

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DUVYZAT 8,86 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 8,86 mg giwinostatu (w postaci chlorowodorku jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 4,4 mg sodu benzoesu (E211).

Każdy ml zawiera 400 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Biała do białawej lub lekko różowa, jednorodna zawiesina po zmieszaniu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Duvyzat jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. Duchenne muscular dystrophy, DMD) u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie giwinostatem powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a.

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia giwinostatem należy oznaczyć i ocenić liczbę płytek krwi i stężenie triglicerydów w punkcie początkowym. Leczenia giwinostatem nie należy rozpoczynać u pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej $150 \times 10^9/l$. Liczba płytek krwi oraz stężenie triglicerydów powinny być monitorowane zgodnie z zaleceniami podczas leczenia, aby ocenić, czy konieczne są zmiany dawkowania (patrz punkt 4.4 oraz instrukcje dotyczące dostosowania dawki poniżej).

Dodatkowo u pacjentów z chorobą serca lub przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT należy wykonać EKG w trakcie rozpoczynania leczenia giwinostatem, podczas jednoczesnego stosowania oraz w przypadku wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka giwinostatu zależy od masy ciała i należy ją podawać doustnie dwa razy na dobę (patrz tabela 1).

Tabela 1 – Zalecane dawkowanie

Masa ciała ^(a)	Dawkowanie	Objętość zawiesiny doustnej
od 15 kg do mniej niż 20 kg	22,2 mg dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę
od 20 kg do mniej niż 40 kg	31 mg dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę
od 40 kg do mniej niż 60 kg	44,3 mg dwa razy na dobę	5 ml dwa razy na dobę
60 kg i więcej	53,2 mg dwa razy na dobę	6 ml dwa razy na dobę

^(a) Na podstawie rzeczywistej masy ciała

Decyzję o kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy przestają chodzić, należy podjąć według uznania lekarza na podstawie ogólnej oceny korzyści i ryzyka.

Dostosowanie dawki w przypadku trombocytopenii, biegunki lub hipertriglicerydemii

Należy zastosować zmniejszenie dawki (patrz tabela 2) u pacjentów z:

- liczbą płytek krwi < 150 x 10⁹/l potwierdzoną dwoma badaniami w odstępie tygodnia lub
- umiarkowaną lub ciężką biegunką (więcej niż 4 stolce na dobę) lub
- stężeniem triglicerydów na czczo > 300 mg/dl potwierdzonym dwoma oznaczeniami w odstępie tygodnia.

W zależności od nasilenia tych działań niepożądanych należy rozważyć przerwanie leczenia przed modyfikacją dawkowania.

Tabela 2 – Modyfikacje dawkowania w przypadku działań niepożądanych

Masa ciała ^(a)	Pierwsza modyfikacja dawkowania ^(b)		Druga modyfikacja dawkowania ^(c)	
	Dawkowanie	Objętość zawiesiny doustnej	Dawkowanie	Objętość zawiesiny doustnej
od 15 kg do mniej niż 20 kg	17,7 mg dwa razy na dobę	2 ml dwa razy na dobę	13,3 mg dwa razy na dobę	1,5 ml dwa razy na dobę
od 20 kg do mniej niż 40 kg	22,2 mg dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę	17,7 mg dwa razy na dobę	2 ml dwa razy na dobę
od 40 kg do mniej niż 60 kg	31 mg dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę	26,6 mg dwa razy na dobę	3 ml dwa razy na dobę
60 kg i więcej	39,9 mg dwa razy na dobę	4,5 ml dwa razy na dobę	35,4 mg dwa razy na dobę	4 ml dwa razy na dobę

^(a) Na podstawie rzeczywistej masy ciała

^(b) Jeśli po pierwszej modyfikacji dawkowania działanie niepożądane (działania niepożądane) będzie (będą) się utrzymywać, należy przejść do drugiej modyfikacji dawkowania.

(c) Jeśli po drugiej modyfikacji dawkowania działanie niepożądane (działania niepożądane) będzie (będą) się utrzymywać, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Duvyzat.

W przypadku pominięcia dawki pacjenci nie powinni przyjmować dawki podwójnej ani dodatkowej dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Duvyzat u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przed użyciem zawiesziny należy wstrząsać przez co najmniej 30 sekund, obracając butelkę o 180° około 40 razy, i wizualnie sprawdzić, czy zawieszina jest jednorodna.

Nieprawidłowe wstrząsanie może prowadzić do przedawkowania lub niedodawkowania.

Produkt leczniczy Duvyzat należy przyjmować w takiej postaci, w jakiej jest (tj. nie należy rozcieńczać go w wodzie/wodą ani innymi płynami).

Zawieszinę należy podawać za pomocą dołączonej strzykawki doustnej z podziałką, aby odmierzyć odpowiednią objętość zawiesziny odpowiadającą dawce przepisanej pacjentowi.

Produkt leczniczy Duvyzat należy podawać podczas posiłku, aby złagodzić gorzki smak giwinostatu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania hematologiczne

Giwinostat wiąże się z występowaniem zależnej od dawki małopłytkowości i innymi objawami mielosupresji, w tym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny i neutropenią.

Takie działanie jest najbardziej widoczne w przypadku liczby płytek krwi (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia giwinostatem należy wykonać pełną morfologię krwi. Podczas leczenia giwinostatem należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, tj. co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące leczenia, w 3. miesiącu, a potem co 3 miesiące.

W przypadku utrzymującej się małopłytkowości należy dostosować dawkę giwinostatu. Leczenie należy przerwać, jeśli nieprawidłowości nadal się utrzymują (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których dawkę zwiększono w związku ze zwiększeniem masy ciała, należy dokładnie monitorować liczbę płytek krwi co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące po zwiększeniu dawki.

Zwiększone stężenia triglicerydów

Giwinostat wiąże się ze zwiększonym stężeniem triglicerydów w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia giwinostatem należy oznaczyć stężenie triglicerydów.

Poziom trójglicerydów należy kontrolować przynajmniej w trzecim miesiącu, w szóstym miesiącu, a następnie co 6 miesięcy.

U pacjentów z DMD, u których utrzymuje się zwiększone stężenie triglicerydów na czczo (> 300 mg/dl), należy dostosować dawkę giwinostatu zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Leczenie giwinostatem należy przerwać, jeśli pomimo odpowiedniej interwencji dietetycznej i dostosowania dawkowania utrzymuje się zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka i wymioty były bardzo częstymi działaniami niepożądanymi leku w badaniach klinicznych giwinostatu w DMD (patrz punkt 4.8).

