

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Duvyzat 8,86 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 8,86 mg givinostatu (ako monohydrát hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje 4,4 mg benzoátu sodného (E211).

Každý ml obsahuje 400 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Biela až sivobiela alebo slabo ružová homogénna suspenzia po zmiešaní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Duvyzat je indikovaný na liečbu Duchenneovej svalovej dystrofie (Duchenne muscular dystrophy, DMD) u ambulantných pacientov vo veku 6 rokov a starších pri súbežnej liečbe kortikosteroidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu givinostatom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou Duchenneovej svalovej dystrofie.

Dávkovanie

Pred začatím liečby givinostatom sa má zistiť a vyhodnotiť východiskový počet trombocytov a triacylglycerolov. Givinostat sa nesmie začať podávať pacientom s počtom trombocytov nižším ako $150 \times 10^9/l$. Počas liečby sa má podľa odporúčania sledovať počet trombocytov a triacylglycerolov, aby sa určilo, či je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.4 a pokyny na úpravu dávky nižšie).

Okrem toho, u pacientov so základným srdcovým ochorením alebo súbežne užívajúcich lieky, ktoré spôsobujú predĺženie QT intervalu, sa má pri začatí liečby givinostatom, počas súbežného užívania a vždy, keď je to klinicky indikované, vyšetriť EKG (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka givinostatu sa stanovuje na základe telesnej hmotnosti a má sa podávať perorálne dvakrát denne (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 – Odporúčané dávkovanie

Hmotnosť ^(a)	Dávkovanie	Objem perorálnej suspenzie
15 kg až menej ako 20 kg	22,2 mg dvakrát denne	2,5 ml dvakrát denne
20 kg až menej ako 40 kg	31 mg dvakrát denne	3,5 ml dvakrát denne
40 kg až menej ako 60 kg	44,3 mg dvakrát denne	5 ml dvakrát denne
60 kg alebo viac	53,2 mg dvakrát denne	6 ml dvakrát denne

^(a) Na základe aktuálnej telesnej hmotnosti

Rozhodnutie o pokračovaní liečby u pacientov, ktorí už nie sú ambulantní, sa má prijať na základe celkového posúdenia prínosu a rizika.

Úprava dávky pri trombocytopénii, hnačke alebo hypertriacylglycerolémii

Zníženie dávky (pozri tabuľku 2) je potrebné u pacienta s:

- počtom trombocytov $< 150 \times 10^9/l$ potvrdeným dvoma vyšetreniami s odstupom jedného týždňa, alebo
- stredne závažnou alebo závažnou hnačkou (viac ako 4 stolice za deň), alebo
- hladinou triacylglycerolov nalačno $> 300 \text{ mg/dl}$ potvrdenou dvoma vyšetreniami s odstupom jedného týždňa.

Na základe závažnosti týchto nežiaducich reakcií má sa zvážiť prerušenie liečby pred úpravou dávkovania.

Tabuľka 2 – Úpravy dávkovania v prípade nežiaducich reakcií

Hmotnosť ^(a)	Prvá úprava dávkovania ^(b)		Druhá úprava dávkovania ^(c)	
	Dávkovanie	Objem perorálnej suspenzie	Dávkovanie	Objem perorálnej suspenzie
15 kg až menej ako 20 kg	17,7 mg dvakrát denne	2 ml dvakrát denne	13,3 mg dvakrát denne	1,5 ml dvakrát denne
20 kg až menej ako 40 kg	22,2 mg dvakrát denne	2,5 ml dvakrát denne	17,7 mg dvakrát denne	2 ml dvakrát denne
40 kg až menej ako 60 kg	31 mg dvakrát denne	3,5 ml dvakrát denne	26,6 mg dvakrát denne	3 ml dvakrát denne
60 kg alebo viac	39,9 mg dvakrát denne	4,5 ml dvakrát denne	35,4 mg dvakrát denne	4 ml dvakrát denne

^(a) Na základe aktuálnej telesnej hmotnosti

^(b) Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú po prvej úprave dávkovania, prejdite na druhú úpravu dávkovania.

^(c) Ak nežiaduce reakcie pretrvávajú aj po druhej úprave dávkovania, podávanie Duvyzatu sa má ukončiť.

Pacienti nemajú užiť dvojité alebo dodatočnú dávku, ak dávku vynechali.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť Duvyzatu u detí mladších ako 6 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pred použitím sa suspenzia musí najmenej 30 sekúnd pretrepávať otáčaním fľaše o 180° približne 40 krát a homogenita suspenzie sa má vizuálne skontrolovať.

Nesprávne pretrepanie môže viesť k predávkovaniu alebo užitiu nedostatočnej dávky.

Duvyzat sa musí užívať v nezmenenej forme (t. j. nesmie sa riediť vodou alebo inými tekutinami).

Suspenzia sa má podávať pomocou priloženej odmernej perorálnej striekačky, ktorou sa odmeria príslušný objem suspenzie zodpovedajúci predpísanej dávke pre pacienta.

Duvyzat sa má podávať s jedlom, aby sa zmiernila horká chuť givinostatu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologické účinky

Givinostat sa spája s trombocytopéniou súvisiacou s dávkou a inými príznakmi myelosupresie, vrátane zníženej hladiny hemoglobínu a neutropénie.

Tento účinok je najvýraznejší v počte trombocytov (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby givinostatom sa má vyšetriť kompletný krvný obraz. Počas liečby givinostatom sa má pozorne sledovať počet trombocytov, a to každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov liečby, v 3. mesiaci a potom každé 3 mesiace.

V prípade pretrvávajúcej trombocytopénie sa má dávka givinostatu upraviť. Ak abnormality pretrvávajú, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.2).

U pacientov so zvýšenou dávkou z dôvodu zvýšenia telesnej hmotnosti sa má počas prvých 2 mesiacov po zvýšení dávky pozorne sledovať počet trombocytov, a to každé 2 týždne.

Zvýšené triacylglyceroly

Givinostat sa spája so zvýšenou hladinou sérových triacylglycerolov.

Pred začatím liečby givinostatom sa má zmerať hladina triacylglycerolov.

Hladina triacylglycerolov sa má monitorovať aspoň v treťom mesiaci, v šiestom mesiaci a potom každých 6 mesiacov.

U pacientov s DMD s pretrvávajúcim zvýšením hladiny triacylglycerolov nalačno (> 300 mg/dl) sa má dávka givinostatu upraviť podľa pokynov uvedených v časti 4.2.

Liečba givinostatom sa má ukončiť, ak hladina triacylglycerolov zostáva zvýšená napriek adekvátnej diétnej intervencii a úprave dávkovania (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne poruchy

Hnačka a vracanie boli veľmi častými nežiaducimi reakciami na liek v klinických skúšaniach givinostatu pri DMD (pozri časť 4.8).

