

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține givinostat 8,86 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Un ml conține benzoat de sodiu 4,4 mg (E211).

Un ml conține sorbitol 400 mg (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie de culoare albă până la aproape albă sau roz pal, omogenă atunci când se amestecă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Duvyzat este indicat pentru tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienți care au capacitatea de a se deplasa, cu vârsta de cel puțin 6 ani, cărora li se administrează tratament în asociere cu corticosteroizi.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu givinostat trebuie inițiat de către un medic specializat în abordarea terapeutică a distrofiei musculare Duchenne.

Doze

Înainte de inițierea tratamentului cu givinostat, se impune determinarea și evaluarea numărului de trombocite și a concentrației plasmatice a trigliceridelor la momentul inițial. Tratamentul cu givinostat nu trebuie inițiat la pacienți cu număr de trombocite sub $150 \times 10^9/l$. În timpul tratamentului numărul de trombocite și concentrația plasmatică a trigliceridelor trebuie monitorizate, conform recomandărilor, pentru a se determina dacă sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi mai jos pct. 4.4 și instrucțiunile privind ajustarea dozelor).

În plus, la pacienții cu afecțiuni cardiace subiacente sau cărora li se administrează în asociere medicamente care determină prelungirea intervalului QT, trebuie efectuată o ECG la inițierea tratamentului cu givinostat, în timpul administrării în asociere și conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată de givinostat este stabilită în funcție de greutatea corporală și trebuie administrată pe cale orală, de două ori pe zi (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 – Doze recomandate

Greutate corporală ^(a)	Doze	Volumul suspensiei orale
între 15 kg și sub 20 kg	22,2 mg de două ori pe zi	2,5 ml de două ori pe zi
între 20 kg și sub 40 kg	31 mg de două ori pe zi	3,5 ml de două ori pe zi
între 40 kg și sub 60 kg	44,3 mg de două ori pe zi	5 ml de două ori pe zi
60 kg sau mai mult	53,2 mg de două ori pe zi	6 ml de două ori pe zi

^(a) în funcție de greutatea corporală actuală

Decizia de continuare a tratamentului la pacienții care pierd capacitatea de a se deplasa trebuie să reprezinte opțiunea clinică a medicului, în funcție de evaluarea generală a beneficiilor și riscurilor.

Ajustarea dozei pentru trombocitopenie, diaree sau hipertrigliceridemie

Se impune ajustarea dozei (vezi Tabelul 2) pentru pacienții cu:

- Număr de trombocite $< 150 \times 10^9/l$, determinat prin două evaluări la interval de o săptămână, sau
- Diaree moderată sau severă (mai mult de 4 scaune pe zi), sau
- Trigliceridemie în condiții de repaus alimentar $> 300 \text{ mg/dl}$, determinată prin două evaluări la interval de o săptămână.

În funcție de severitatea acestor reacții adverse, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului înainte de ajustarea dozei.

Tabelul 2 – Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Greutate corporală ^(a)	Prima modificare a dozajului ^(b)		A doua modificare a dozajului ^(c)	
	Doză	Volumul suspensiei orale	Doză	Volumul suspensiei orale
între 15 kg și sub 20 kg	17,7 mg de două ori pe zi	2 ml de două ori pe zi	13,3 mg de două ori pe zi	1,5 ml de două ori pe zi
între 20 kg și sub 40 kg	22,2 mg de două ori pe zi	2,5 ml de două ori pe zi	17,7 mg de două ori pe zi	2 ml de două ori pe zi
între 40 kg și sub 60 kg	31 mg de două ori pe zi	3,5 ml de două ori pe zi	26,6 mg de două ori pe zi	3 ml de două ori pe zi
60 kg sau mai mult	39,9 mg de două ori pe zi	4,5 ml de două ori pe zi	35,4 mg de două ori pe zi	4 ml de două ori pe zi

^(a) În funcție de greutatea corporală actuală

^(b) Dacă reacția(iile) adversă(e) persistă după prima ajustare a dozei, se continuă cu a doua ajustare a dozei.

^(c) Dacă reacția(iile) adversă(e) persistă după prima ajustare a dozei, se continuă cu a doua ajustare a dozei.

Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă sau suplimentară dacă a fost omisă o doză.

Copii și adolescenți

Eficacitate și siguranța Duvyzat la copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare pe cale orală.

Înainte de utilizare, suspensia trebuie agitată timp de cel puțin 30 de secunde prin rotirea flaconului cu 180° de aproximativ 40 de ori, iar omogenitatea suspensiei trebuie verificată vizual.

Agitarea incorectă poate duce la supradoză sau subdoză.

Duvyzat trebuie administrat ca atare (nu trebuie diluat în/cu apă sau alte lichide).

Suspensia trebuie administrată cu seringă orală gradată furnizată pentru a măsura volumul adecvat de suspensie corespunzător dozei prescrise pentru pacient.

Duvyzat trebuie administrat împreună cu alimente, pentru a ameliora gustul amar al givinostatului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări hematologice

Givinostatul este asociat cu trombocitopenie și alte semne de mielosupresie legate de doză, inclusiv valoarea scăzută a hemoglobinei și neutropenie.

Cel mai important efect este la nivelul numărului de trombocite (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea tratamentului cu givinostat este necesară efectuarea hemoleucogramei complete.

Numărul de trombocite trebuie monitorizat atent în timpul tratamentului cu givinostat, la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni de tratament, în luna a 3-a și ulterior la intervale de 3 luni.

Doza de givinostat trebuie ajustată în caz de trombocitopenie persistentă. Tratamentul trebuie întrerupt dacă anomaliile persistă (vezi pct. 4.2).

La pacienții la care se crește doza ca urmare a creșterii în greutate, numărul trombocitelor trebuie monitorizat strict la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni după creșterea dozei.

Creșterea trigliceridemie

Givinostat este asociat cu hipertrigliceridemie.

Înainte de inițierea tratamentului cu givinostat trebuie determinată trigliceridemia.

Trigliceridemia trebuie monitorizată cel puțin în luna a treia și în luna a șasea, și ulterior la intervale de 6 luni.

La pacienții cu DMD și hipertrigliceridemie în condiții de repaus alimentar (> 300 mg/dl), doza de givinostat trebuie ajustată conform indicațiilor de la pct. 4.2.

Tratamentul cu givinostat trebuie întrerupt în cazul în care trigliceridemia rămâne crescută în pofida intervenției dietetice adecvate și ajustării dozei (vezi pct 4.2).

Tulburări gastro-intestinale

Diareea și vărsăturile au fost reacțiile adverse foarte frecvente în cadrul studiilor clinice efectuate cu givinostat pentru tratamentul DMD (vezi pct. 4.8).