Biegunka i wymioty zwykle występują w ciągu pierwszych kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia giwinostatem.

Podczas leczenia giwinostatem można rozważyć zastosowanie leków przeciwwymiotnych lub przeciwbiegunkowych.

Aby zapobiec odwodnieniu, należy w razie potrzeby uzupełniać płyny i elektrolity.

Dawkę giwinostatu należy dostosować w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej biegunki (więcej niż 4 stolce na dobę) (patrz punkt 4.2).

Leczenie należy przerwać, jeśli nieprawidłowości nadal się utrzymują (patrz punkt 4.2).

Wydłużenie odstępu QT

Giwinostat może powodować wydłużenie odstępu QTc w dawkach 5-krotnie większych niż dawka zalecana.

Giwinostat należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem arytmii komorowych (w tym częstoskurcz typu torsades de pointes), pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, chorobą tętnic wieńcowych, zaburzeniami elektrolitowymi lub jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT. U tych pacjentów należy wykonać badanie EKG na początku leczenia produktem leczniczym Duvyzat, podczas jego jednoczesnego stosowania oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

U pacjentów z hipokaliemią należy ją skorygować przed rozpoczęciem stosowania giwinostatu i monitorować w przypadku odwodnienia spowodowanego biegunką.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Duvyzat, jeśli odstęp QTc wynosi > 500 ms lub zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wynosi > 60 ms.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera 400 mg sorbitolu w każdym ml, co odpowiada 40 mg/kg.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Produkt leczniczy zawiera 4,4 mg benzoesu sodu w każdym ml, co odpowiada 0,44 mg/kg.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Duvyzat z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępow QT, w przypadku których istnieje znane lub prawdopodobne ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu torsades de pointes, np.: leki znieczulające (np. sewofluran, propofol), leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol), leki przeciwwymiotne (ondansetron), antybiotyki (azytromycyna, klarytromycyna, cyprofloksacyna), leki przeciwgrzybicze (flukonazol), leki przeciwpsychotyczne (arypiprazol, rysperydon) i leki przeciwhistaminowe (np. famotydyna). Lista ta ma charakter orientacyjny i nie jest wyczerpująca.

Nie jest znany wpływ jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Duvyzat z lekami przeciwzakrzepowymi na liczbę płytek krwi.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Duvyzat u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że zwiększają stężenie triglicerydów, ponieważ może to zwiększać ryzyko hipertriglicerydemii.

Wpływ giwinostatu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniu interakcji międzylekowych (ang. Drug-Drug Interaction (DDI)) u ludzi wykazano słabe hamowanie CYP3A4, głównie w jelitach. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania giwinostatu z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A4 i mającymi wąski indeks terapeutyczny.

Nie można wykluczyć możliwości hamowania jelitowego białka transportowego P-gp. Produkty lecznicze, o których wiadomo, że są substratem transportera P-gp i mają wąski indeks terapeutyczny, należy stosować ostrożnie z giwinostatem.

W badaniach *in vitro* i w badaniach klinicznych giwinostatu na podstawie pomiarów kreatyniny obserwowano słabe hamowanie transportera wychwyty nerkowego OCT2. Produkty lecznicze, o których wiadomo, że są substratem transportera OCT2 i mają wąski indeks terapeutyczny, należy stosować ostrożnie z giwinostatem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania giwinostatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania giwinostatu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy giwinostat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Giwinostat nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu giwinostatu na płodność u ludzi. Giwinostat wykazywał niekorzystny wpływ na gruczoły płciowe dodatkowe u samców szczurów, niemniej nie miał wpływu na płodność zwierząt (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Giwinostat może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po podaniu giwinostatu mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Duvyzat jest oparty na 18-miesięcznym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym grupą placebo, z udziałem łącznie 179 chodzących pacjentów z DMD w wieku 6 lat lub starszych, otrzymujących jednocześnie leczenie steroidami, z czego 118 otrzymywało giwinostat w dawce do 62 mg dwa razy na dobę i 61 osób otrzymywało placebo (badanie EPIDYS).

Najczęstszymi zdarzeniami występującymi w badaniu kontrolowanym placebo (w stosownych przypadkach na podstawie terminów zagregowanych) były biegunka (38,1%), ból brzucha (33,9%), małopłytkowość (32,2%), wymioty (28,8%) i hipertriglicerydemia (22,9%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania (tabela 3). Tabela zawiera zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniu EPIDYS u pacjentów leczonych giwinostatem z częstością większą niż 2% w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo.

Grupy o określonej częstości występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3 – Działania niepożądane leku zgłaszane u pacjentów leczonych giwinostatem z częstością większą niż 2% w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w kontrolowanym placebo badaniu EPIDYS

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość ^(a)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipertriglicerydemia ^(b)	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe		Krwiak
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^(c) , wymioty, ból brzucha ^(d)	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni, bóle stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi ^(e)

^(a) Trombocytopenia obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość;

^(b) Hipertriglicerydemia obejmuje hipertriglicydemię i zwiększone stężenie triglicerydów we krwi;

^(c) Biegunka obejmuje biegunkę i miękkie stolce;

^(d) Ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu;

^(e) Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi obejmuje nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy i zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany hematologiczne

Wykazano, że giwinostat zmniejsza liczbę płytek krwi, przy czym największe zmniejszenie obserwowano po około 88 dniach, i liczba płytek krwi pozostawała niska przez cały okres leczenia. Nie obserwowano żadnych poważnych zdarzeń dotyczących krwawień związanych z małopłytkowością. Po zmniejszeniu dawki giwinostatu liczba płytek krwi powraca do prawidłowych wartości po około 3-4 tygodniach.

Małopłytkowość wystąpiła u 32,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat i u żadnego pacjenta otrzymującego placebo. Spośród tych działań, 86,8% zgłaszano jako łagodne, a 13,2% jako umiarkowane.

Mała liczba płytek krwi skutkowałą zmniejszeniem dawki giwinostatu u 28% pacjentów. Z badań wykluczono pacjentów z liczbą płytek krwi w punkcie początkowym poniżej dolnej granicy normy. U pacjentów leczonych giwinostatem w porównaniu z placebo obserwowano również zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby neutrofili.