Hnačka a vracanie sa zvyčajne vyskytujú počas prvých týždňov po začatí liečby givinostatom.

Počas liečby givinostatom sa môže zväziť podávanie antiemetík alebo liekov proti hnačke.

Tekutiny a elektrolyty sa majú podľa potreby dopĺňať, aby sa zabránilo dehydratácii.

Dávka givinostatu sa má upraviť v prípade stredne závažnej alebo závažnej hnačky (viac ako 4 stolice za deň) (pozri časť 4.2).

Ak abnormality pretrvávajú, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.2).

Predĺženie QTc intervalu

Givinostat môže spôsobiť predĺženie QTc intervalu pri dávkach 5-krát vyšších ako je odporúčaná dávka.

Givinostat sa má používať s opatrnosťou u pacientov so zvýšeným rizikom komorových arytmií (vrátane *torsades de pointes*), u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu, ischemickou chorobou srdca, poruchami elektrolytov alebo pri súbežnom užívaní iných liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT intervalu. U týchto pacientov sa má vykonať vyšetrenie EKG pri začatí liečby Duvyzatom, počas súbežného užívania a ak je to klinicky indikované.

U pacientov s hypokaliémiou je potrebné hypokaliémiu upraviť pred začatím liečby givinostatom a monitorovať ju v prípade dehydratácie spôsobenej hnačkou.

Podávanie Duvyzatu sa má prerušiť, ak je interval QTc > 500 ms alebo zmena oproti východiskovej hodnote je > 60 ms.

Pomocné látky so známym účinkom

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (Hereditary Fructose Intolerance, HFI) nesmú užiť tento liek.

Tento liek obsahuje 400 mg sorbitolu v každom ml, čo zodpovedá 40 mg/kg.

Je potrebné vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v potrave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Tento liek obsahuje 4,4 mg benzoátu sodného v každom ml, čo zodpovedá 0,44 mg/kg.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní Duvyzatu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval so známym alebo možným rizikom vzniku *torsades de pointes*, napr. anestetiká (napr. sevoflurán, propofol), antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón, sotalol), antiemetiká (ondansetrón), antibiotiká (azitromycín, klaritromycín, ciprofloxacín), antimykotiká (flukonazol), antipsychotiká (aripiprazol, risperidón) a antihistaminiká (napr. famotidín). Tento zoznam je orientačný a nie je úplný.

Vplyv súbežného užívania Duvyzatu s antitrombotickými liekmi na počet trombocytov nie je známy.

Duvyzat sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú hodnoty triacylglycerolov, pretože môžu zvýšiť riziko hypertriacylglycerolémie.

Vplyv givinostatu na farmakokinetiku iných liekov

Slabá inhibícia CYP3A4, hlavne v čreve, bola preukázaná v štúdií interakcie liekov (DDI) u ľudí. Pri súbežnom podávaní givinostatu s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzke terapeutické rozpätie, je potrebné postupovať opatrne.

Nie je možné vylúčiť možnosť inhibície črevného transportného proteínu P-gp. Lieky, o ktorých je známe, že sú substrátom transportéra P-gp a majú úzke terapeutické rozpätie, sa majú s givinostatom používať opatrne.

Meraním kreatinínu sa *in vitro* a v klinických štúdiách s givinostatom pozorovala slabá inhibícia renálneho absorpčného transportéra OCT2. Lieky, o ktorých je známe, že sú substrátom transportéra OCT2 a majú úzke terapeutické rozpätie, sa majú s givinostatom používať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití givinostatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu givinostatu počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa givinostat alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Preto riziko u dojčeného dieťaťa nemožno vylúčiť. Givinostat sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku givinostatu na plodnosť u ľudí. Givinostat vykazoval nežiaduce účinky na prídavné pohlavné žľazy u samcov potkanov, avšak plodnosť zvierat nebola ovplyvnená (pozri časť 5.3). Vplyv u ľudí nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Givinostat môže mať malý vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

Po podaní givinostatu sa môžu vyskytnúť závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil Duvyzatu vychádza z 18- mesačnej dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie fázy 3, do ktorej bolo zaradených celkovo 179 ambulantných pacientov s DMD vo veku 6 rokov alebo starších, ktorí súbežne užívali steroidy a z ktorých 118 dostávalo givinostat v dávke do 62 mg dvakrát denne a 61 dostávalo placebo (skúšanie EPIDYS).

Najčastejšími udalosťami, ktoré sa vyskytli v placebom kontrolovanej štúdii (na základe súhrnných termínov, ak sa použili), boli hnačka (38,1 %), bolesť brucha (33,9 %), trombocytopénia (32,2 %), vracanie (28,8 %) a hypertriacylglycerolémia (22,9 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie (pozri tabuľku 3). Tabuľka obsahuje nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených givinostatom s frekvenciou vyššou ako 2 % v porovnaní s pacientmi liečenými placebom v štúdii EPIDYS.

Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3 – Nežiaduce reakcie na liek hlásené u pacientov liečených givinostatom s frekvenciou vyššou ako 2 % v porovnaní s pacientmi liečenými placebom v placebom kontrolovanej štúdií EPIDYS

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		Gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia ^(a)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypertriacylglycerolémia ^(b)	Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy		Úzkosť
Poruchy nervového systému		Závrat
Poruchy ciev		Hematóm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ^(c) , vracanie, bolesť brucha ^(d)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Erytém, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia, artralgia, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi ^(e)

^(a) Trombocytopénia zahŕňa znížený počet trombocytov a trombocytopéniu;

^(b) Hypertriacylglycerolémia zahŕňa hypertriacylglycerolémiu a zvýšenú hladinu triacylglycerolov v krvi;

^(c) Hnačka zahŕňa hnačku a mäkkú stolicu;

^(d) Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha a bolesť hornej časti brucha;

^(e) Zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi zahŕňa abnormálny výsledok testu funkcie štítnej žľazy a zvýšenú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické zmeny

Givinostat preukázal zníženie počtu trombocytov, pričom najväčšie zníženie sa pozorovalo približne po 88 dňoch a počet trombocytov zostal nízky počas celej liečby. V súvislosti s trombocytopéniou sa nevyskytli žiadne závažné krvácavé príhody. Po znížení dávky givinostatu sa trombocyty vrátia na normálne hodnoty približne za 3 – 4 týždne.

Trombocytopénia sa vyskytla u 32,2 % pacientov liečených Duvyzatom a u žiadneho pacienta dostávajúceho placebo. Z týchto reakcií bolo 86,8 % hlásených ako mierne a 13,2 % ako stredne závažné.

