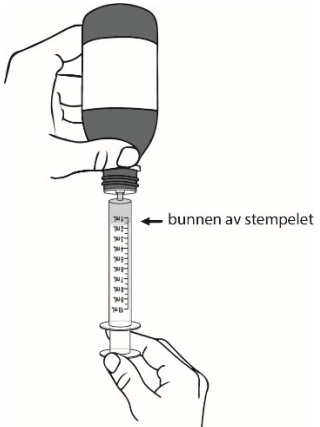
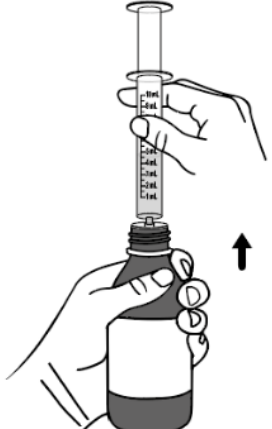
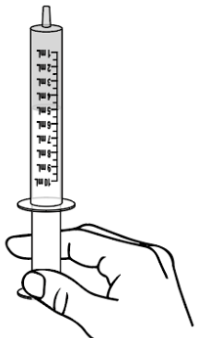
Figur D

Trinn 4. Snu flasken opp-ned mens du holder sprøyten på plass. Skyv stempelet langsomt ned for å trekke inn en liten mengde mikstur. Skyv deretter stempelet helt opp for å fjerne luftbobler (se figur E).



Figur E

Trinn 5. Skyv stempelet langsomt ned til bunnen av stempelet er på nivå med merket på oralsprøyten, som viser den forskrevne dosen med Duvyzat (se figur F).

	 Figur F
Trinn 6. Mens du holder stempelet i samme stilling, snur du flasken riktig vei og setter den forsiktig på et flatt underlag. Ta ut oralsprøyten ved å vri forsiktig eller trekke den ut av åpningen i flaskeadapteren. Ikke hold oralsprøyten i stempelet, da stempelet kan komme ut (se figur G). Ta eller gi Duvyzat umiddelbart etter at det er trukket inn i oralsprøyten. Ikke oppbevar den fylte oralsprøyten.	 Figur G
Trinn 7. Kontroller at den forskrevne mengden (ml) med Duvyzat er trukket inn i oralsprøyten (se figur H). Figur H viser et eksempel på en 5 ml dose. Dosen din kan være en annen mengde.	 Figur H
Trinn 8. Barnet eller den voksne skal sitte oppreist for å ta en dose med Duvyzat. Sett tuppen på oralsprøyten mot innsiden av kinnet. Skyv stempelet langsomt helt inn til det ikke er mer legemiddel igjen i oralsprøyten.	

Trinn 9. Sett på plass flaskekorken etter bruk, og skru flaskekorken mot høyre (med klokken) for å lukke flasken (se figur I).	 Figur I
Trinn 10. Vask oralsprøyten i vann og la den tørke. Oppbevar oralsprøyten på et rent, tørt sted.	

Dersom du tar for mye av Duvyzat

Snakk med lege eller sykehus hvis du tar mer enn den forskrevne dosen med Duvyzat.

Legen vil avgjøre hvilken oppfølging du skal få. Dette kan omfatte undersøkelser av hjertefunksjonen din.

Dersom du har glemt å ta Duvyzat

Det er viktig å ta riktig dose.

Hvis du glemmer en dose, ta neste dose som planlagt.

Du skal ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Duvyzat

Ikke slutt å ta Duvyzat uten å snakke med legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan få en eller flere av de følgende bivirkningene etter at du har tatt Duvyzat:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- smerter i magen (abdomen)
- redusert blodplatetall (trombocytopeni)
- diaré
- økte nivåer av fett i blodet (hypertriglyseridemi)
- feber (pyreksi)
- oppkast

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- angst
- forstoppelse
- nedsatt appetitt
- svimmelhet
- rød hud (erytem)
- trøtthet (fatigue)
- diaré og oppkast (gastroenteritt)
- blodansamling under huden (blåmerke, hematom)
- økte nivåer av thyroideastimulerende hormon (THS) i blodet

- leddsmerter (artralgia)
- muskelsmerter (myalgi)
- svakhet i muskulaturen
- utslett

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via:

det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Duvyzat

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Brukes innen 60 dager etter første åpning.

Kast eventuell ubrukt Duvyzat mikstur, suspensjon etter 60 dager, etter første åpning av flasken.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Duvyzat

Virkestoffet er givinostat.

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat).

De andre innholdsstoffene er: polysorbat 20 (E432), glyserol (E422), tragakantgummi (E413), natriumbenzoat (E211), ferskensmak (naturlige smaksstoffer, smaksstoffer, propylenglykol (E1520)), fløtesmak (naturlige smaksstoffer, smaksstoffer, propylenglykol (E1520)), sakkarinnatrium (E954), flytende sorbitol (E420), vinsyre (E334), natriumhydroksid (E524), renset vann.

Hvordan Duvyzat ser ut og innholdet i pakningen

Duvyzat er en hvit til off-white eller blekt rosa mikstur, suspensjon.

Eske med én flaske på 140 ml.

Flasken er pakket med én 10 ml gradert oralsprøyte. Sprøyten på 10 ml er gradert fra 1 til 10 ml trinnvis på 0,5 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Tilvirker

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spania

eller

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

Skann koden med en mobilenhet for å få pakningsvedlegget på flere språk.



Eller besøk URL <https://www.duvyzat.eu>

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert/.....

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.