Zmiany stężenia triglicerydów

Wykazano, że giwinostat zwiększa stężenie triglicerydów, przy czym największy wzrost obserwowano po około 221 dniach. Po przerwaniu podawania dawek giwinostatu stężenie triglicerydów powraca do wartości początkowych po około 90 dniach.

Wysokie stężenie triglicerydów (tj. poziomy > 300 mg/dl) prowadziło do przerwania leczenia i modyfikacji dawkowania odpowiednio u 2% i 8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat.

Hipertriglicerydemia wystąpiła u 22,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat. Spośród tych zdarzeń, 70,4% zgłaszano jako łagodne, 25,9% jako umiarkowane, a w jednym przypadku (3,7%) jako ciężkie.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych giwinostatem występowały zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka, wymioty i ból brzucha.

Biegunkę zgłoszono u 38% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat (zgłoszono 1 ciężki przypadek) w porównaniu z 18% pacjentów otrzymujących placebo. Biegunka występowała zwykle w ciągu pierwszych kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Duvyzat.

Wymioty występowały u 29% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat (zgłoszono 2 ciężkie przypadki) w porównaniu z 13% pacjentów otrzymujących placebo. Wymioty występowały zwykle w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia.

Ból brzucha wystąpił u 34% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat w porównaniu z 23% pacjentów otrzymujących placebo. Jeden przypadek bólu brzucha był poważny.

Opis innych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Działania niepożądane w postaci niedoczynności tarczycy i (lub) zwiększenia stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) wystąpiły u 5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat w porównaniu z 2% pacjentów otrzymujących placebo.

Ponadto w przypadku długotrwałego leczenia obserwowano zdarzenia niedoczynności tarczycy (często).

Stężenie hormonu tyreotropowego we krwi na ogół mieściło się w zakresie 2-krotności górnej granicy normy, przy braku zmian w hormonach tarczycy lub z niewielkimi zmianami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zapewnić leczenie podtrzymujące, w tym monitorowanie pracy serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX14.

Mechanizm działania

Giwinostat jest inhibitorem deacetylazy histonowej (ang. histone deacetylase, HDAC) klasy I i II, który moduluje niekontrolowaną aktywność HDAC w mięśniach dystroficznych, co przyczynia się do patologii dystrofii mięśniowej Duchenne'a (ang. Duchenne muscular dystrophy, DMD).

Wykazano, że hamowanie HDAC przez giwinostat zmniejsza uszkodzenia włókien mięśniowych, przewlekłe zapalenie mięśni, zwłóknienie, odkładanie się tłuszczu oraz wspomaga biogenezę mitochondrialną.

Mechanizm działania giwinostatu jest niezależny od mutacji genu dystrofiny wywołującej chorobę.

Frakcja tłuszczu mięśniowego oceniana w badaniu spektroskopii MR

Procent frakcji tłuszczowej obecnej w mięśniach obszernych bocznych uda mierzono w badaniu EPIDYS za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Po 18 miesiącach u pacjentów z frakcją tłuszczu (ang. Muscle fat fraction MFF) w mięśniach obszernych bocznych (ang. Muscle fat fraction MFF) w punkcie początkowym w zakresie od $> 5\%$ do $\leq 30\%$ średnie zwiększenie frakcji tłuszczu w mięśniach obszernych bocznych obliczone metodą najmniejszych kwadratów wyniosło 7,63% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Duvyzat w porównaniu ze wzrostem o 10,56% u pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Duvyzat u pacjentów z DMD oceniano w badaniu EPIDYS. EPIDYS było trwającym 18 miesięcy badaniem fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją w stosunku 2:1, kontrolowanym grupą placebo, z udziałem 179 chodzących pacjentów z DMD w wieku 6 lat lub starszych. Giwinostat lub placebo podawano dodatkowo do stałej dawki kortykosteroidów przez całe badanie. Pacjentów rekrutowano do 2 grup:

- Grupa A (120 pacjentów): pacjenci z frakcją tłuszczu w mięśniach obszernych bocznych w punkcie początkowym w zakresie $> 5\%$ i $\leq 30\%$ ocenioną w badaniu spektroskopii MRI.
- Grupa B (59 pacjentów): pacjenci z frakcją tłuszczu w mięśniach obszernych bocznych w punkcie początkowym poza powyższym zakresem (pozostałe kryteria były takie same).

Zastosowano schemat leczenia dawką opartą na masie ciała. Dawka początkowa wynosiła początkowo 17,7–62 mg doustnego giwinostatu dwa razy na dobę, a następnie zmniejszona dawka wynosiła 11,8–41,4 mg dwa razy na dobę. Następnie zmieniono protokół, aby zmniejszyć dawkę początkową dla nowych uczestników do 11,8–41,4 mg dwa razy na dobę, co umożliwiło dalsze zmniejszenie dawki do 9,4–33,1 mg dwa razy na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w grupie A (określona wcześniej populacja do analizy pierwotnej) była zmiana czasu potrzebnego na wejście na 4 schodki (ang. 4 stairs climb, 4SC) po 18 miesiącach.

Pierwszorzędowny punkt końcowy został osiągnięty, giwinostat istotnie ($p=0,035$) zredukował pogorszenie w zakresie czasu potrzebnego na wejście na 4 schodki w porównaniu z placebo na podstawie wcześniej określonej analizy w skali logarytmicznej (tabela 4). Gdy wyniki analizowano w skali innej niż logarytmiczna, średni czas 4SC wzrósł o 1,25 sekundy w grupie giwinostatu w porównaniu z 3,03 sekundy w grupie placebo (patrz tabela 4). Zatem efekt leczenia (zmiana względem wartości początkowych, giwinostat minus placebo) wyniósł -1,78 sekundy ($p=0,037$).

Tabela 4 – Badanie EPIDYS: Czas (sekundy) potrzebny na wejście na 4 schodki, zmiana względem punktu początkowego do 18. miesiąca (grupa A)

Czas potrzebny na wejście na 4 schodki	Giwinostat[§] (N = 81)	Placebo[§] (N = 39)
Analiza w skali logarytmicznej*		
Średnia obliczona uogólnioną metodą najmniejszych kwadratów (GLS) (błąd standardowy w skali logarytmicznej) (95% CI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Średnia obliczona uogólnioną metodą najmniejszych kwadratów (GLS) (giwinostat/placebo) (błąd standardowy w skali logarytmicznej) (95% CI) Wartość p	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Analiza w skali innej niż logarytmiczna		
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Zmiana w zakresie średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów (LS) (giwinostat-placebo) (95% CI) Wartość p	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

*Przeprowadzono analizę w skali logarytmicznej, ponieważ dane nie były normalnie dystrybuowane.

