

PRILOGA 1

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Duvyzat 8,86 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 8,86 mg givinostata (v obliki hidroklorida monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml vsebuje 4,4 mg natrijevega benzoata (E211).

En ml vsebuje 400 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Bela do umazano bela ali rahlo rožnata, homogena suspenzija po mešanju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Duvyzat je indicirano za zdravljenje Duchennove mišične distrofije (DMD) pri pokretnih bolnikih, starih 6 let in več, ob sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z givinostatom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem Duchennove mišične distrofije.

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z givinostatom je treba pridobiti in oceniti izhodiščno število trombocitov in trigliceridov. Givinostata se ne sme začeti uporabljati pri bolnikih s številom trombocitov, manjšim od $150 \times 10^9/l$. Število trombocitov in trigliceridov je treba med zdravljenjem spremljati v skladu s priporočili, da se ugotovi, ali so potrebne spremembe odmerka (glejte poglavje 4.4 in navodila za prilagoditev odmerka spodaj).

Poleg tega je treba pri bolnikih z osnovno boleznijo srca ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT, ob začetku zdravljenja z givinostatom, med sočasno uporabo in kot je klinično indicirano, opraviti EKG (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni odmerek givinostata je odvisen od telesne mase in ga je treba jemati peroralno dvakrat na dan (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 – Priporočeno odmerjanje

Telesna masa ^(a)	Odmerjanje	Volumen peroralne suspenzije
15 kg do manj kot 20 kg	22,2 mg dvakrat na dan	2,5 ml dvakrat na dan
20 kg do manj kot 40 kg	31 mg dvakrat na dan	3,5 ml dvakrat na dan
40 kg do manj kot 60 kg	44,3 mg dvakrat na dan	5 ml dvakrat na dan
60 kg ali več	53,2 mg dvakrat na dan	6 ml dvakrat na dan

^(a) Na podlagi dejanske telesne mase

Odločitev o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, ki ne morejo hoditi, mora zdravnik sprejeti po lastni presoji na podlagi splošne ocene koristi in tveganja.

Prilagoditev odmerka zaradi trombocitopenije, driske ali hipertrigliceridemije

Zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 2) je potrebno pri bolnikih s:

- številom trombocitov $< 150 \times 10^9/l$, potrjeno z dvema meritvama v enotedenskem intervalu, ali
- zmerno ali hudo drisko (več kot 4 odvajanja na dan), ali
- vrednostjo trigliceridov na tešče $> 300 \text{ mg/dl}$, potrjeno z dvema meritvama v enotedenskem intervalu.

Glede na resnost teh neželenih učinkov je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja pred spremembo odmerka.

Preglednica 2 – Spremembe odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Telesna masa ^(a)	Prva sprememba odmerjanja ^(b)		Druga sprememba odmerjanja ^(c)	
	Odmerjanje	Volumen peroralne suspenzije	Odmerjanje	Volumen peroralne suspenzije
15 kg do manj kot 20 kg	17,7 mg dvakrat na dan	2 ml dvakrat na dan	13,3 mg dvakrat na dan	1,5 ml dvakrat na dan
20 kg do manj kot 40 kg	22,2 mg dvakrat na dan	2,5 ml dvakrat na dan	17,7 mg dvakrat na dan	2 ml dvakrat na dan
40 kg do manj kot 60 kg	31 mg dvakrat na dan	3,5 ml dvakrat na dan	26,6 mg dvakrat na dan	3 ml dvakrat na dan
60 kg ali več	39,9 mg dvakrat na dan	4,5 ml dvakrat na dan	35,4 mg dvakrat na dan	4 ml dvakrat na dan

^(a) Na podlagi dejanske telesne mase

^(b) Če neželeni učinki ne izzvenijo po prvi spremembi odmerjanja, nadaljujte z drugo spremembo odmerjanja.

^(c) Če neželeni učinki ne izzvenijo po drugi spremembi odmerjanja, je treba zdravilo Duvyzat ukiniti.