Diareea și vărsăturile apar de obicei în decursul primelor săptămâni de la inițierea tratamentului cu givinostat.

În timpul tratamentului cu givinostat se poate lua în considerare administrarea de medicamente antiemetice și antidiareice.

Pentru a se preveni deshidratarea se recomandă reechilibrare hidro-electrolitică, la nevoie.

Doza de givinostat trebuie ajustată în caz de diaree moderată sau severă (peste 4 scaune pe zi) (vezi pct. 4.2).

Tratamentul trebuie întrerupt dacă tulburările persistă (vezi pct. 4.2).

Prelungirea intervalului QT

Givinostatul poate provoca prelungirea intervalului QTc la doze de 5 ori mai mari decât doza recomandată.

Givinostatul trebuie administrat cu prudență la pacienții care prezintă un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, boală a arterelor coronare, tulburări electrolitice sau în cazul administrării în asociere cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că provoacă prelungirea intervalului QT. La acești pacienți, trebuie efectuate ECG la începerea tratamentului cu Duvyzat, în timpul administrării în asociere și conform indicațiilor clinice.

La pacienții cu hipokaliemie, această afecțiune trebuie corectată înainte de începerea administrării givinostatului și se recomandă monitorizarea în caz de deshidratare cauzată de diaree.

Administrarea Duvyzat trebuie întreruptă dacă intervalul QTc este > 500 ms sau dacă modificarea față de momentul inițial este > 60 ms.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF).

Acest medicament conține sorbitol 400 mg per ml, echivalent cu 40 mg/kg.

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate.

Acest medicament conține benzoat de sodiu 4,4 mg, echivalent cu 0,44 mg/kg.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu“.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se impune recomandă prudență la administrarea Duvyzat în asociere cu medicamente care determină prelungirea intervalului QT, cu risc cunoscut sau posibil de torsadă a vârfurilor, de exemplu anestezice (de exemplu sevofluran, propofol), antiaritmice de clasă III (de exemplu amiodaronă, sotalol), antiemetice (ondansetron), antibiotice (azitromicină, claritromicină, ciprofloxacina), antimicotice (fluconazol), antipsihotice (aripiprazol, risperidonă) și antihistaminice (de exemplu, famotidină). Această listă este orientativă și nu exhaustivă/

Nu se cunoaște efectul administrării Duvyzat în asociere cu medicamente antitrombotice asupra numărului de trombocite.

Duvyzat trebuie administrat cu prudență la pacienții cărora li se administrează în asociere medicamente care cresc trigliceridemia, deoarece ar putea crește riscul de apariție a hipertrigliceridemiei.

Efectul givinostatului asupra farmacocineticii altor medicamente

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase la om a arătat un efect inhibitor slab al CYP3A4, în principal la nivelul intestinului. Se recomandă prudență la administrarea givinostatului în asociere cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și au o indice terapeutic îngust.

Nu se poate exclude potențialul de inhibare a proteinei transportoare intestinale P-gp. Medicamentele cunoscute că sunt un substrat al transportorului P-gp și au un indice terapeutic îngust trebuie administrate cu prudență în asociere cu givinostat.

Un efect inhibitor slab a transportorului de captare renală OCT2 a fost observată *in vitro* și în cadrul studiilor clinice cu givinostat prin determinări ale creatininemiei. Medicamentele care sunt un substrat al transportorului OCT2 și au o indice terapeutic îngust trebuie administrate cu prudență în asociere cu givinostat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea givinostatului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.)

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite administrarea givinostatului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă givinostatul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Givinostatul nu trebuie administrat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul givinostatului asupra fertilității la om. Givinostatul a prezentat efecte adverse asupra glandelor anexe la șobolanii masculi, cu toate acestea, fertilitatea animalelor nu a fost afectată (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța în cazul administrării la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Givinostatul poate avea influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea givinostatului pot apărea amețeli și fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Duvyzat se bazează pe un studiu de fază 3, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 18 luni, efectuat la un număr total de 179 de pacienți cu DMD cu capacitate de deplasare, cu vârsta de cel puțin 6 ani, cărora li s-a administrat tratament în asociere cu corticosteroizi; dintre aceștia, la 118 pacienți s-a administrat givinostat până la 62 mg de două ori pe zi iar la 61 pacienți s-a administrat placebo (studiul EPIDYS).

Cele mai frecvente evenimente adverse care au apărut în cadrul studiului controlat cu placebo (pe baza termenilor cumulați, după caz) au fost: diaree (38,1%), dureri abdominale (33,9%), trombocitopenie (32,2%), vărsături (28,8%) și hipertrigliceridemie (22,9%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență (vezi Tabelul 3). Tabelul conține evenimente adverse raportate la pacienții tratați cu givinostat cu o frecvență mai mare de 2%, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în cadrul studiului EPIDYS.

Grupele de frecvență sunt definite conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 – Reacțiile adverse raportate cu o frecvență mai mare de 2 % la pacienții tratați cu givinostat, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în cadrul studiului EPIDYS controlat cu placebo

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^(a)	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipertrigliceridemie	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice		Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli
Tulburări vasculare		Hematom
Tulburări gastro-intestinale	Diaree ^(c) , Vărsături, Durere abdominală ^(d)	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, artralgie, slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Fatigabilitate
Investigații diagnostice		Creștere a concentrațiilor plasmatice ale hormonului de stimulare tiroidiană ^(e)

^(a) Trombocitopenia include scăderea numărului de trombocite și trombocitopenie;

^(b) Hipertrigliceridemia include hipertrigliceridemie și creștere a concentrației plasmatice a trigliceridelor;

^(c) Diareea include diaree și prezența de scaune moi;

^(d) Durerea abdominală include durere abdominală și durere la nivelul părții superioare a abdomenului;

^(e) Creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană include rezultate anormale ale testului privind funcția tiroidiană și creșterea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări hematologice

S-a demonstrat faptul că givinostatul scade numărul de trombocite; scăderea maximă a fost observată după aproximativ 88 de zile și numărul de trombocite a rămas scăzut pe tot parcursul tratamentului.

Nu au existat evenimente hemoragice grave legate de trombocitopenie. După reducerea dozei de givinostat, numărul de trombocite a revenit la valori normale în aproximativ 3-4 săptămâni.

Trombocitopenia a apărut la 32,2% dintre pacienții tratați cu Duvyzat și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre aceste reacții, 86,8% au fost raportate ca fiind ușoare și 13,2% ca fiind moderate.

Numărul scăzut de trombocite a determinat scăderea dozei de givinostat la 28 % dintre pacienți. Pacienții cu număr de trombocite sub limita inferioară a valorilor normale la momentul inițial au fost excluși din studii.