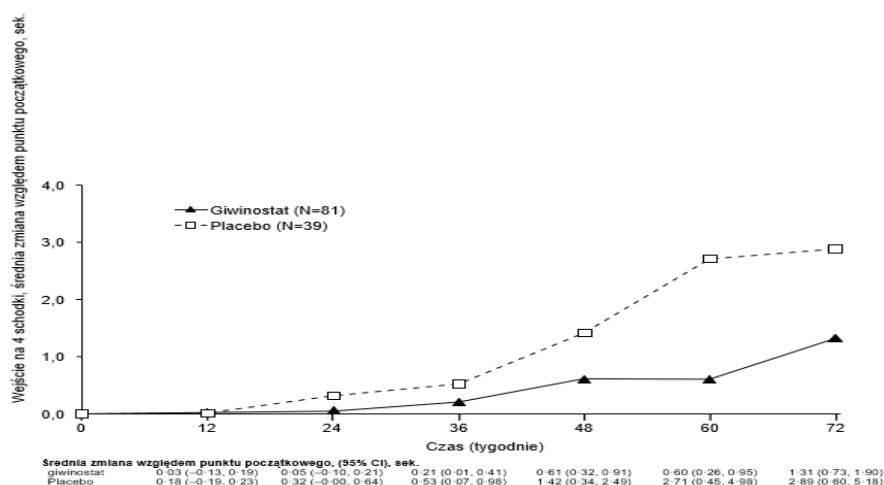
§ Giwinostat lub placebo podawano dodatkowo do stałej dawki kortykosteroidów przez całe badanie.

Komentarz: Średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów (LS), przedziały ufności (CI) i wartości p uzyskano na podstawie analizy kowariancji (ANCOVA) dotyczącej zmiany względem wartości początkowych w zakresie czasu potrzebnego na wejście na 4 schodki w 18. miesiącu.

Średnią zmianę obliczoną uogólnioną metodą najmniejszych kwadratów (GLS) względem wartości początkowych należy interpretować jako zmianę procentową (koniec badania/wartość wyjściowa).

Rycina 1 przedstawia obserwowany średni czas do wejścia na 4 schodki w ciągu 72 tygodni leczenia w obu grupach.

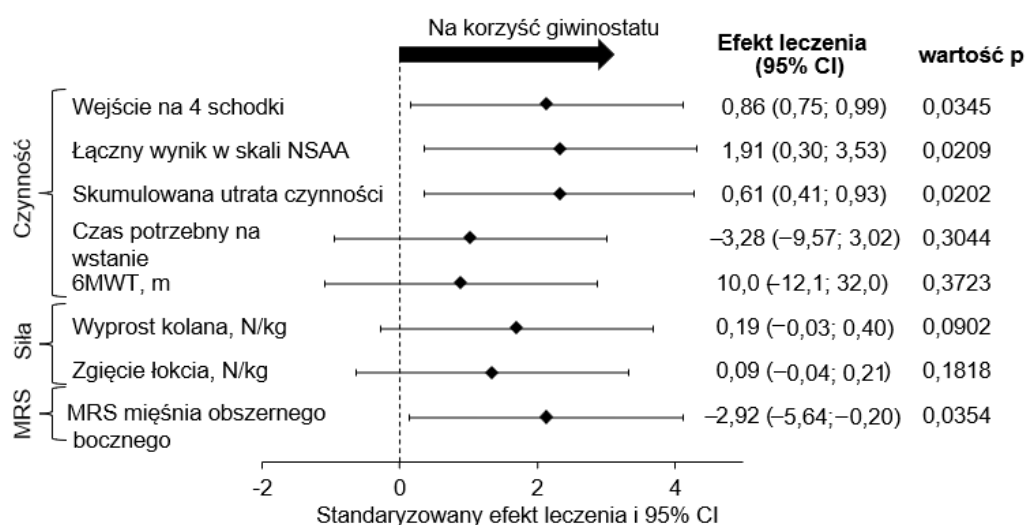
Rycina 1 – Badanie 48: Obserwowana średnia zmiana w sekundach w zakresie czasu potrzebnego na wejście na 4 schodki zależnie od leczenia w czasie (Grupa A)



*Przez cały czas trwania badania poza stałą dawką kortykosteroidów podawano giwinostat lub placebo.

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności w Grupie A były zmiana sprawności fizycznej względem wartości początkowej do 18. miesiąca oceniana w skali North Star Ambulatory Assessment (NSAA), na podstawie czasu potrzebnego na wstanie z podłogi (ang. time to rise from floor, TTR) i sześciominutowego testu marszowego (6MWT), siła mięśni oceniana podczas wyprostu kolana i zgięcia łokcia mierzona za pomocą miomietru ręcznego (ang. hand-held myometry, HHM) oraz frakcja tłuszczowa mięśnia obzernego bocznego oceniana techniką spektroskopii rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS). Ogółem, wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniających funkcję, siłę i morfologię mięśni nie osiągnęły formalnej istotności statystycznej w oparciu o wcześniej określoną analizę Hochberga, jednak wszystkie wyniki były na korzyść giwinostatu (rycina 2).

Rycina 2 – Badanie EPIDYS: Pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności giwinostatu w porównaniu z placebo (grupa A)[§]



[§] Giwinostat lub placebo podawano dodatkowo do stałej dawki kortykosteroidów przez całe badanie.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność giwinostatu oceniano w trwającym prospektywnym, otwartym badaniu przedłużonym (OLE) o nazwie STUDY 51. Do badania STUDY 51 włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie fazy II giwinostatu (STUDY 43), i pacjentów, którzy ukończyli badania fazy III giwinostatu (EPIDYS). Dodatkowo do kohorty badania OLE włączono także 30 pacjentów nieleczonych wcześniej giwinostatem. Łącznie do badania włączono 207 pacjentów płci męskiej, którzy otrzymywali giwinostat w schemacie dawkowania uzależnionym od masy ciała w zakresie od 9,4 mg dwa razy na dobę do 62 mg dwa razy na dobę. Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania przyjmowali stałą dawkę kortykosteroidów i kontynuowali leczenie kortykosteroidami przez cały czas trwania badania.