Bolniki ne smejo vzeti dvojnega ali dodatnega odmerka, če so odmerek izpustili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Duvyzat pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo je treba suspenzijo stresati vsaj 30 sekund z obračanjem plastenke za 180° približno 40-krat in vizualno preveriti homogenost suspenzije.

Zaradi nepravilnega stresanja lahko pride do prevelikega ali premajhnega odmerjanja.

Zdravilo Duvyzat je treba jemati takšno, kot je (tj. ne sme se redčiti z vodo ali drugimi tekočinami).

Suspenzijo je treba dajati s priloženo graduirano brizgo za peroralno dajanje, s katero se odmeri ustrezen volumen suspenzije, ki ustreza predpisanemu odmerku za bolnika.

Zdravilo Duvyzat je treba jemati skupaj s hrano, da se ublaži grenak okus givinostata.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološki učinki

Givinostat je povezan s trombocitopenijo, povezano z odmerkom, in drugimi znaki mielosupresije, vključno z zmanjšano vrednostjo hemoglobina in nevtropenijo.

Učinek je najbolj izrazit pri številu trombocitov (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z givinostatom je treba opraviti popolno krvno sliko. Število trombocitov je treba med zdravljenjem z givinostatom skrbno spremljati, tj. vsaka dva tedna prva dva meseca zdravljenja, 3. mesec in nato vsake tri mesece.

V primeru vztrajne trombocitopenije je treba odmerek givinostata prilagoditi. Zdravljenje je treba prekiniti, če nepravilnosti še vedno vztrajajo (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih je bil odmerek povečan zaradi povečanja telesne mase, je treba v prvih dveh mesecih po povečanju odmerka skrbno spremljati število trombocitov vsaka dva tedna.

Povečana vrednost trigliceridov

Givinostat je povezan s povečanjem serumskih trigliceridov.

Pred začetkom zdravljenja z givinostatom je treba izmeriti raven trigliceridov.

Trigliceride je treba spremljati vsaj v tretjem mesecu zdravljenja, šestem mesecu in nato vsakih 6 mesecev.

Pri bolnikih z DMD, pri katerih se raven trigliceridov na tešče vztrajno povečuje (> 300 mg/dl), je treba odmerek givinostata prilagoditi, kot je navedeno v poglavju 4.2.

Zdravljenje z givinostatom je treba prekiniti, če vrednosti trigliceridov kljub ustreznemu prehranskemu ukrepanju in prilagoditvi odmerka ostanejo povišani (glejte poglavje 4.2).

Prebavne motnje

Driska in bruhanje sta bila zelo pogosta neželena učinka zdravila v kliničnih preskušanjih givinostata pri bolnikih z DMD (glejte poglavje 4.8).

Driska in bruhanje se običajno pojavita v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja z givinostatom.

Med zdravljenjem z givinostatom se lahko razmisli o uporabi antiemetikov ali antidiaroikov.

Tekočino in elektrolite je treba po potrebi nadomeščati, da se prepreči dehidracija.

V primeru zmerne ali hude driske (več kot 4 odvajanja na dan) je treba odmerek givinostata prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje je treba prekiniti, če nepravilnosti še vedno vztrajajo (glejte poglavje 4.2).

Podaljšanje intervala QT

Givinostat lahko povzroči podaljšanje intervala QTc pri odmerkih, ki so 5-krat večji od priporočenega odmerka.

Givinostat je treba previdno uporabljati pri bolnikih s povečanim tveganjem za ventrikularne aritmije (vključno s torsades de pointes), bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, koronarno boleznijo, motnjami elektrolitov ali sočasno uporabo drugih zdravil, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT. Pri teh bolnikih je treba ob začetku zdravljenja z zdravilom Duvyzat, med sočasno uporabo in kot je klinično indicirano opraviti EKG.

Pri bolnikih s hipokaliemijo jo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z givinostatom in jo spremljati v primeru dehidracije zaradi diareje.