Comparativ cu placebo, la pacienții cărora s-a administrat tratament cu givinostat s-a observat scăderea concentrației de hemoglobină și a numărului de neutrofile.

Modificări ale trigliceridelor

S-a demonstrat că givinostatul provoacă hipertrigliceridemie, creșterea maximă fiind observată după aproximativ 221 de zile. După întreruperea dozei de givinostat, valorile trigliceridemie au revenit la valorile inițiale în aproximativ 90 de zile.

Hipertrigliceridemia (adică concentrații plasmatice ale trigliceridelor > 300 mg/dl) a determinat întreruperea tratamentului și ajustarea dozei la 2% și, respectiv, la 8% dintre pacienții tratați cu Duvyzat.

Hipertrigliceridemia a apărut la 22,9% dintre pacienții tratați cu Duvyzat. Dintre aceste evenimente, 70,4% au fost raportate ca fiind ușoare, 25,9% moderate și într-un singur caz (3,7%) severe.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu givinostat au apărut tulburări gastro-intestinale, inclusiv diaree, vărsături și durere abdominală.

Diareea a fost raportată la 38% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Duvyzat (cu un caz sever raportat), comparativ cu 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Diareea a apărut în general în primele săptămâni de la inițierea tratamentului cu Duvyzat.

Vărsăturile au apărut la 29% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Duvyzat (cu 2 cazuri severe raportate), comparativ cu 13% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Vărsăturile au apărut în general în timpul primelor 2 luni de tratament.

Durerea abdominală a apărut la 34% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Duvyzat, comparativ cu 23% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Un caz de durere abdominală a fost grav.

Descrierea valorilor de laborator anormale

Reacțiile adverse de hipotiroidism și/sau creștere a concentrației plasmatice a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) au apărut la 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Duvyzat, comparativ cu 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În plus, evenimentele de hipotiroidie (frecvente) au fost observate în cadrul tratamentului de lungă durată.

Concentrațiile plasmatice ale hormonului de stimulare tiroidiană au fost în general de 2 ori mai mici față de limita superioară a valorilor normale, fără modificări sau cu modificări mici ale hormonilor tiroidieni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul în care se suspectează un supradozaj, trebuie acordat tratament de susținere, inclusiv monitorizare cardiacă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru afecțiuni ale sistemului musculo-scheletic, codul ATC: M09AX14.

Mecanism de acțiune

Givinostatul este un inhibitor de histonă deacetilază (HDAC) de clasă I și II, care modulează activitatea HDAC necontrolată în mușchii distrofici, care contribuie la patologia distrofiei musculare Duchenne (DMD).

S-a demonstrat că inhibarea HDAC de către givinostat reduce leziunile fibrelor musculare, inflamația musculară cronică, fibroza, depunerea de grăsimi și promovează biogeneza mitocondrială.

Mecanismul de acțiune al givinostatului este independent de mutația preexistentă a genei care codifică distrofina, cea care cauzează boala.

Fracțiunea de țesut adipos muscular evaluată prin spectroscopie prin RM

În cadrul studiului EPIDYS, procentul fracțiunii de grăsime prezentă în mușchii *vastus lateralis* (MVL) de la nivelul coapsei a fost măsurat utilizând spectroscopia prin rezonanță magnetică. La 18 luni, pentru pacienții cu fracțiune de grăsime MVL la momentul inițial în intervalul cuprins între $> 5\%$ și $\leq 30\%$, creșterea mediei celor mai mici pătrate (CMMP) a fracțiunii de grăsime a MVL a fost de 7,63% la pacienții tratați cu Duvyzat, comparativ cu o creștere de 10,56% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Duvyzat la pacienții cu DMD au fost evaluate în cadrul studiului EPIDYS. EPIDYS a fost un studiu de fază 3 cu durată de 18 luni, randomizat 2:1, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 179 de pacienți cu DMD cu capacitate de deplasare prezervată, cu vârsta de cel puțin 6 ani. Pe parcursul studiului s-au administrat givinostat sau placebo, pe lângă o doză stabilă de corticosteroizi. Pacienții au fost recrutați în 2 grupe:

- Grupul A (120 pacienți): subiecți cu fracțiunea de grăsime (FG) la nivelul MVL la momentul inițial în intervalul cuprins între $> 5\%$ și $\leq 30\%$, conform evaluării efectuate cu spectroscopia prin rezonanță magnetică (SRM).
- Grupul B (59 pacienți): subiecți cu FG la nivelul MVL la momentul inițial în afara intervalului de mai sus (celelalte criterii erau identice).

S-a administrat un regim terapeutic cu doze în funcție de greutate. Doza orală inițială de givinostat a fost de 17,7 mg–62 mg de două ori pe zi, cu o doză redusă de 11,8 mg–41,4 mg de două ori pe zi. Protocolul a fost apoi modificat prin scăderea dozei inițiale pentru participanții noi, la 11,8 mg–41,4 mg de două ori pe zi, cu posibilitatea unei scăderi ulterioare a dozei de 9,4 mg–33,1 mg de două ori pe zi.

Criteriul final principal de evaluare în Grupul A (populația de analiză primară pre-specificată) a fost modificarea timpului necesar pentru a finaliza urcarea a 4 trepte (U4T) la 18 luni.

Criteriul final principal de evaluare a fost atins, givinostatul a redus în mod semnificativ ($p=0,035$) scăderea U4T, comparativ cu placebo, pe baza analizei pe scară logaritmică pre-specificată (Tabelul 4). Atunci când rezultatele au fost analizate pe scară ne-logaritmică, U4T medie a crescut cu 1,25 secunde în grupul de tratament cu givinostat, comparativ cu 3,03 secunde în grupul cu administrare de

placebo (vezi Tabelul 4). Prin urmare, efectul tratamentului (modificarea față de momentul inițial, givinostat minus placebo) a fost de -1,78 secunde ($p=0,037$).

Tabelul 4 – Studiul EPIDYS: Timpul (secunde) pentru U4T, modificarea față de momentul inițial la 18 luni (Grupul A)

Timpul necesar pentru U4T	Givinostat[§] (N = 81)	Placebo[§] (N = 39)
Analiza pe scară logaritmică*		
Media CMMPG (ES scară logaritmică) (Î95%)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
Media CMMPG (givinostat/placebo) (ES scară logaritmică) (Î95%) valoare p	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Analiza pe scară ne-logaritmică		
Media CMMP (Î95%)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)
Diferența în mediile CMMP (givinostat-placebo) (Î95%) valoare p	-1,78 (-3,462, -0,106) 0,0374	

*Analiza pe scară logaritmică a fost efectuată deoarece datele nu au fost distribuite în mod normal.