Nie określono stosunku korzyści do ryzyka stosowania giwinostatu w przypadku braku jednoczesnego leczenia kortykosteroidami u pacjentów z DMD.

Nie określono stosunku korzyści do ryzyka stosowania giwinostatu u pacjentów niechodzących.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Duvyzat w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z DMD.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Giwinostat jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Średnie stężenie w osoczu wzrasta proporcjonalnie do dawki, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po około 2-3 godzinach

po podaniu. Standardowy posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu powodował pewne zwiększenie ekspozycji (około 30% wzrost pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu [AUC] i około 20% wzrost maksymalnego stężenia w osoczu [C_{max}]) oraz opóźnienie w czasie do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) od 2 do 3 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5 do 7 dni po podaniu dawki zarówno raz na dobę, jak i dwa razy na dobę. Po podaniu dwa razy na dobę obserwowano umiarkowaną kumulację, mniejszą niż 2-krotną.

Analiza farmakokinetyczna oparta na fizjologii, obejmująca dane pochodzące od zdrowych ochotników, przewidywała, że biodostępność po podaniu doustnym u ludzi wynosi $\geq 50\%$ po jednorazowym podaniu doustnym w zakresie dawek od 44,3 do 177,2 mg.

Dystrybucja

Giwinostat wiąże się w około 96% z białkami ludzkiego osocza i w niewielkim stopniu podlega dystrybucji do czerwonych krwinek (stosunek krwi do osocza = 1,3).

Metabolizm

Badania *in vitro* z ludzkimi preparatami enzymatycznymi oraz metabolizm zwierząt *in vitro* i *in vivo* wykazały, że giwinostat jest intensywnie metabolizowany, tworząc kilka metabolitów. CYP450 i UGT nie biorą udziału w głównych reakcjach metabolicznych. Enzymy tworzące główne metabolity zostały zidentyfikowane jedynie częściowo. Scharakteryzowano cztery główne metabolity, które są nieaktywne u ludzi i zwierząt, aczkolwiek różnią się one ilościowo.

Eliminacja

W osoczu giwinostat wykazuje dwufazowy profil eliminacji ze średnią pozorną końcową fazą eliminacji (okresem półtrwania) wynoszącą około 6 godzin. Eliminacja giwinostatu jest prawdopodobnie zależna od metabolizmu, a następnie wydalania przez nerki i z żółcią. Wydalanie z moczem giwinostatu i głównych metabolitów u ludzi oceniano u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek giwinostatu. Odsetek niezmiennego giwinostatu wykrywanego w moczu był bardzo niski zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym podaniu dwa razy na dobę (< 3% dawki).

Liniowość lub nieliniowość Farmakokinetyka giwinostatu jest liniowa, ponieważ AUC_{∞} osiągane po podaniu jednorazowym jest porównywalne z AUC_{∞} osiąganym po podaniu wielokrotnym raz na dobę, z możliwą minimalną widoczną kumulacją substancji czynnej w czasie (stwierdzony zakres współczynników akumulacji 1,0–1,7).

Liniowość badano po jednorazowym podaniu dawek od 44,3 do 354,4 mg i wielokrotnym podaniu dawek od 44,3 do 177,2 mg.

Masa ciała

Z analiz farmakokinetyki populacyjnych wynika, że masa ciała znacząco wpływa na klirens giwinostatu.

Efekt nie jest liniowy, tj. efekt jest większy przy mniejszej masie ciała i mniejszy przy masie ciała 30 kg i więcej. Dlatego zaleca się dawkę ustalaną na podstawie masy ciała.

Charakterystyka w poszczególnych grupach

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazują, że wiek lub jednoczesne podawanie z kortykosteroidami nie ma wpływu na farmakokinetykę giwinostatu.

Farmakokinetykę giwinostatu oceniano u dzieci i młodzieży płci męskiej z DMD w wieku od 6 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania giwinostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania i monitorowania tego produktu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania giwinostatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niemniej nie oczekuje się, aby zaburzenie czynności nerek miało wpływ na ekspozycję na giwinostat, ponieważ wydalanie przez nerki nie jest istotną drogą eliminacji giwinostatu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym giwinostatu na szczurach i małpach obserwowano zależne od dawki zmniejszenie liczby białych krwinek z powiązaniem zanikiem narządów limfatycznych (grasicy, węzłów chłonnych i śledziony), liczby czerwonych krwinek i płytek krwi oraz komórkowości szpiku kostnego. Obserwowano również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Dodatkowo u małp dochodziło do przerostu dróg żółciowych. Te działania toksyczne były na ogół odwracalne po odstawieniu leku, ale występowały przy mniejszej ekspozycji na giwinostat u zwierząt niż ekspozycja osiąganą po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD).

Genotoksyczność i rakotwórczość

Giwinostat wywoływał mutacje związane z przesunięciem ramki odczytu w dużych dawkach *in vitro* u bakterii (test Ames), nie wywoływał ich w komórkach ssaków (TK+/- w mysich komórkach chłoniaka) i nie wywoływał ich *in vivo* u transgenicznych szczurów BigBlue ani w locus genu Pig-a. Podsumowując, giwinostat nie wykazuje istotnego potencjału genotoksycznego *in vivo*.

Obecnie nie są dostępne żadne dane z badań rakotwórczości giwinostatu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Giwinostat powodował zależne od dawki zmniejszenie rozmiaru i masy męskich narządów płciowych dodatkowych już przy najniższej dawce. U zwierząt otrzymujących średnie i duże dawki wykazano wydłużenie odstępu przed kopulacją i mniejszą liczbę czopów kopulacyjnych, prawdopodobnie wynikającą z zaburzeń w tworzeniu ejakulatu. Jednakże parametry nasienia i liczba ciężarnych samic nie uległy zmianie.

W badaniach toksyczności dotyczących rozwoju zarodka i płodu oraz w badaniach toksyczności przed- i pourodzeniowej obserwowano działania niepożądane u matki po podaniu dużych dawek. Wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu oraz parametry miotu uznano za wtórny w stosunku do toksyczności dla matki. Niemniej wpływ na rozwój zarodka i płodu oraz parametry miotu zaobserwowano już przy średnich poziomach dawki w badaniu rozwoju zarodka i płodu szczurów i królików, jak również w grupie otrzymującej małą dawkę w badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na zachowanie potomstwa, rozwój neurologiczny, dojrzewanie płciowe i funkcje rozrodcze.