Nízky počet trombocytov viedol k zníženiu dávky givinostatu u 28 % pacientov. Pacienti s východiskovým počtom trombocytov pod dolnou hranicou normy boli zo štúdie vylúčení.

U pacientov liečených givinostatom sa pozorovalo aj zníženie hladiny hemoglobínu a neutrofilov v porovnaní s placebom.

Zmeny triacylglycerolov

Givinostat preukázal zvýšenie hladiny triacylglycerolov, pričom najväčšie zvýšenie sa pozorovalo približne po 221 dňoch. Po prerušení podávania givinostatu sa hladiny triacylglycerolov vrátia na východiskové hodnoty približne za 90 dní.

Vysoké hladiny triacylglycerolov (t. j. hladiny > 300 mg/dl) viedli k prerušeniu liečby a k úprave dávkovania u 2 %, resp. 8 % pacientov liečených Duvyzatom.

Hypertriacylglycerolémia sa vyskytla u 22,9 % pacientov liečených Duvyzatom. Z týchto udalostí bolo 70,4 % hlásených ako mierne, 25,9 % ako stredne závažné a v jednom prípade (3,7 %) ako závažné.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov liečených givinostatom sa vyskytli gastrointestinálne poruchy vrátane hnačky, vracania a bolesti brucha.

Hnačka bola hlásená u 38 % pacientov liečených Duvyzatom (s hláseným 1 závažným prípadom) v porovnaní s 18 % pacientov dostávajúcich placebo. Hnačka sa zvyčajne vyskytla počas prvých týždňov od začiatku liečby Duvyzatom.

Vracanie sa vyskytlo u 29 % pacientov liečených Duvyzatom (pričom boli hlásené 2 závažné prípady) v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich placebo. Vracanie sa zvyčajne objavilo počas prvých 2 mesiacov liečby.

Bolesť brucha sa vyskytla u 34 % pacientov liečených Duvyzatom v porovnaní s 23 % pacientov dostávajúcich placebo. Jeden prípad bolesti brucha bol vážny.

Popis ďalších laboratórnych abnormalít

U 5 % pacientov liečených liekom Duvyzat sa vyskytla hypotyreóza a/alebo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v porovnaní s 2 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Okrem toho sa hypotyreóza pozorovala (často) počas dlhodobej liečby.

Hladiny hormónov stimulujúcich štítnu žľazu v krvi boli vo všeobecnosti v rozmedzí 2-násobku hornej hranice normy, bez zmien alebo s malými zmenami hormónov štítnej žľazy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade podozrenia na predávkovanie je potrebné poskytnúť podpornú lekársku starostlivosť vrátane monitorovania srdca.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na poruchy muskuloskeletárnej sústavy, ATC kód: M09AX14.

Mechanizmus účinku

Givinostat je inhibitor histón-deacetylázy (HDAC) triedy I a II, ktorý moduluje nekontrolovanú aktivitu HDAC v dystrofických svaloch, ktorá prispieva k patológii Duchenneovej svalovej dystrofie (DMD).

Inhibícia HDAC givinostatom preukázateľne znižuje poškodenie svalových vlákien, chronický svalový zápal, fibrózu, ukladanie tuku a podporuje biogenézu mitochondrií.

Mechanizmus účinku givinostatu je nezávislý od základnej mutácie dystrofinového génu spôsobujúcej ochorenie.

Frakcia svalového tuku podľa MR spektroskopie

V štúdií EPIDYS sa pomocou spektroskopie magnetickou rezonanciou meralo percento tukovej frakcie prítomnej v svaloch vastus lateralis (VLM) stehna. Po 18 mesiacoch u pacientov s východiskovou tukovou frakciou VLM v rozmedzí od $> 5\%$ do $\leq 30\%$ bolo priemerné LS (LS mean, priemer najmenších štvorcov) zvýšenie tukovej frakcie VLM 7,63 % u pacientov liečených Duvyzatom v porovnaní s 10,56 % zvýšením u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Duvyzatu u pacientov s DMD sa hodnotila v štúdií EPIDYS. EPIDYS bola 18-mesačná dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 s randomizáciou v pomere 2 : 1, na ktorej sa zúčastnilo 179 ambulantných pacientov s DMD vo veku 6 rokov a viac. Givinostat alebo placebo sa podávali spolu so stabilnou dávkou kortikosteroidov počas celého skúšania. Pacienti boli zaradení do 2 skupín:

- skupina A (120 pacientov): osoby s východiskovou hodnotou VL MFF v rozmedzí $> 5\%$ a $\leq 30\%$, ako bolo posúdené pomocou MRS,
- skupina B (59 pacientov): osoby s východiskovou hodnotou VL MFF mimo vyššie uvedeného rozsahu (ostatné kritériá boli rovnaké).

Použil sa režim liečby založený na dávke podľa hmotnosti. Úvodná dávka bola spočiatku 17,7 – 62 mg perorálneho givinostatu dvakrát denne, so zníženou dávkou 11,8 – 41,4 mg dvakrát denne. Protokol bol potom zmenený a doplnený tak, aby sa úvodná dávka pre nových účastníkov znížila na 11,8 – 41,4 mg dvakrát denne, čo umožnilo ďalšie zníženie dávky na 9,4 – 33,1 mg dvakrát denne. Primárnym ukazovateľom v skupine A (vopred špecifikovaná populácia pre primárnu analýzu) bola zmena času na zdolanie 4 schodov (4SC) po 18 mesiacoch.

Primárny ukazovateľ bol splnený, givinostat významne ($p = 0,035$) znížil pokles 4SC v porovnaní s placebo na základe vopred špecifikovanej analýzy logaritmickej škály (tabuľka 4). Keď sa výsledky analyzovali bez použitia logaritmickej škály, priemerný čas 4SC sa zvýšil o 1,25 sekundy v skupine s givinostatom oproti 3,03 sekundy v skupine s placebo (pozri tabuľku 4). Preto bol účinok liečby (zmena oproti východiskovej hodnote, givinostat mínus placebo) $-1,78$ sekundy ($p = 0,037$).

Tabuľka 4 – Štúdia EPIDYS: Čas (v sekundách) do 4SC, zmena od východiskovej hodnoty do 18 mesiacov (skupina A)

Čas do 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analýza logaritmickkej stupnice*		
Priemer GLS (štandardná chyba na logaritmickkej škále) (95 % IS)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Priemerný pomer GLS (givinostat/placebo) (štandardná chyba na logaritmickkej škále) (95 % IS) p-hodnota	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Žiadna analýza logaritmickkej stupnice		
LS priemer (95 % IS)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Rozdiel v LS priemeroch (givinostat-placebo) (95 % IS) p-hodnota	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

* Bola vykonaná analýza logaritmickkej škály, keďže údaje neboli normálne rozdelené.