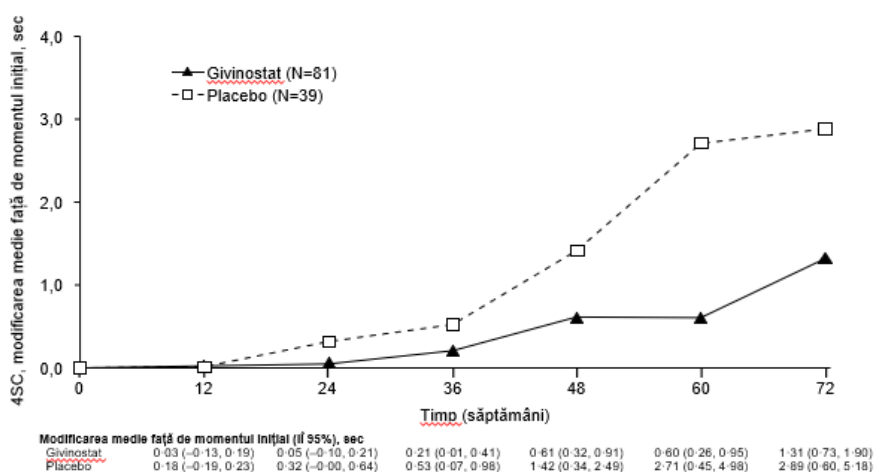
§ Pe parcursul studiului s-au administrat givinostat sau placebo, pe lângă o doză stabilă de corticosteroizi.

Notă: Mediile CMMP, Î și valorile-p au fost obținute din analiza unui model de covarianță (ANCOVA) cu privire la modificarea U4T de la momentul inițial la luna 18.

Modificarea mediei CMMPG de la momentul inițial trebuie interpretată ca o modificare a ratei (Sfârșitul studiului/momentul inițial).

Figura 1 descrie timpul mediu observat pentru U4T pe durata a 72 de săptămâni în cele două grupuri de tratament.

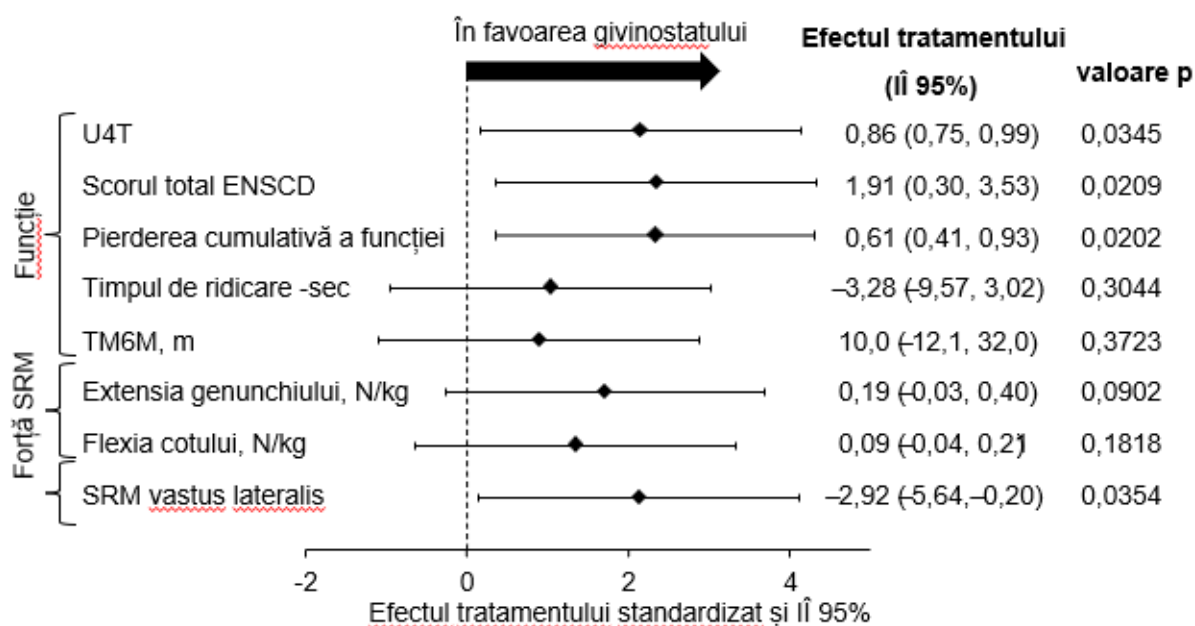
Figura 1 – Studiul 48: Modificarea medie în secunde observată la U4T în funcție de tratament în timp (Grupul A)



*Pe parcursul studiului s-au administrat givinostat sau placebo, pe lângă o doză stabilă de corticosteroizi.

Criteriile cheie secundare de evaluare a eficacității în grupul A au fost modificarea de la momentul inițial la 18 luni a funcției fizice prin evaluarea North Star privind capacitatea de deplasare (ENSCD), timpul de ridicare de la sol (TRS); distanța parcursă în 6 minute (TM6M); forța musculară evaluată prin extensia genunchiului și flexia cotului, măsurată prin miometrie manuală (MMM); și fracțiunea de grăsime a mușchilor *vastus lateralis* evaluată prin tehnica spectroscopiei prin rezonanță magnetică (SRM). În general, rezultatele criteriilor cheie secundare de evaluare a funcției, forței și morfologiei musculare nu au atins semnificația statistică formală pe baza analizei Hochberg pre-specificate, dar toate rezultatele au fost în favoarea givinostatului (Figura 2).

Figura 2 – Studiul EPIDYS: Criterii finale principale și secundare cheie privind eficacitatea Givinostat comparativ cu Placebo (Grupul A)[§]



[§] Pe parcursul studiului s-au administrat givinostat sau placebo, pe lângă o doză stabilă de corticosteroizi.

Siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea pe termen lung ale givinostatului sunt evaluate într-un studiu prospectiv în curs de desfășurare, în regim deschis și cu extensie pe termen lung (OLE) numit STUDIUL 51. În STUDIUL 51 au fost înrolați pacienții care au terminat studiul clinic de fază 2 cu givinostat (STUDIUL 43) și pacienții care au terminat studiile clinice de fază 3 cu givinostat (EPIDYS). În plus, 30 de pacienți cărora nu li s-a administrat anterior givinostat au fost de asemenea înrolați în studiul de cohortă OLE. În total, 207 pacienți de sex masculin au fost înrolați și li s-a administrat givinostat pe baza unei scheme terapeutice stabilite în funcție de greutate, cu intervale de doze cuprinse între 9,4 mg de două ori pe zi și 62 mg de două ori pe zi. Tuturor pacienților li s-a administrat o doză stabilă de corticosteroizi înainte de înrolarea în studiu și tratament continuu cu corticosteroizi pe parcursul studiului.