Ogólnie, szkodliwy wpływ na reprodukcję obserwowano u zwierząt przy mniejszej ekspozycji na giwinostat niż ekspozycja osiągnięta w przypadku MRHD, z wyjątkiem badania rozwoju zarodka i płodu u królików, z marginesem bezpieczeństwa wynoszącym około 10 w stosunku do ekspozycji u ludzi przy MRHD.

Toksyczność u młodych

U szczurów obserwowano pewien wpływ na parametry hematologiczne i narządy limfatyczne w przypadku wysokich poziomów dawek, które były całkowicie lub częściowo odwracalne. Działania

te obserwowano przy mniejszej ekspozycji na giwinostat u zwierząt niż ekspozycja osiągnięta w przypadku MRHD. Nie obserwowano związanego z leczeniem wpływu na wzrost zwierząt, dojrzewanie płciowe, zdolności rozrodcze ani rozwój neurobehawioralny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20 (E432)

Glicerol (E422)

Tragakanta (E413)

Sodu benzoesan (E211)

Aromat brzoskwiniowy: naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, glikol propylenowy E1520

Aromat śmietankowy: naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, glikol propylenowy (E1520)

Sacharyna sodowa (E954)

Sorbitol ciekły (E420)

Kwas winowy (E334)

Sodu wodorotlenek (E524)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu: 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z bursztynowego politereftalanu etylenu zawierająca 140 ml zawiesiny doustnej, z zamknięciem z polietylenu o dużej gęstości zabezpieczającym przed dostępem dzieci i adapterem strzykawki z polietylenu o małej gęstości.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę i jedną 5 ml strzykawką doustną z podziałką.

Strzykawka jest wyskalowana w przedziale od 1 do 5 ml, w odstępach co 0,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano
Włochy
Tel.: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1930/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 czerwiec 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Italfarmaco S.A.
San Rafael, 3
28108 Alcobendas
(Madryt) Hiszpania

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania giwinostatu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego grupą placebo badania z udziałem pacjentów chodzących z dystrofią mięśniową Duchenne’a, zgodnie z ustalonym protokołem.	31 lipca 2033 r.
W celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania giwinostatu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a u pacjentów chodzących, w wieku 6 lat i starszych, i podczas jednoczesnego leczenia kortykosteroidami, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki końcowe badania nieinterwencyjnego opartego na danych z ośrodków i (lub) rejestrów pacjentów, zgodnie z ustalonym protokołem.	Raport końcowy: grudzień 2037 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duvyzat 8,86 mg/ml zawiesina doustna
giwinostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml zawiera 8,86 mg giwinostatu (w postaci chlorowodoru jednowodnego)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu benzoesau (E211) i sorbitol (E420) Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

Butelka o pojemności 140 ml ze strzykawką dozującą o pojemności 5 ml z podziałką

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Wstrząsać, obracając butelkę w górę i w dół około 40 razy, przez co najmniej 30 sekund, dopóki płyn nie stanie się jednorodny



Skanuj tutaj, aby uzyskać dostęp do ulotki, lub wejdź na www.duvyzat.eu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Po otwarciu zużyć w ciągu 60 dni
Data pierwszego otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1930/001

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Duvyzat

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duwyzat 8,86 mg/ml zawiesina doustna
giwinostat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 8,86 mg giwinostatu (w postaci chlorowodoru jednowodnego)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu benzoesau (E211) i sorbitol (E420)
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
140 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wstrząsnąć przed użyciem

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Po otwarciu użyć w ciągu 60 dni

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1930/001

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Duvyzat 8,86 mg/ml zawiesina doustna giwinostat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Duvyzat i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Duvyzat
3. Jak przyjmować lek Duvyzat
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Duvyzat
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Duvyzat i w jakim celu się go stosuje

Lek Duvyzat zawiera substancję czynną giwinostat.

Stosuje się go w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne’a (ang. Duchenne muscular dystrophy, DMD) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy chodzą i są leczeni steroidami.

DMD jest spowodowana mutacjami w genie DMD. Te zmiany w genie pogarszają funkcjonowanie komórek mięśniowych i prowadzą do postępującej degradacji mięśni. Blokując aktywność enzymów HDAC w komórkach mięśniowych, lek Duvyzat zapobiega degradacji mięśni.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Duvyzat

Kiedy nie przyjmować leku Duvyzat

- Jeśli pacjent (lub jego dziecko) ma uczulenie na giwinostat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Duvyzat należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Duvyzat zmniejsza liczbę krwinek we krwi, w szczególności liczbę płytek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi (stan zwany małopłytkowością).

Lekarz będzie sprawdzać liczbę płytek krwi we krwi przed leczeniem i regularnie przez cały okres trwania leczenia lekiem Duvyzat.

Lekarz może zmniejszyć dawkę w celu zwiększenia liczby płytek krwi lub przerwać leczenie lekiem Duvyzat, jeśli małopłytkowość będzie się utrzymywać.

W przypadku zauważenia nieoczekiwanego krwawienia należy poinformować lekarza.

Stosowanie leku Duvyzat może wiązać się ze zwiększeniem stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi.

Lekarz zleci badania krwi przed rozpoczęciem stosowania leku Duvyzat i będzie zlecać regularnie w trakcie leczenia, aby sprawdzić stężenie triglicerydów.

Dawkę giwinostatu można zmniejszyć w przypadku utrzymującego się wzrostu stężenia tłuszczów (triglicerydów) we krwi.

Lekarz może przerwać leczenie, jeśli stężenie tłuszczów (triglicerydów) we krwi nie zmniejszy się pomimo stosowania środków dietetycznych i zmniejszenia dawki.

Podczas przyjmowania leku Duvyzat mogą wystąpić biegunka i wymioty.

Lekarz może dostosować dawkę leku Duvyzat w zależności od nasilenia biegunki lub przerwać leczenie, jeśli biegunka i wymioty nie ustąpią.

Lekarz może rozważyć zastosowanie leków łagodzących wymioty, biegunkę i zapobiegających nadmiernej utracie płynów.

Duże dawki leku Duvyzat (5 razy większe niż zalecana dawka) mogą powodować nieregularne bicie serca. Lekarz rozważy, czy pacjent może stosować lek Duvyzat, jeśli występuje zwiększone ryzyko nieprawidłowego bicia serca, nieprawidłowego stężenia minerałów w organizmie lub jeśli pacjent stosuje jednocześnie inne leki.