Zdravilo Duvyzat je treba prekiniti, če je interval QTc > 500 ms ali če je sprememba glede na izhodiščno vrednost > 60 ms.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo (HFI) ne smejo vzeti tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 400 mg sorbitola v vsakem ml, kar je enako 40 mg/kg.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

To zdravilo vsebuje 4,4 mg natrijevega benzoata v vsakem ml, kar je enako 0,44 mg/kg.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri predpisovanju zdravila Duvyzat je potrebna previdnost, če ga uporabljamo sočasno z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT z znanim ali možnim tveganjem za torsades de pointes, npr. anestetiki (npr. sevofluran, propofol), antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol), antiemetiki (ondansetron), antibiotiki (azitromicin, klaritromicin, ciprofloksacin), antimikotiki (flukonazol), antipsihotiki (aripiprazol, risperidon) in antihistaminiki (npr. famotidin). Ta seznam je okviren in ni izčrpen.

Učinek sočasne uporabe zdravila Duvyzat z antitrombotičnimi zdravili na število trombocitov ni znan.

Zdravilo Duvyzat je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da povečujejo vrednosti trigliceridov, saj se lahko poveča tveganje za hipertrigliceridemijo.

Učinek givinostata na farmakokinetiko drugih zdravil

Šibko zaviranje CYP3A4, predvsem v črevesju, se je pokazalo v študiji o medsebojnem delovanju zdravil (DDI – Drug-Drug Interaction) pri ljudeh. Pri sočasni uporabi givinostata z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje, je potrebna previdnost.

Ni mogoče izključiti možnosti zaviranja črevesnega prenašalca proteina P-gp. Zdravila, za katera je znano, da so substrat prenašalca P-gp in imajo ozko terapevtsko območje, je treba z givinostatom uporabljati previdno.

Pri meritvah kreatinina so *in vitro* in v kliničnih preskušanjih z givinostatom ugotovili šibko zaviranje ledvičnega privzemnega prenašalca OCT2. Zdravila, za katera je znano, da so substrat transporterja OCT2 in imajo ozko terapevtsko območje, je treba z givinostatom uporabljati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi givinostata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep je priporočljivo, da se izogibamo uporabi givinostata med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se givinostat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Givinostata se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu givinostata na plodnost pri ljudeh. Givinostat je škodljivo vplival na akcesorne žleze pri samcih podgan, vendar to ni vplivalo na plodnost živali (glejte poglavje 5.3). Pomen za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Givinostat ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Po dajanju givinostata se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Duvyzat temelji na 18-mesečni dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze pri 179 pokretnih bolnikih z DMD, starih 6 let ali več, ki so se sočasno zdravili s steroidi, od katerih jih je 118 prejelo givinostat do 62 mg dvakrat na dan, 61 pa placebo (študija EPIDYS).

Najpogostejši dogodki, ki so se pojavili v s placebom nadzorovani študiji (na podlagi združenih izrazov, kjer je to primerno), so bili driska (38,1 %), bolečine v trebuhu (33,9 %), trombocitopenija (32,2 %), bruhanje (28,8 %) in hipertrigliceridemija (22,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih glede na MedDRA in pogostnost (glejte preglednico 3). Preglednica vsebuje neželene učinke, o katerih so v študiji EPIDYS poročali pri bolnikih, zdravljenih z givinostatom, s pogostnostjo večjo kot 2 % v primerjavi z bolniki zdravljenimi s placebom.

Skupine pogostnosti so opredeljene v z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3 – Neželeni učinki, o katerih so v s placebom nadzorovani študiji EPIDYS poročali pri bolnikih, zdravljenih z givinostatom, s pogostnostjo večjo kot 2 % v primerjavi z bolniki zdravljenimi s placebom

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni		gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija ^(a)	
Bolezni prebavil	hipertrigliceridemija ^(b)	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje		tesnoba
Bolezni živčevja		omotica
Žilne bolezni		hematom
Bolezni prebavil	driska ^(c) , bruhanje, bolečine v trebuhu ^(d)	konstipacija
Bolezni kože in podkožja		eritem, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija, artralgiya, mišična oslabeledost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	utrujenost
Preiskave		povečanje ščitnico stimulirajočega hormona v krvi ^(e)