Nu s-a determinat raportul beneficiu/risc al givinostatului în absența tratamentului concomitent cu corticosteroizi la pacienții cu DMD.

Nu s-a stabilit raportul beneficiu/ risc al givinostatului la pacienții care nu se pot deplasa.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Duvyzat la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu DMD.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Givinostatul este bine absorbit după administrare orală. Concentrațiile plasmatice medii cresc într-o manieră proporțională cu doza, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 2-3 ore după administrare. O masă standard bogată în grăsimi a determinat o creștere ușoară a expunerii (o creștere de aproximativ 30 % a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp [ASC] și o creștere de aproximativ 20% a concentrației plasmatice maxime [C_{max}]) și o întârziere a timpului până la atingerea concentrației maxime (T_{max}) de la 2 până la 3 ore. Concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse într-un interval cuprins între 5 și 7 zile, atât după administrarea o dată pe zi, cât și de două ori pe zi. O acumulare moderată de mai puțin de 2 ori a fost observată după administrarea de două ori pe zi.

O analiză farmacocinetică pe bază fiziologică, care a inclus date de la voluntari sănătoși, a preconizat o biodisponibilitate orală la om $\geq 50\%$ după administrarea orală de doze unice cuprinse în intervalul situat între 44,3 mg și 177,2 mg.

Distribuție

Givinostatul este legat în proporție de aproximativ 96 % de proteinele plasmatice la om și este parțial repartizat în hematii (raportul sânge:plasmă = 1,3).

Metabolizare

Studiile *in vitro* cu preparate enzimactice umane împreună cu studiile de metabolizare *in vitro* și *in vivo* la animale au demonstrat că givinostatul este metabolizat intens, cu formarea mai multor metaboliți. CYP450 și UGT nu sunt implicate în reacțiile metabolice principale. Enzimele care formează metaboliții principali au fost identificate numai parțial. Patru metaboliți principali, care sunt inactivi, au fost caracterizați la om și la speciile animale, cu toate că au existat diferențe cantitative.

Eliminare

În plasmă, givinostatul prezintă un profil de eliminare bifazic, cu o fază de eliminare aparentă medie (timpul de înjumătățire) de aproximativ 6 ore. Eliminarea givinostatului este probabil dependentă de metabolizare, urmată de excreția renală și biliară. Excreția urinară a givinostatului și a principalilor metaboliți la om a fost evaluată la voluntari sănătoși după doze unice și repetate de givinostat. Procentul de givinostat sub formă nemetabolizată regăsit în urină a fost foarte mic atât după administrarea în doză unică cât și repetată, de două ori pe zi ($< 3\%$ din doză).

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica givinostatului este liniară, deoarece ASC_{∞} obținută după o administrare unică este comparabilă cu cea obținută în cazul administrării repetate o dată pe zi, cu o posibilă acumulare aparentă minimă a substanței active în timp (intervalul de rapoarte de acumulare constatat a fost de 1,0 - 1,7).

Liniaritatea a fost testată după administrarea unor doze unice cuprinse între 44,3 mg și 354,4 mg și după administrarea de doze repetate cuprinse între 44,3 mg și 177,2 mg.

Greutate corporală

Pe baza analizei FC populaționale, s-a constatat că greutatea corporală a influențat în mod semnificativ clearance-ul givinostatului.

Efectul nu este liniar, adică efectul este mai mare la greutatea mai mici și mai mic la greutatea de 30 kg și peste. Prin urmare, se recomandă stabilirea dozei în funcție de greutate.

Caracteristici la grupe specifice

Analizele FC populaționale evidențiază faptul că vârsta sau administrarea în asociere cu corticosteroizi nu au efecte asupra farmacocineticii givinostatului. Farmacocinetica givinostatului a fost evaluată la pacienți copii și adolescenți de sex masculin cu vârsta de cel puțin 6 ani.

Insuficiență hepatică

Givinostatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Se impune monitorizare și prudență când se administrează medicamentul la acești pacienți.

Insuficiență renală

Givinostatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu este de așteptat ca expunerea la givinostat să aibă un impact, deoarece excreția renală nu reprezintă o cale de eliminare semnificativă a givinostatului.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate orală la doze repetate de givinostat administrate la șobolan și maimuță, s-a observat o scădere dependentă de doză a numărului de leucocite, cu atrofie a organelor limfoide (timus, ganglioni limfatici și splină), a numărului de hematii și trombocite și a celularității la nivelul măduvei osoase. De asemenea s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice. La maimuță a fost indusă, în plus, hiperplazia ductului biliar. Aceste efecte toxice au fost în general reversibile după întreruperea administrării medicamentului, dar s-au dezvoltat la expuneri mai mici de givinostat la animale, comparativ cu cele observate după administrarea dozei maxime recomandate la om (DMRO).

Genotoxicitatea și carcinogenitatea

Givinostatul a fost pozitiv pentru mutațiile de tip frameshift la doze mari *in vitro* la bacterii (testul Ames), negativ în celulele de mamifer (TK+/- în celulele limfomului de șoarece) și negativ *in vivo* la șobolani transgenici BigBlue și în locusul Pig-a.

În concluzie, givinostatul nu prezintă un potențial genotoxic relevant *in vivo*.

În prezent nu sunt disponibile date provenite din studiile de carcinogenitate cu givinostat.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Givinostatul a determinat scăderi dependente de doză ale dimensiunilor și greutateii organelor sexuale secundare masculine, începând de la doza minimă. Animalele la care s-au administrat doze medii și mari au prezentat o creștere a intervalului precoital și un număr mai scăzut de copulații, probabil ca urmare a tulburărilor formării materialului seminal. Cu toate acestea, nu au fost afectați parametrii spermatici și numărul de femele gravide.

Reacțiile adverse materne au fost observate la doze mari în studiile de toxicitate embrio-fetală și în studiile de toxicitate privind dezvoltarea pre- și postnatală. Efectele asupra gestației, asupra dezvoltării embrio-fetale și asupra parametrilor puilor au fost considerate ca fiind secundare toxicității materne. Cu toate acestea, s-au observat deja efecte asupra dezvoltării embrio-fetale și a parametrilor puilor la doze medii în studiul privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan și iepure, precum și în grupul cu doză mică din studiul privind dezvoltarea pre/postnatală. Nu s-au observat efecte adverse asupra comportamentului, dezvoltării neurologice, maturizării sexuale și funcției de reproducere a puilor. În general, efectele privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au fost observate la expuneri mai mici de givinostat la animale, comparativ cu cele observate la DMRO, cu excepția studiilor de

dezvoltare embriofetală la iepure, cu o marjă de siguranță de aproximativ 10 față de expunerea umană la DMRO.