Lekarz może zbadać czynność serca pacjenta podczas rozpoczynania stosowania leku Duvyzat, jeśli u pacjenta występuje choroba serca lub jeśli pacjent stosuje leki, które mogą powodować nieregularne bicie serca.

Lekarz może rozważyć przerwanie leczenia lekiem Duvyzat, jeśli u pacjenta stwierdzono nieregularne bicie serca.

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych stanów, należy skontaktować się z lekarzem; możliwe, że lekarz przerwie leczenie lekiem Duvyzat.

Duvyzat a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Duvyzat może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niektórych innych leków poprzez zwiększenie ilości tych leków we krwi. Niektóre z tych leków to:

- karbamazepina, fenytoina (leki stosowane w leczeniu padaczki),
- amitryptylina (lek stosowany w leczeniu obniżonego nastroju i depresji),
- digoksyna (lek stosowany w leczeniu niewydolności serca i zaburzeń rytmu serca),
- metformina (lek stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2),
- amiloryd (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi),
- antagoniści receptora histaminowego typu 2 (leki stosowane w leczeniu wrzodów dwunastnicy i żołądka oraz częstej zgagi).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania leku Duvyzat z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują nieprawidłowe bicie serca.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeżeli w czasie przyjmowania leku Duvyzat pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Należy unikać stosowania leku Duvyzat w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może powodować zawroty głowy lub zmęczenie. Jeśli wystąpią zawroty głowy lub zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Duvyzat zawiera sorbitol, benzoesan sodu i sól

Sorbitol:

Lek zawiera 400 mg sorbitolu w każdym ml.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

Benzoesan sodu:

Lek zawiera 4,4 mg benzoesanu sodu w każdym ml.

Benzoesan sodu może zwiększać ryzyko żółtaczki (zażółcenie skóry i białówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Sól:

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Duvyzat

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Duvyzat należy przyjmować doustnie za pomocą strzykawki. Lek ten należy przyjmować dwa razy na dobę. Zalecana dawka leku Duvyzat zależy od masy ciała pacjenta, jak pokazano w tabeli 1.

Tabela 1 – Zalecana dawka

Masa ciała (kg)	Objętość zawiesiny doustnej Duvyzat do przyjmowania dwa razy na dobę
≥ 15 i < 20	2,5 ml
≥ 20 i < 40	3,5 ml
≥ 40 i < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Jeśli przepisana dawka wynosi więcej niż 5 ml na dawkę, tę samą strzykawkę doustną można użyć więcej niż raz.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki (patrz tabela 2) przez lekarza, jeśli wystąpią określone objawy (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zmniejszona liczba płytek krwi,
- umiarkowana lub ciężka biegunka (więcej niż 4 stolce na dobę),
- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi.

Tabela 2 – Pierwsze zmniejszenie dawki

Masa ciała (kg)	Objętość zawiesiny doustnej Duvyzat do przyjmowania dwa razy na dobę
≥ 15 i < 20	2,0 ml
≥ 20 i < 40	2,5 ml

≥ 40 i < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Jeśli powyższe nieprawidłowości nie ustąpią, lekarz może ponownie zmniejszyć dawkę (patrz tabela 3).

Tabela 3 – Drugie zmniejszenie dawki

Masa ciała (kg)	Objętość zawiesiny doustnej Duvyzat do przyjmowania dwa razy na dobę
≥ 15 i < 20	1,5 ml
≥ 20 i < 40	2,0 ml
≥ 40 i < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Jeśli te nieprawidłowości nadal się utrzymują lub jeśli u pacjenta wystąpi nieregularne bicie serca, lekarz może rozważyć zaprzestanie leczenia lekiem Duvyzat.

Sposób podawania

Lek Duvyzat jest przeznaczony do podawania doustnego.

Zawiesinę doustną należy wstrząsać ręcznie około 40 razy przez co najmniej 30 sekund, stale obracając butelkę w górę i w dół, aż zawiesina doustna zostanie dobrze wymieszana i będzie wyglądać na jednorodną.

Zawiesinę dozuje się za pomocą strzykawki doustnej z podziałką.

Ważne informacje dotyczące dawkowania leku Duvyzat:

Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pokazanie, jak odmierzyć przepisaną dawkę.

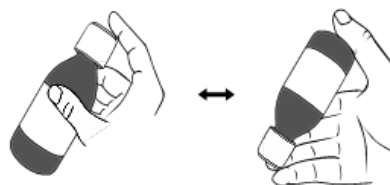
- Lek Duvyzat należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz tabele 1, 2, 3);
- Zalecaną dawkę leku Duvyzat należy przyjmować doustnie 2 razy na dobę;
- Lek Duvyzat należy przyjmować w takiej postaci, w jakiej jest (nie rozcieńczać go w wodzie lub innych płynach ani z wodą lub innymi płynami);
- Lek Duvyzat należy przyjmować z jedzeniem, aby złagodzić gorzki smak giwinostatu;
- Lek Duvyzat należy zawsze przyjmować za pomocą strzykawki doustnej (5 ml) dołączonej do leku.

Tylko w przypadku pierwszego użycia butelki: Wyjąć butelkę z lekiem Duvyzat i 5 ml strzykawkę doustną z pudełka (patrz rycina A).



Rycina A

Krok 1. Upewnić się, że butelka jest prawidłowo zamknięta, i potrząsać butelką około 40 razy **przez co najmniej 30 sekund**, stale obracając butelkę w górę i w dół (patrz rycina B). Przerwać, gdy zawiesina doustna Duvyzat zostanie dobrze wymieszana i będzie wyglądać na jednorodną.



Rycina B

Krok 2. Otworzyć butelkę, naciskając na zakrętkę i przekręcając ją w lewo (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) (patrz rycina C). Nie wyrzucać zakrętki od butelki.

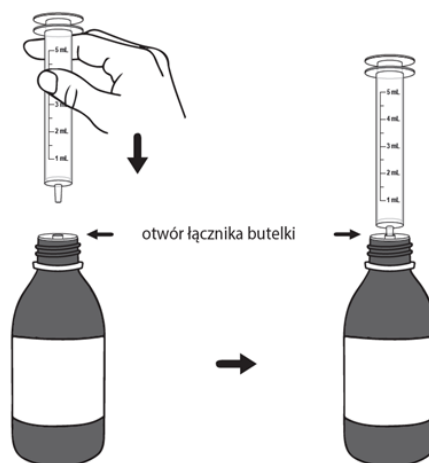


Rycina C

Krok 3.