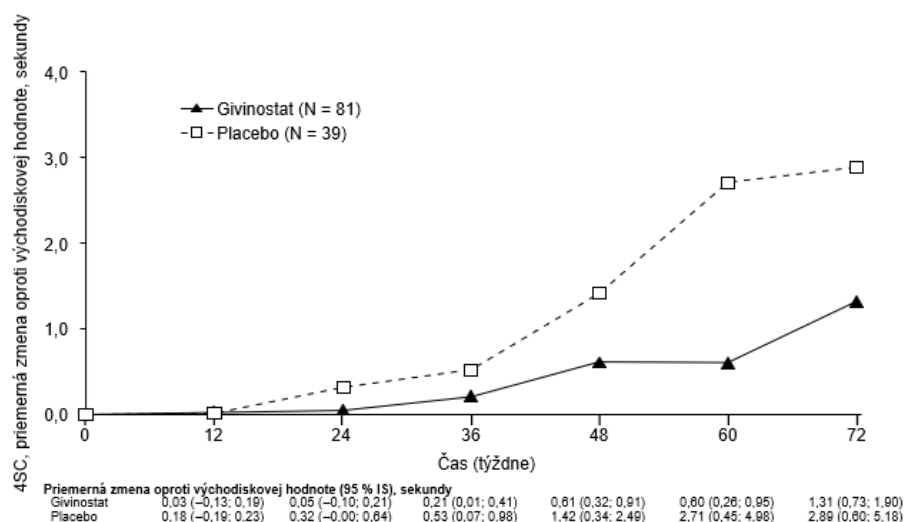
§ Givinostat alebo placebo sa podávali spolu so stabilnou dávkou kortikosteroidov počas celej štúdie.

Poznámka: Priemery najmenších štvorcov, IS a p-hodnoty sú získané z modelu analýzy kovariancie (ANCOVA) na zmenu oproti východiskovej hodnote v 4SC v 18. mesiaci.

Stredná hodnota GLS v porovnaní s východiskovou hodnotou by sa mala interpretovať ako zmena miery (EOS/východisková hodnota).

Obrázok 1 opisuje pozorovaný priemerný čas do 4SC počas 72 týždňov liečby v oboch skupinách.

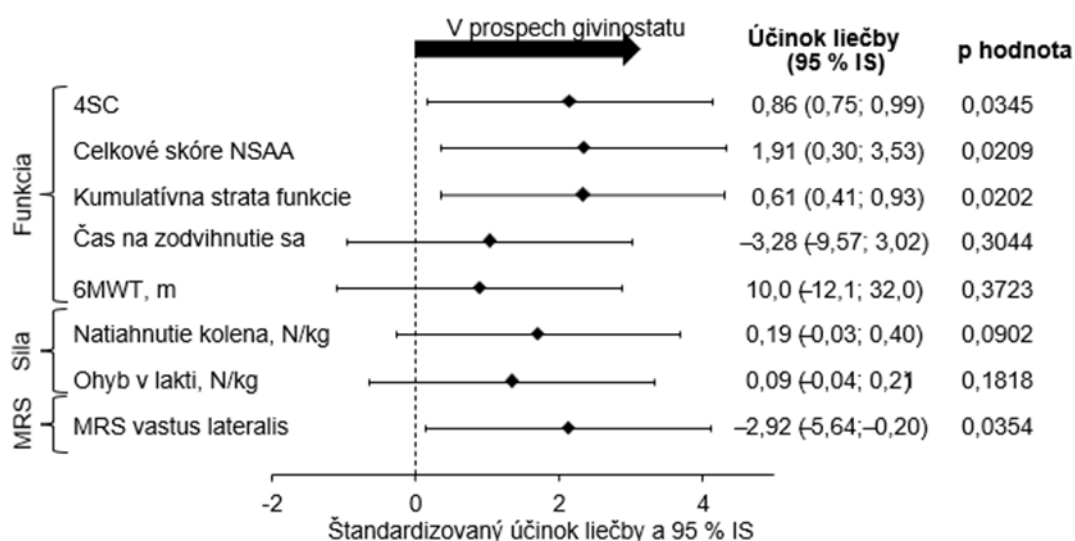
Obrázok č. 1 – Štúdia 48: Pozorovaná priemerná zmena v sekundách do 4SC podľa liečby v priebehu času (skupina A)



* Givinostat alebo placebo sa podávali spolu so stabilnou dávkou kortikosteroidov počas celej štúdie.

Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti v skupine A boli zmena fyzických funkcií od východiskovej hodnoty do 18 mesiacov hodnotená pomocou stupnice North Star Ambulatory Assessment (NSAA), čas na zdvihnutie sa z podlahy (TTR); vzdialenosť prejdená za 6 minút (6MWT); svalová sila hodnotená pomocou extenzie v kolene a flexie v lakti meraná ručnou myometriou (HHM); a tuková frakcia svalov vastus lateralis hodnotená pomocou techniky magnetickej rezonančnej spektroskopie (MRS). Celkovo výsledky kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov hodnotiacich funkciu, silu a morfológiu svalov nedosiahli formálnu štatistickú významnosť na základe vopred špecifikovanej Hochbergovej analýzy, avšak všetky výsledky boli v prospech givinostatu (obrázok 2).

Obrázok 2 – Štúdia EPIDYS: Primárne a kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti givinostatu oproti placebo (skupina A)[§]



[§] Givinostat alebo placebo sa podávali spolu so stabilnou dávkou kortikosteroidov počas celej štúdie.

Dlhodobá bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť givinostatu sa hodnotí v prebiehajúcom prospektívnom nezaslepenom dlhodobom predĺžení štúdie (OLE) s názvom STUDY 51. Do štúdie STUDY 51 boli zaradení pacienti, ktorí ukončili skúšanie fázy 2 s givinostatom (STUDY 43), a pacienti, ktorí ukončili skúšanie fázy 3 s givinostatom (EPIDYS). Okrem toho bolo do kohorty OLE zaradených aj 30 pacientov, ktorí predtým nedostávali givinostat. Celkovo bolo zaradených 207 pacientov mužského pohlavia, ktorí dostávajú givinostat v dávkovacom režime podľa hmotnosti v rozmedzí od 9,4 mg dvakrát denne do 62 mg dvakrát denne. Všetci pacienti pred zaradením do štúdie užívali stabilnú dávku kortikosteroidov a v liečbe kortikosteroidmi pokračovali počas celej štúdie.

Prínos/riziko givinostatu pri absencii súbežnej liečby kortikosteroidmi u pacientov s DMD nebol stanovený.