Toxicitate juvenilă

La șobolan, s-au observat unele efecte asupra parametrilor hematologici și asupra organelor limfoide la doze mari, care au fost total sau parțial reversibile. Aceste efecte au fost observate la expuneri mai mici la givinostat la animale, comparativ cu cele obținute la DMRO. Nu au fost observate la animale efecte legate de tratament asupra creșterii, maturizării sexuale, performanțelor privind funcția de reproducere și dezvoltării neurocomportamentale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20 (E432)

Glicerol (E422)

Gumă Tragacanth (E413)

Benzoat de sodiu (E211)

Aromă de piersică: substanțe arome naturale, substanțe arome, propilenglicol (E1520)

Aromă de frișcă: substanțe arome naturale, substanțe arome, propilenglicol (E1520)

Zaharină sodică (E954)

Sorbitol lichid (E420)

Acid tartaric (E334)

Hidroxid de sodiu (E524)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere: 60 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă tereftalat, de culoarea chihlimbarului, care conține suspensie orală de 140 ml, cu un sistem de închidere de siguranță pentru copii, fabricat din polietilenă de înaltă densitate, cu adaptor pentru seringă din polietilenă de joasă densitate.

Fiecare ambalaj conține un flacon și o seringă orală gradată de 5 ml.

Seringa de 5 ml este gradată de la 1 la 5 ml, cu creșteri de 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1930/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța givinostatului în tratamentul distrofiei musculare Duchenne la pacienții care au capacitatea de a se deplasa, cu vârsta de cel puțin 6 ani și cărora li se administrează tratament în asociere cu corticosteroizi, DAPP trebuie să realizeze și să depună rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienții cu distrofie musculară Duchenne care au capacitatea de a se deplasa, în conformitate cu un protocol aprobat.	31 iulie 2033
Pentru a confirma eficacitatea pe termen lung și siguranța givinostatului în tratamentul distrofiei musculare Duchenne la pacienții care au capacitatea de a se deplasa, cu vârsta de cel puțin 6 ani și cărora li se administrează tratament în asociere cu corticosteroizi, DAPP trebuie să realizeze și să depună rezultatele finale ale unui studiu non-intervențional pe baza datelor existente în site-uri și/sau registre de pacienți, în conformitate cu un protocol aprobat.	Raport final: Decembrie 2037

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DUVYZAT 8,86 mg/ml suspensie orală
givinostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține givinostat 8,86 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: benzoat de sodiu (E211) și sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală

Flacon de 140 ml cu seringă dozatoare gradată de 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

A se agita prin rotirea flaconului în sus și în jos, de aproximativ 40 de ori, timp de cel puțin 30 de secunde, până când lichidul este omogen.



A se scana aici pentru prospectul medicamentului sau a se vizita www.duvyzat.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

După deschidere, a se utiliza în decurs de 60 de zile.

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1930/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Duvyzat

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DUVYZAT 8,86 mg/ml suspensie orală
givinostat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține givinostat 8,86 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: benzoat de sodiu (E211), și sorbitol (E420)
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală
140 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare
A se agita înaintea utilizării

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:
După deschidere, a se utiliza în decurs de 60 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1930/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensie orală givinostat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Duvyzat și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duvyzat
3. Cum să luați Duvyzat
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Duvyzat
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Duvyzat și pentru ce se utilizează

Duvyzat conține substanța activă givinostat.

Se utilizează pentru tratamentul distrofiei musculare Duchenne (DMD) la pacienții cu vârsta de cel puțin 6 ani, care au capacitatea de a se deplasa și cărora li se administrează tratament cu corticosteroizi.

DMD este provocată de mutații la nivelul genei DMD. Aceste modificări la nivelul genei determină compromiterea funcției celulelor musculare și duc la degradare musculară progresivă.

Prin blocarea activității enzimelor HDAC în celulele musculare, Duvyzat previne degradarea musculară.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duvyzat

Nu luați Duvyzat

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) sunteți (este) alergic la givinostat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Duvyzat, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Duvyzat scade numărul de celule din sânge, în special numărul de trombocite, responsabile de coagularea sângelui (o tulburare cunoscută sub numele de trombocitopenie).

Medicul dumneavoastră vă va verifica numărul de trombocite din sânge înainte de tratament și în mod periodic pe toată durata tratamentului cu Duvyzat.

Este posibil ca medicul să vă scadă doza pentru a crește numărul de trombocite sau să oprească tratamentul cu Duvyzat dacă trombocitopenia continuă.

Informați-vă medicul dacă observați orice sângerare neprevăzută.

Administrarea Duvyzat poate fi asociată cu creșterea concentrațiilor de grăsimi (trigliceride) în sânge. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte de a vă administra Duvyzat și periodic în timpul tratamentului, pentru a vă verifica concentrațiile de trigliceride în sânge.

Doza dumneavoastră de givinostat poate fi scăzută în cazul în care aveți o creștere persistentă a concentrației de grăsimi (trigliceride) în sânge.

Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul dacă concentrația de grăsimi (trigliceride) în sângele dumneavoastră nu scade, în ciuda măsurilor dietetice și a scăderii dozei.

În timp ce luați Duvyzat puteți avea diaree și vărsături.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Duvyzat pe baza severității diareei sau să oprească tratamentul dacă diareea și vărsăturile nu se ameliorează.

Medicul dumneavoastră ar putea lua în considerare administrarea de medicamente pentru tratamentul vărsăturilor, diareei și pentru a evita pierderea excesivă de lichide.

Dozele crescute de Duvyzat (de 5 ori mai mari față de doza recomandată) pot provoca bătăi neregulate ale inimii. Medicul dumneavoastră va evalua dacă vi se poate administra Duvyzat în cazul în care aveți un risc crescut de bătăi anormale ale inimii, concentrații anormale ale substanțelor minerale în corp sau dacă vi se administrează concomitent alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția inimii atunci când începeți tratamentul cu Duvyzat în cazul în care aveți o problemă cardiacă preexistentă sau utilizați concomitent medicamente care pot provoca bătăi neregulate ale inimii.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă oprească tratamentul cu Duvyzat dacă aveți bătăi neregulate ale inimii.

Dacă apar oricare dintre condițiile enumerate mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră, este posibil ca acesta să vă întrerupă tratamentul cu Duvyzat.