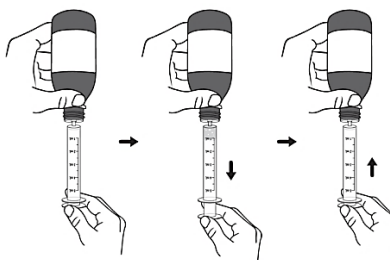
Tylko w przypadku pierwszego użycia: Wziąć dołączoną strzykawkę doustną, która ma być użyta, i mocno włożyć końcówkę strzykawki doustnej w otwór łącznika butelki (patrz rycina D).

W przypadku pozostałych użyć: Wziąć dołączoną strzykawkę doustną, która ma być użyta, wcisnąć tłok do końca (aby usunąć powietrze) i mocno włożyć końcówkę strzykawki doustnej w otwór łącznika butelki (patrz rycina D).



Rycina D

Krok 4. Trzymając strzykawkę doustną w miejscu, obrócić butelkę do góry dnem. Powoli pociągnąć tłok w dół, aby pobrać niewielką ilość zawiesiny. Następnie wcisnąć tłok całkowicie do góry, aby usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza (patrz rycina E).



Rycina E

Krok 5. Powoli pociągać tłok w dół, aż dolna część tłoka zrówna się z oznaczeniami na strzykawce doustnej oznaczającymi przepisaną dawkę leku Duvyzat (patrz rycina F).

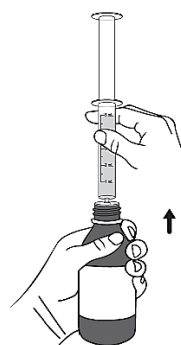
Jeśli przepisana dawka jest większa niż 5 ml, konieczne będzie użycie tej samej strzykawki doustnej więcej niż jeden raz.



Rycina F

Krok 6. Trzymając tłok w tej samej pozycji, odwrócić butelkę dnem do dołu i ostrożnie umieścić ją na płaskiej powierzchni. Wyjąć strzykawkę doustną, **delikatnie** przekręcając ją lub wyciągając z otworu łącznika butelki. **Nie** trzymać strzykawki doustnej za tłok, ponieważ tłok może wypaść (patrz rycina G).

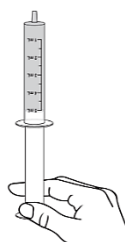
Należy przyjąć lub podać lek Duvyzat natychmiast po pobraniu do strzykawki doustnej. **Nie przechowywać** napełnionej strzykawki doustnej.



Rycina G

Krok 7. Należy sprawdzić, czy przepisana objętość (ml) leku Duvyzat została pobrana do strzykawki doustnej (patrz rycina H).

Rycina H przedstawia przykładową dawkę 5 ml. Dawka pacjenta może mieć inną objętość.



Rycina H

Krok 8. Aby przyjąć dawkę leku Duvyzat, dziecko lub osoba dorosła powinna siedzieć prosto. Przyłożyć końcówkę strzykawki doustnej do wewnętrznej strony policzka. Powoli wciskać tłok do końca, aż w strzykawce doustnej nie pozostaną żadne ilości leku.

Jeśli przepisana dawka jest większa niż 5 ml, powtórzyć kroki od 3 do 8, aby podać pozostałą część dawki.

Krok 9. Po użyciu nalożyć zakrętkę butelki i przekręcić zakrętkę w prawo (zgodnie z ruchem wskazówek zegara), aby zamknąć butelkę (patrz rycina I).	 Rycina I
Krok 10. Umyć strzykawkę doustną w wodzie i pozostawić do wyschnięcia. Przechowywać strzykawkę doustną w czystym, suchym miejscu.	

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Duvyzat

W przypadku przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Duvyzat należy skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

Lekarz zadecyduje, jaką opiekę należy zapewnić. Może to obejmować sprawdzenie czynności serca.

Pominięcie przyjęcia leku Duvyzat

Ważne jest, aby przyjąć odpowiednią dawkę.

W przypadku pominięcia dawki leku kolejną dawkę należy przyjąć według ustalonego schematu.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku Duvyzat

Nie należy przerywać przyjmowania leku Duvyzat bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po przyjęciu leku Duvyzat może wystąpić jedno lub więcej z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból brzucha
- zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość)
- biegunka
- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi (hipertriglicydemia)
- gorączka
- wymioty

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- lęk
- zaparcie
- zmniejszenie łaknienia
- zawroty głowy
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- zmęczenie

- biegunka i wymioty (zapalenie żołądka i jelit)
- nagromadzenie krwi pod skórą (krwiak)
- zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi
- ból stawów
- ból mięśni
- osłabienie mięśni
- wysypka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Duvyzat

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po otwarciu zużyć w ciągu 60 dni.

Wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki zawiesiny doustnej Duvyzat pozostałe po 60 dniach od pierwszego otwarcia pojemnika.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Duvyzat

Substancją czynną jest giwinostat.

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 8,86 mg giwinostatu (w postaci chlorowodoru jednowodnego). Pozostałe składniki to: polisorbato 20 (E432), glicerol (E422), tragakanta (E413), sodu benzoian (E211), aromat brzoskwiniowy (naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, glikol propylenowy E1520), aromat śmietankowy (naturalne substancje aromatyzujące, substancje aromatyzujące, glikol propylenowy E1520), sacharyna sodowa (E954), sorbitol ciekły (E420), kwas winowy (E334), sodu wodorotlenek (E524), woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Duvyzat i co zawiera opakowanie

Lek Duvyzat to biała do białawej lub lekko różowa zawiesina doustna.

Opakowanie zawierające jedną butelkę o pojemności 140 ml.

Butelka jest pakowana łącznie z jedną 5 ml strzykawką doustną z podziałką. Strzykawka doustna jest wyskalowana w przedziale od 1 do 5 ml, w odstępach co 0,5 ml.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Italfarmaco S.A.
San Rafael, 3
28108 Alcobendas (Madryt)
Hiszpania

lub

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

Należy zeskanować kod za pomocą urządzenia mobilnego, aby uzyskać dostęp do ulotki w różnych językach.



Można również użyć adresu URL <https://www.duvyzat.eu>

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU I PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.

- **podobieństwa**

CHMP uznaje, że produkt leczniczy Duvyzat nie jest podobny do zatwierdzonych sierocych produktów leczniczych, w rozumieniu definicji zawartej w art. 3 rozporządzenia Komisji (WE) nr 847/2000, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.