Pomer prínosu a rizika givinostatu u neambulantných pacientov nebol stanovený.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Duvyzatom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre indikáciu DMD.

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Givinostat sa po perorálnom podaní dobre absorbuje. Priemerné plazmatické koncentrácie sa zvyšujú úmerne dávke a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne 2 – 3 hodiny po podaní. Štandardné jedlo s vysokým obsahom tuku viedlo k určitému zvýšeniu expozície (približne 30 % zvýšenie plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase [AUC] a približne 20 % zvýšenie maximálnej plazmatickej koncentrácie [C_{max}]) a k oneskoreniu času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (T_{max}) z 2 na 3 hodiny. Ustálené koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5 až 7 dní po dávkovaní raz denne aj dvakrát denne. Po podávaní dvakrát denne sa pozorovala mierna kumulácia, menej ako 2-násobná.

Farmakokinetická analýza založená na fyziologických parametroch, ktorá zahŕňala údaje o zdravých dobrovoľníkoch, predpovedala perorálnu biologickú dostupnosť u ľudí $\geq 50\%$ po jednorazovom perorálnom podaní v dávkovom rozmedzí 44,3 až 177,2 mg.

Distribúcia

Givinostat je približne z 96 % viazaný na plazmatické bielkoviny a malý podiel sa nachádza aj v červených krvinkách (pomer krvi a plazmy = 1,3).

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* s ľudskými enzymatickými preparátmi spolu s metabolizmom zvierat *in vitro* a *in vivo* ukázali, že givinostat sa vo veľkej miere metabolizuje za vzniku niekoľkých metabolitov. CYP450 a UGT sa nepodieľajú na hlavných metabolických reakciách. Enzýmy tvoriace primárne metabolity boli identifikované len čiastočne. U ľudí a živočíšnych druhov boli charakterizované štyri hlavné metabolity, ktoré sú neaktívne, hoci s rozdielnym kvantitatívnym množstvom.

Eliminácia

V plazme vykazuje givinostat dvojfázový profil eliminácie s priemernou zdanlivou terminálnou fázou eliminácie (polčas) približne 6 hodín. Eliminácia givinostatu pravdepodobne závisí od metabolizmu, po ktorom nasleduje renálne a biliárne vylučovanie. Vylučovanie givinostatu a hlavných metabolitov močom u ľudí sa hodnotilo u zdravých dobrovoľníkov po jednorazových a opakovaných dávkach givinostatu. Percento nezmeneného givinostatu vylúčeného v moči bolo veľmi nízke po jednorazovom aj opakovanom podávaní dvakrát denne ($< 3\%$ dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika givinostatu je lineárna, pretože AUC_{∞} dosiahnutá po jednorazovom podaní je porovnateľná s AUC pri opakovanom podávaní raz denne, pričom je možná minimálna viditeľná akumulácia účinnej látky v čase (rozsah zistených akumulačných pomerov 1,0 – 1,7).

Linearita sa testovala po jednorazovom podaní dávok 44,3 až 354,4 mg a viacnásobnom podaní dávok 44,3 až 177,2 mg.

Hmotnosť

Na základe populačných analýz FK sa ukázalo, že hmotnosť významne ovplyvňuje klírens givinostatu. Účinok nie je lineárny, t. j. účinok je väčší pri nižších hmotnostiach a menší pri hmotnostiach 30 kg a viac. Preto sa odporúča dávkovanie podľa hmotnosti.

Charakteristiky v špecifických skupinách

Z populačných analýz FK vyplýva, že vek alebo súbežné podávanie kortikosteroidov nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku givinostatu.

Farmakokinetika givinostatu sa hodnotila u pediatrických pacientov s DMD mužského pohlavia vo veku od 6 rokov.

Porucha funkcie pečene

Givinostat sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pri podávaní a monitorovaní lieku u týchto pacientov je potrebné postupovať opatrne.

Poruchy funkcie obličiek

Givinostat sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Neočakáva sa však, že by porucha funkcie obličiek ovplyvnila expozíciu givinostatu, pretože vylučovanie obličkami nie je významnou cestou eliminácie givinostatu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách perorálnej toxicity po opakovanom podávaní sa u potkanov a opíc pri podávaní givinostatu pozoroval od dávky závislý pokles počtu bielych krviniek a s tým súvisiaca atrofia lymfatických orgánov (týmusu, lymfatických uzlín a sleziny), pokles počtu červených krviniek a trombocytov a pokles počtu buniek v kostnej dreni. Pozorovalo sa aj zvýšenie pečenevých enzýmov. U opíc bola dodatočne vyvolaná hyperplázia žľových ciest. Tieto toxicity boli vo všeobecnosti reverzibilné po vysadení lieku, ale vznikli pri nižších expozíciách givinostatu u zvierat, ako sa dosiahlo pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (MRHD).

Genotoxicita a karcinogenita

Givinostat bol pri vysokých dávkach *in vitro* v baktériách (Amesov test) pozitívny na mutácie typu frameshift, negatívny v bunkách cicavcov (TK+/- v bunkách myšieho lymfómu) a negatívny *in vivo* v transgénnych potkanoch BigBlue a v lokuse Pig-a.

Na záver možno konštatovať, že givinostat nepredstavuje relevantný genotoxický potenciál *in vivo*.

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií karcinogenity s givinostatom.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Givinostat spôsobil od dávky závislé zmenšenie veľkosti a hmotnosti mužských prídavných orgánov už od najnižšej dávky. Zvieratá so strednou a vysokou dávkou vykazovali predĺženie predkoitálneho intervalu a nižšie množstvo kopulačných zátok pravdepodobne v dôsledku narušenia tvorby ejakulátu. Parametre spermií a počet gravidných samíc však neboli ovplyvnené.

Nežiaduce účinky na matku sa pozorovali pri vysokých hladinách dávok v štúdiách embryofetálnej toxicity a v štúdiách toxicity pred narodením a po narodení. Účinky na graviditu, vývoj embrya a plodu a parametre vrhu sa považovali za sekundárne účinky toxicity pre matku. Účinky na embryofetálny vývoj a parametre vrhu sa však pozorovali už pri stredných hladinách dávok v štúdiu embryofetálneho vývoja potkanov a králikov, ako aj v skupine s nízkou dávkou v štúdiu pred/po pôrode. Nebol zistený žiadny nepriaznivý vplyv na správanie potomkov, neurologický rast, pohlavné dozrievanie a reprodukčné funkcie.

Celkovo sa účinky na reprodukčnú toxicitu pozorovali pri nižších expozíciách givinostatu u zvierat, ako sa dosiahlo pri MRHD, s výnimkou štúdie embryofetálneho vývoja u králikov s bezpečnostným rozpätím približne 10 oproti expozícii u ľudí pri MRHD.