Duvyzat împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Duvyzat poate crește riscul de reacții adverse ale altor medicamente prin creșterea cantității acestor medicamente în sânge. Unele dintre aceste medicamente includ:

- carbamazepină, fenitoină (un medicament utilizat pentru tratamentul epilepsiei),
- amitriptilină (un medicament utilizat pentru tratamentul stărilor depresive și a depresiei),
- digoxină (un medicament utilizat pentru tratamentul insuficienței cardiace și al ritmului anormal al bătăilor inimii),
- metformin (un medicament pentru controlul diabetului zaharat de tip II),
- amilorid (un medicament utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari),
- antagoniști ai receptorilor histaminergici de tip 2 (medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerelor duodenale și gastrice și a senzațiilor de arsuri la stomac frecvente).

Se impune prudență în cazul în care Duvyzat este administrat împreună cu medicamente care provoacă bătăi anormale ale inimii.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă rămâneți gravidă în timp ce vi se administrează Duvyzat, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Administrarea Duvyzat trebuie evitată dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli sau stare de oboseală. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți amețeli sau vă simțiți obosit.

Duvyzat conține sorbitol, benzoat de sodiu și sodiu

Sorbitol:

Acest medicament conține sorbitol 400 mg per ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță la unele zaharuri sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară în care o persoană nu poate metaboliza fructoza, discutați cu medicul dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) să vi se administreze acest medicament.

Benzoat de sodiu:

Acest medicament conține benzoat de sodiu 4,4 mg per ml.

Benzoatul de sodiu poate determina agravarea icterului (îngălbenire a pielii și a ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Duvyzat

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Duvyzat trebuie administrat pe cale orală, utilizând o seringă. Trebuie administrat de două ori pe zi. Doza de Duvyzat recomandată depinde de greutatea dumneavoastră corporală, după cum este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1 – Doza recomandată

Greutate (kg)	Volumul de Duvyzat suspensie orală de administrat de două ori pe zi
≥ 15 și < 20	2,5 ml
≥ 20 și < 40	3,5 ml
≥ 40 și < 60	5 ml
≥ 60	6 ml

Dacă doza care v-a fost prescrisă este mai mare de 5 ml per doză, puteți utiliza aceeași seringă orală de mai multe ori.

Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza (vezi Tabelul 2) dacă apar anumite simptome (vezi Atenționări și precauții):

- scădere a numărului de trombocite;
- diaree moderată sau severă (mai mult de 4 scaune pe zi);
- concentrații crescute de grăsimi în sânge.

Tabelul 2 - Prima scădere a dozei

Greutate (kg)	Volumul de Duvyzat suspensie orală de administrat de două ori pe zi
≥ 15 și < 20	2,0 ml
≥ 20 și < 40	2,5 ml
≥ 40 și < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Dacă anomaliile de mai sus nu se îmbunătățesc, medicul dumneavoastră vă poate scădea ulterior doza (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 – A doua scădere a dozei

Greutate (kg)	Volumul de Duvyzat suspensie orală de administrat de două ori pe zi
≥ 15 și < 20	1,5 ml
≥ 20 și < 40	2,0 ml
≥ 40 și < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Dacă aceste anomalii persistă sau dacă aveți bătăi neregulate ale inimii, medicul dumneavoastră poate lua în considerare întreruperea tratamentului cu Duvyzat.

Mod de administrare

Duvyzat se administrează pe cale orală.

Suspensia orală trebuie agitată manual de aproximativ 40 de ori, timp de cel puțin 30 de secunde, prin rotirea continuă a flaconului în sus și în jos, până când suspensia orală este bine amestecată și are un aspect omogen.

Suspensia se administrează cu ajutorul seringii orale gradate.

Informații importante privind dozele de Duvyzat:

Cereți medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă arate cum să vă măsurați doza prescrisă.

- Luați Duvyzat așa cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră (vezi Tabelele 1, 2, 3);
- Doza recomandată de Duvyzat se administrează pe cale orală de 2 ori pe zi;
- Luați Duvyzat așa cum se prezintă (nu trebuie diluat în/cu apă sau cu alte lichide);
- Luați Duvyzat cu alimente pentru a diminua senzația de gust amar al givinostatului;
- Luați întotdeauna Duvyzat cu ajutorul seringii orale (5 ml) furnizată împreună cu medicamentul.

Numai la prima deschidere a flaconului: Scoateți flaconul de Duvyzat și seringă orală de 5 ml din cutie (vezi Figura A).

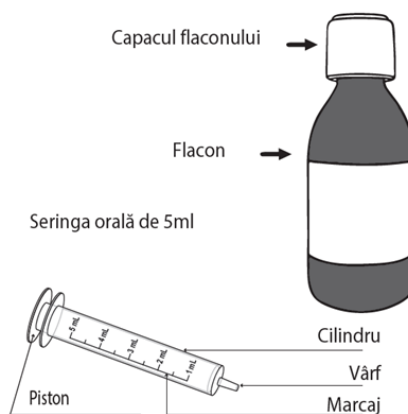


Figura A

Pasul 1. Asigurați-vă că flaconul este închis în mod corect și agitați flaconul de aproximativ 40 de ori, **timp de cel puțin 30 de secunde**, prin rotirea continuă a flaconului în sus și în jos (vezi figura B). Opiți-vă atunci când suspensia orală de Duvyzat este bine amestecată și are un aspect omogen.

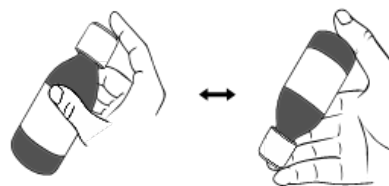


Figura B

Pasul 2. Deschideți flaconul apăsând pe capacul acestuia și rotindu-l spre stânga (în sens invers acelor de ceasornic) (vezi figura C). Nu aruncați capacul flaconului.



Figura C

Pasul 3.

Numai pentru prima utilizare: Luați seringă orală prevăzută pentru utilizare și introduceți ferm vârful seringii orale în orificiul adaptorului flaconului (vezi figura D).

Pentru toate celelalte utilizări: Luați seringă orală prevăzută pentru utilizare, împingeți pistonul până la capăt (pentru a elimina aerul) și introduceți ferm vârful seringii orale în orificiul adaptorului flaconului (vezi figura D).

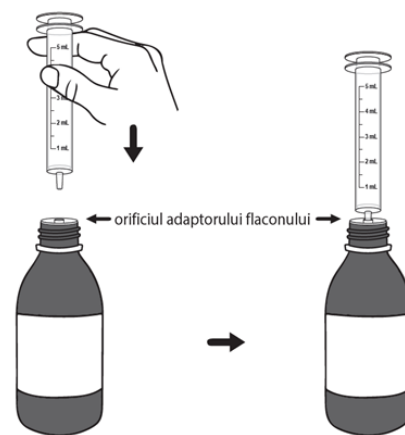


Figura D

Pasul 4. În timp ce mențineți seringă orală în poziție, întoarceți flaconul cu susul în jos. Trageți încet pistonul în jos pentru a extrage o cantitate mică de suspensie. Apoi împingeți pistonul complet în sus pentru a elimina orice bule de aer (vezi figura E).