Juvenilná toxicita

U potkanov sa pri vysokých dávkach pozorovali určité účinky na hematologické parametre a lymfatické orgány, ktoré boli úplne alebo čiastočne reverzibilné. Tieto účinky sa pozorovali pri nižších expozíciách givinostatu u zvierat, ako sa dosiahlo pri MRHD. Neboli pozorované žiadne účinky súvisiace s liečbou na rast zvierat, pohlavné dospievanie, reprodukčnú výkonnosť a neurobehaviorálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polysorbát 20 (E432)

glycerol (E422)

tragakantová guma (E413)

benzoát sodný (E211)

broskyňová aróma: prírodné aromatické látky, aromatické látky, propylénglykol (E1520)

krémová aróma: prírodné aromatické látky, aromatické látky, propylénglykol (E1520)

sodná soľ sacharínu (E954)

tekutý sorbitol (E420)

kyselina vínna (E334)

hydroxid sodný (E524)

čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení: 60 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jantárová polyetyléntereftalátová fľaša obsahujúca 140 ml perorálnej suspenzie, uzatvorená detským bezpečnostným uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou a adaptérom na injekčnú striekačku z polyetylénu s nízkou hustotou.

Každé balenie obsahuje jednu fľašu a jednu odmernú perorálnu striekačku s objemom 5 ml.

Striekačka s objemom 5 ml je odstupňovaná od 1 do 5 ml po 0,5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330
20126 Milano
Taliansko
Tel.: +39 02 64431
info@italfarmacogroup.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1930/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť givinostatu pri liečbe Duchennovej svalovej dystrofie u ambulantných pacientov vo veku 6 rokov a starších a pri súbežnej liečbe kortikosteroidmi má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného skúšania u ambulantných pacientov s Duchennovou svalovou dystrofiou podľa schváleného protokolu.	31. júl 2033
S cieľom potvrdiť dlhodobú účinnosť a bezpečnosť givinostatu pri liečbe Duchennovej svalovej dystrofie u ambulantných pacientov vo veku 6 rokov a starších a pri súbežnej liečbe kortikosteroidmi má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť konečné výsledky neintervenčného skúšania založeného na údajoch z pracovísk a/alebo registrov pacientov podľa schváleného protokolu.	Záverečná správa: december 2037

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Duvyzat 8,86 mg/ml perorálna suspenzia
givinostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 8,86 mg givinostatu (ako monohydrát hydrochloridu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: benzoát sodný (E211) a sorbitol (E420) Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia

Fľaša s objemom 140 ml s 5 ml odmernou dávkovacou striekačkou

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Perorálne použitie

Fľašou otáčajte hore a dole približne 40-krát aspoň 30 sekúnd, kým sa tekutina nezjednotí



Naskenujte si tu písomnú informáciu pre používateľa alebo navštívte stránku www.duvyzat.eu

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:
Po otvorení spotrebujte do 60 dní
Dátum prvého otvorenia:

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/25/1930/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Duvyzat

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

**ÚDAJE KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDNÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Duvyzat 8,86 mg/ml perorálna suspenzia
givinostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 8,86 mg givinostatu (ako monohydrát hydrochloridu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež: benzoát sodný (E211) a sorbitol (E420)
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia
140 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Pred použitím pretrepte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:
Po otvorení spotrebujte do 60 dní

9. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1930/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Duvyzat 8,86 mg/ml perorálna suspenzia givinostat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Duvyzat a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duvyzat
3. Ako užívať Duvyzat
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Duvyzat
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Duvyzat a na čo sa používa

Duvyzat obsahuje liečivo givinostat.

Používa sa na liečbu Duchennovej svalovej dystrofie (z ang. Duchenne muscular dystrophy, DMD) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí sú schopní chodiť a sú liečení steroidmi.

DMD je spôsobená mutáciami v géne DMD. Tieto zmeny v géne ohrozujú funkciu svalových buniek a vedú k postupnej degradácii svalov.

Blokovaním aktivity enzýmov HDAC vo svalových bunkách Duvyzat zabraňuje degradácii svalov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duvyzat

Neužívajte Duvyzat

- ak ste vy (alebo vaše dieťa) alergický na givinostat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Duvyzat, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Duvyzat znižuje počet krviniek v krvi, najmä počet krvných doštičiek zodpovedných za zrážanie krvi (stav známy ako trombocytopenia).

Váš lekár vám bude pred liečbou a pravidelne počas celej liečby Duvyzatom kontrolovať hladinu krvných doštičiek v krvi.

Ak trombocytopenia pretrváva, váš lekár vám môže znížiť dávku, aby sa zvýšil počet krvných doštičiek, alebo ukončiť liečbu Duvyzatom.

Ak spozorujete akékoľvek neočakávané krvácanie, informujte svojho lekára.

Duvyzat môže byť spojený so zvýšenou hladinou tukov (triacylglycerolov) vo vašej krvi. Pred začatím liečby liekom Duvyzat a pravidelne počas liečby vám lekár urobí krvné testy na kontrolu hladiny triacylglycerolov.

Dávka givínostatu sa môže znížiť v prípade pretrvávajúceho zvýšenia hladiny tukov (triacylglycerolov) v krvi.

Váš lekár môže liečbu ukončiť, ak sa hladina tukov v krvi (triacylglycerolov) nezníži napriek diétnym opatreniam a zníženiu dávky.

Počas užívania Duvyzatu sa u vás môže vyskytnúť hnačka a vracanie.

Váš lekár môže upraviť dávku Duvyzatu podľa závažnosti hnačky alebo ukončiť liečbu, ak sa hnačka a vracanie nezlepšujú.

Váš lekár môže zvážiť použitie liekov na liečbu vracania, hnačky a na zabránenie nadmernej strate tekutín.

Vysoké dávky Duvyzatu (5-krát vyššie ako odporúčaná dávka) môžu spôsobiť nepravidelný srdcový tep. Váš lekár zváži, či môžete užívať Duvyzat, ak máte zvýšené riziko abnormálneho srdcového rytmu, abnormálnych hladín minerálov vo vašom tele alebo súbežne užívate iné lieky.

Váš lekár vám môže pri začatí liečby Duvyzatom skontrolovať činnosť srdca, ak už máte problémy so srdcom alebo ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť nepravidelný srdcový tep.

Váš lekár môže zvážiť ukončenie liečby Duvyzatom, ak sa zistí, že váš srdcový tep je nepravidelný.

Ak sa objaví niektorý z vyššie uvedených stavov, obráťte sa na svojho lekára, ktorý môže vašu liečbu Duvyzatom ukončiť.

Iné lieky a Duvyzat

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Duvyzat môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvýšením množstva týchto liekov v krvi. Môže ísť o niektorý z nasledujúcich liekov:

- karbamazepín, fenytoín (liek používaný na liečbu epilepsie),
- amitriptylín (liek používaný na liečbu zlej nálady a depresie),
- digoxín (liek používaný na liečbu srdcového zlyhania a abnormálneho srdcového rytmu),
- metformín (liek na kontrolu cukrovky II. typu),
- amilorid (liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku),
- antagonisty histamínových receptorov typu 2 (liek používaný na liečbu dvanástnikových a žalúdočných vredov a bežného pálenia záhy).

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Duvyzatu s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú abnormálny srdcový tep.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak počas užívania Duvyzatu otehotníte, okamžite sa poraďte so svojím lekárom. Duvyzat sa nemá užívať počas tehotenstva alebo dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek môže spôsobiť závraty alebo únavu. Ak pociťujete závraty alebo únavu, neriadte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Duvyzat obsahuje sorbitol, benzoát sodný a sodík

Sorbitol:

Tento liek obsahuje 400 mg sorbitolu v každom ml.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) užijete alebo dostanete tento liek.

Benzoát sodný:

Tento liek obsahuje 4,4 mg benzoátu sodného v každom ml.

Benzoát sodný môže zhoršiť novorodeneckú žltacku (žltnutie kože a očí) (až do veku 4 týždňov).

Sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Duvyzat

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Duvyzat sa má užívať ústami pomocou striekačky. Má sa užívať dvakrát denne. Odporúčaná dávka Duvyzatu závisí od vašej telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 – Odporúčaná dávka

Telesná hmotnosť (kg)	Objem perorálnej suspenzie Duvyzat, ktorý sa má užívať dvakrát denne
≥ 15 a < 20	2,5 ml
≥ 20 a < 40	3,5 ml
≥ 40 a < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Ak je vaša predpísaná jednotlivá dávka väčšia ako 5 ml, môžete použiť tú istú perorálnu striekačku viac ako jedenkrát.

Ak sa objavia nasledujúce príznaky, váš lekár vám môže znížiť dávku (pozri tabuľku 2) (pozri časť Upozornenia a opatrenia):

- znížený počet krvných doštičiek;
- stredne závažná alebo závažná hnačka (viac ako 4 stolice za deň);
- zvýšená hladina tukov v krvi.

Tabuľka 2 – Prvé zníženie dávky

Telesná hmotnosť (kg)	Objem perorálnej suspenzie Duvyzatu, ktorý sa má užívať dvakrát denne
≥ 15 a < 20	2,0 ml
≥ 20 a < 40	2,5 ml
≥ 40 a < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Ak sa uvedené abnormality nezlepšia, váš lekár vám môže dávku ďalej znížiť (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 – Druhé zníženie dávky

Telesná hmotnosť (kg)	Objem perorálnej suspenzie Duvyzatu, ktorý sa má užívať dvakrát denne
≥ 15 a < 20	1,5 ml
≥ 20 a < 40	2,0 ml
≥ 40 a < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Ak tieto abnormality stále pretrvávajú, alebo ak sa u vás vyskytne nepravidelný srdcový tep, váš lekár môže zvážiť ukončenie liečby Duvyzatom.

Spôsob podávania

Duvyzat je určený na perorálne použitie.

Perorálna suspenzia sa musí pretrepávať ručne približne 40-krát najmenej 30 sekúnd neustálym otáčaním fľaše hore a dole, kým sa perorálna suspenzia dobre nepremieša a nevyzerá rovnako v celom objeme.

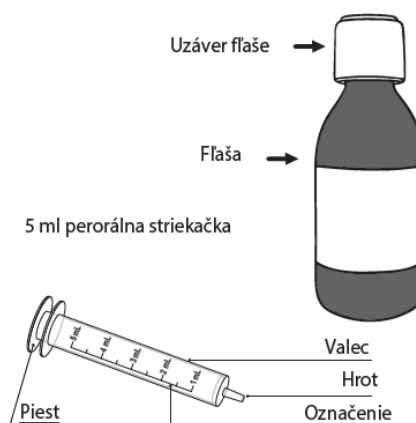
Suspenzia sa dávkuje pomocou odmernej perorálnej striekačky.

Dôležité informácie o dávkovaní Duvyzatu:

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika, aby vám ukázal, ako odmerať predpísanú dávku.

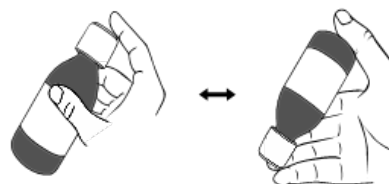
- Užívajte Duvyzat tak, ako vám predpísal lekár (pozri tabuľky 1, 2, 3);
- Odporúčaná dávka Duvyzatu sa užíva ústami 2-krát denne;
- Užívajte Duvyzat v nezmenenom stave (nerieďte ho vodou ani inými tekutinami);
- Duvyzat užívajte s jedlom, aby ste znížili horkú chuť givinostatu;
- Vždy užívajte Duvyzat pomocou priloženej perorálnej striekačky (5 ml).

Len pri prvom použití fľaše: Vyberte fľašu Duvyzatu a 5 ml perorálnu striekačku z kartónovej škatule (pozri obrázok A).



Obrázok A

1. krok. Uistite sa, že je fľaša správne uzavretá, a **najmenej 30 sekúnd ňou** otáčajte nahor a nadol približne 40-krát (pozri obrázok B). Prestaňte, keď je Duvyzat perorálna suspenzia dobre premiešaná a vyzerá v celom objeme rovnako.



Obrázok B

2. krok Otvorte fľašu stlačením uzáveru fľaše a jeho otočením doľava (proti smeru hodinových ručičiek) (pozri obrázok C). Uzáver fľaše nevyhadzujte.

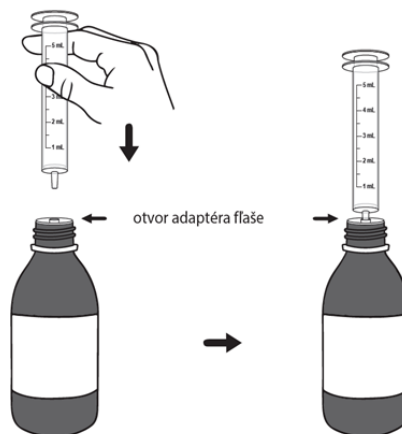


Obrázok C

3. krok.