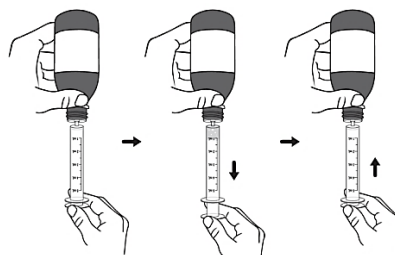


Figura E

Pasul 5. Trageți încet pistonul în jos, până când partea inferioară a pistonului se află la același nivel cu gradațiile de pe seringă orală pentru doza de Duvyzat prescrisă (vezi figura F).

Dacă doza care v-a fost prescrisă este mai mare de 5 ml, puteți utiliza aceeași seringă orală de mai multe ori.

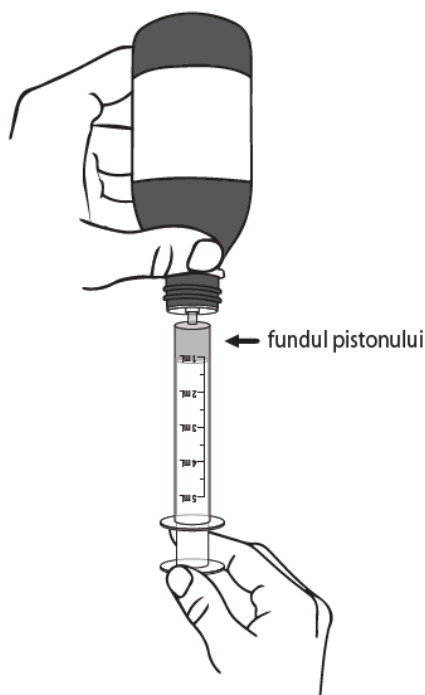


Figura F

Pasul 6. În timp ce mențineți pistonul în aceeași poziție, întoarceți flaconul în poziție verticală și așezați-l cu grijă pe o suprafață plană. Scoateți seringă orală prin răsucire **ușoară** sau prin extragerea acesteia din orificiul adaptorului flaconului. **Nu** țineți seringă orală de piston, deoarece pistonul poate ieși (vezi figura G).

Luați sau administrați Duvyzat de îndată ce este extras în seringă orală. **Nu păstrați** seringă orală umplută.

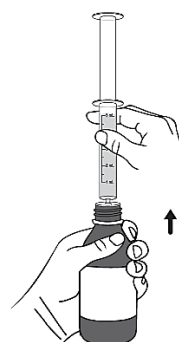


Figura G

Pasul 7. Verificați dacă în seringă orală a fost extras volumul (ml) de Duvyzat prescris (vezi figura H).

Figura H prezintă un exemplu de doză de 5 ml. Doza dumneavoastră poate fi de volum diferit.

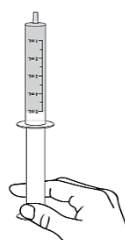


Figura H

Pasul 8. Copilul sau adultul trebuie să stea în poziție verticală pentru a lua o doză de Duvyzat. Poziționați vârful seringii orale pe partea interioară a obrazului. Împingeți încet pistonul până la capăt, astfel încât să nu mai rămână medicament în seringă orală. Dacă doza care v-a fost prescrisă este mai mare de 5 ml, repetați de la Pasul 3 la Pasul 8 pentru a administra partea rămasă din doză.	
Pasul 9. După utilizare, repuneți capacul flaconului la loc și rotiți-l spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic) pentru a închide flaconul (vezi figura I).	 Figura I
Pasul 10. Spălați seringă orală cu apă și lăsați-o să se usuce. Păstrați seringă orală într-un loc curat, uscat.	

Dacă luați mai mult Duvyzat decât trebuie

Adresați-vă medicului sau personalului din spital dacă luați mai mult decât doza prescrisă de Duvyzat. Medicul dumneavoastră va decide tipul de asistență medicală care trebuie să vi se acorde. Aceasta poate include verificarea funcției inimii dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Duvyzat

Este important să luați doza corectă.

Dacă ați uitat o doză, luați următoarea doză ca de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să luați Duvyzat

Nu încetați să luați Duvyzat fără a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După administrarea Duvyzat, puteți avea una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere abdominală
- scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie)
- diaree
- valori crescute ale grăsimilor în sânge (hipertrigliceridemie)
- febră (pirexie)
- vărsături

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- anxietate
- constipație
- scădere a poftei de mâncare
- amețeli
- înroșire a pielii (eritem)
- oboseală (fatigabilitate)
- diaree și vărsături (gastroenterită)
- acumulare de sânge sub piele (hematom)
- valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) în sânge
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- durere musculară (mialgie)
- slăbiciune musculară
- erupție trecătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Duvyzat

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După deschidere, a se utiliza în decurs de 60 zile.

Eliminați orice suspensie orală de Duvyzat neutilizată, rămasă după 60 de zile de la prima deschidere a ambalajului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Duvyzat

Substanța activă este givinostat.

Un ml de suspensie orală conține givinostat 8,86 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

Celelalte componente sunt: polisorbato 20 (E432), glicerol (E422), gumă tragacanth (E413), benzoat de sodiu (E211), aromă de piersică (substanțe aromatizante naturale, substanțe aromatizante, propilenglicol (E1520)), aromă de frișcă (substanțe aromatizante naturale, substanțe aromatizante, propilenglicol (E1520)), zaharină sodică (E954), sorbitol lichid (E420), acid tartaric (E334), hidroxid de sodiu (E524), apă purificată.

Cum arată Duvyzat și conținutul ambalajului

Duvyzat este o suspensie orală de culoare albă până la aproape albă sau roz pal.

Ambalaj cu un flacon de 140 ml.

Flaconul este ambalat împreună cu o seringă orală gradată de 5 ml. Seringa orală este gradată de la 1 la 5 ml, cu creșteri de 0,5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Fabricantul

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spania

sau

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italia

Scanați codul cu un dispozitiv mobil pentru a obține prospectul în diferite limbi.



Sau vizitați URL <https://www.duvyzat.eu>

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ ȘI, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul Public European de Evaluare.

- **Similaritatea**

CHMP consideră că Duvyzat nu este similar cu medicamentele orfane autorizate în temeiul articolului 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.