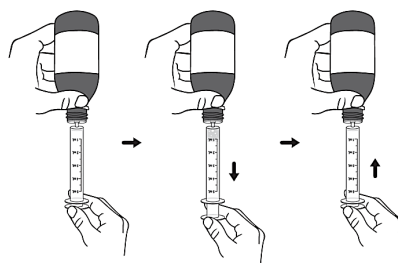
Len pri prvom použití fľaše: Vezmite priloženú perorálnu striekačku a pevne zasunúť hrot perorálnej striekačky do otvoru adaptéra fľaše (pozri obrázok D).

Všetky ďalšie použitia: Vezmite priloženú perorálnu striekačku, zatlačte piest úplne nadol (aby ste odstránili vzduch) a pevne zasunúť hrot perorálnej striekačky do otvoru adaptéra fľaše (pozri obrázok D).



Obrázok D

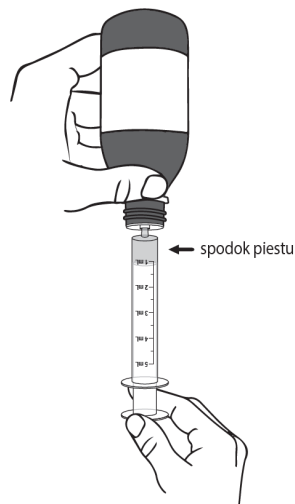
4. krok Držiac perorálnu striekačku pevne zasunutú, otočte fľašu hore dnom. Pomaly potiahnite piest nadol, aby ste natiahli malé množstvo suspenzie. Potom zatlačte piest až na doraz, aby ste odstránili všetky vzduchové bubliny (pozri obrázok E).



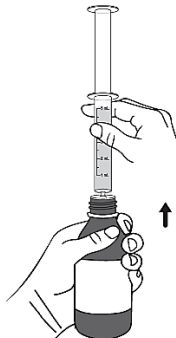
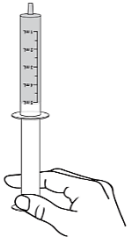
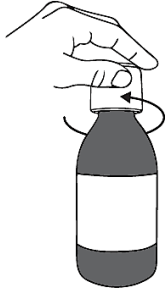
Obrázok E

5. krok Pomaly ťahajte piest nadol, kým sa jeho spodná časť nevyrovná s označením na perorálnej striekačke pre predpísanú dávku Duvyzatu (pozri obrázok F).

Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 5 ml, budete musieť použiť tú istú perorálnu striekačku viackrát.



Obrázok F

6. krok Pri zachovaní piestu v rovnakej polohe otočte fľašu do zvislej polohy a opatrne ju položte na rovný povrch. Perorálnu striekačku vyberte jemným pootočením alebo vytiahnutím z otvoru adaptéra na fľaši. Nedržte perorálnu striekačku za piest, pretože piest môže vypadnúť (pozri obrázok G). Duzyzat užite alebo podajte ihneď po natiahnutí do perorálnej striekačky. Naplnenú perorálnu injekčnú striekačku neuchovávajúte.	 Obrázok G
7. krok Skontrolujte, či sa do perorálnej striekačky natiahol predpísaný objem (ml) Duzyzatu (pozri obrázok H). Na obrázku H je znázornený príklad 5 ml dávky. Vaša dávka môže mať iný objem.	 Obrázok H
8. krok Dieťa alebo dospelý má pri užívaní dávky Duzyzatu sedieť vzpriamene. Priložte hrot perorálnej striekačky k vnútornej strane líca. Pomaly tlačte piest až úplne nadol, kým v perorálnej striekačke nezostane žiaden liek. Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 5 ml, zopakujte kroky 3 až 8, aby ste podali zvyšnú časť dávky.	
9. krok Po použití nasad'te uzáver fľaše a otočením uzáveru fľaše doprava (v smere hodinových ručičiek) fľašu uzavrite (pozri obrázok I).	 Obrázok I
10. krok Perorálnu striekačku umyte vodou a nechajte vyschnúť. Perorálnu striekačku uchovávajúte na čistom a suchom mieste.	

Ak užijete viac Duzyzatu, ako máte

Ak užijete viac ako predpísanú dávku Duzyzatu, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocnicu.

Váš lekár rozhodne, aká starostlivosť sa má poskytnúť. To môže zahŕňať aj kontrolu činnosti vášho srdca.

Ak zabudnete užiť Duvyzat

Je dôležité užívať správnu dávku.

Ak zabudnete užiť dávku, užite ďalšiu dávku, keď je to potrebné.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Duvyzat

Neprestaňte užívať Duvyzat bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Po užití Duvyzatu môžete mať jeden alebo viacero z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť brucha
- zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytopenia)
- hnačka
- zvýšené hladiny tukov v krvi (hypertriacylglycerolémia)
- horúčka (pyrexia)
- vracanie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- úzkosť
- zápcha
- znížená chuť do jedla
- závrat
- začervenanie kože (erytém)
- únava (vyčerpanosť)
- hnačka a vracanie (gastroenteritída)
- nahromadenie krvi pod kožou (hematóm)
- zvýšené hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v krvi
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť svalov (myalgia)
- svalová slabosť
- vyrážka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Duvyzat

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po otvorení spotrebujte do 60 dní.

Zlikvidujte všetku nepoužitú perorálnu suspenziu Duvyzat, ktorá zostala po 60 dňoch od prvého otvorenia obalu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Duvyzat obsahuje

Liečivo je givinostat.

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 8,86 mg givinostatu (ako monohydrát hydrochloridu).

Ďalšie zložky sú: polysorbát 20 (E432), glycerol (E422), tragakantová guma (E413), benzoát sodný (E211), broskyňová aróma (prírodné aromatické látky, aromatické látky, propylénglykol E1520), smotanová príchuť (prírodné aromatické látky, aromatické látky, propylénglykol E1520), sodná soľ sacharínu (E954), tekutý sorbitol (E420), kyselina vínna (E334), hydroxid sodný (E524), čistená voda.

Ako vyzerá Duvyzat a obsah balenia

Duvyzat je biela až takmer biela alebo slabo ružová perorálna suspenzia.

Balenie obsahuje jednu fľašu s objemom 140 ml.

Fľaša je balená s jednou 5 ml odmernou perorálnou striekačkou. Perorálna striekačka je odstupňovaná od 1 do 5 ml po 0,5 ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Taliansko

Výrobca

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Španielsko

alebo

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Taliansko

Naskenujte kód pomocou mobilného zariadenia a získajte písomnú informáciu pre používateľa v rôznych jazykoch.



Prípadne navštívte adresu URL <https://www.duvyzat.eu>

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.

- **Podobnosť**

Výbor CHMP zastáva názor, že Duvyzat nie je podobný povoleným liekom na ojedinelé ochorenia v zmysle článku 3 nariadenia Komisie (ES) č. 847/2000, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.