^(a) trombocitopenija vključuje zmanjšano število trombocitov in trombocitopenijo;

^(b) hipertrigliceridemija vključuje hipertrigliceridemijo in povečane trigliceride v krvi;

^(c) driska vključuje drisko in mehko blato;

^(d) bolečine v trebuhu vključujejo bolečine v trebuhu in bolečine v zgornjem delu trebuha;

^(e) Povečana koncentracija ščitnico stimulirajočega hormona v krvi vključuje nenormalno delovanje ščitnice in povečano koncentracijo ščitnico stimulirajočega hormona v krvi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološke spremembe

Givinostat dokazano zmanjšuje število trombocitov, pri čemer je bilo največje zmanjšanje opaženo po približno 88 dneh, število trombocitov pa je ostalo nizko ves čas zdravljenja. S trombocitopenijo povezanih resnih krvavitev ni bilo. Po zmanjšanju odmerka givinostata se trombociti vrnejo na normalne vrednosti v približno 3-4 tednih.

Trombocitopenija se je pojavila pri 32,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat, in pri nobenem bolniku, ki je prejemal placebo. Od teh reakcij jih je bilo 86,8 % poročenih kot blage, 13,2 % pa kot zmerne.

Zaradi nizkega števila trombocitov so pri 28 % bolnikov zmanjšali odmerek givinostata. Bolniki z izhodišnim številom trombocitov pod spodnjo mejo normale so bili iz študij izključeni.

Pri bolnikih, zdravljenih z givinostatom, so v primerjavi s placebom opazili tudi znižanje hemoglobina in zmanjšanje nevtrofilcev.

Spremenjene vrednosti trigliceridov

Dokazano je bilo, da givinostat zvišuje raven trigliceridov, največje zvišanje pa je bilo opaženo po približno 221 dneh. Po prekinitvi odmerjanja givinostata se raven trigliceridov vrne na izhodiščne vrednosti v približno 90 dneh.

Zaradi visokih vrednosti trigliceridov (tj. vrednosti > 300 mg/dl) je bilo zdravljenje prekinjeno pri 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat, pri 8 % bolnikov pa je bila potrebna sprememba odmerjanja.

Hipertrigliceridemija se je pojavila pri 22,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat. Od teh dogodkov je bilo 70,4 % poročenih kot blagih, 25,9 % kot zmernih in v enem primeru (3,7 %) kot hudih.

Prebavne motnje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z givinostatom, so se pojavile prebavne motnje, vključno z drisko, bruhanjem in bolečinami v trebuhu.

O driski je poročalo 38 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat (poročali so o 1 hudem primeru), v primerjavi z 18 % bolnikov, ki je prejemale placebo. Driska se običajno pojavi v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja z zdravilom Duvyzat.

Bruhanje se je pojavilo pri 29 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat (poročali so o 2 hudih primerih), v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejemale placebo. Bruhanje se je običajno pojavilo v prvih 2 mesecih zdravljenja.

Bolečina v trebuhu se je pojavila pri 34 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat, v primerjavi s 23 % bolnikov, ki so prejemale placebo. En primer bolečine v trebuhu je bil resen.

Opis drugih laboratorijskih nepravilnosti

Neželene reakcije hipotiroidizma in/ali povečanja ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) so se pojavile pri 5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Duvyzat, v primerjavi z 2 % bolnikov, ki so prejemale placebo.

Poleg tega so bili med dolgotrajnim zdravljenjem opaženi primeri hipotiroidizma (pogosti).

Ravni ščitnico stimulirajočega hormona v krvi so bile na splošno znotraj 2-kratnika zgornje meje normale, pri čemer ščitnični hormoni niso bili spremenjeni ali so bili manjši.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zagotoviti podporno zdravstveno oskrbo, vključno s spremljanjem srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema, oznaka ATC: M09AX14

Mehanizem delovanja

Givinostat je zaviralec histonske deacetilaze (HDAC) razreda I in II, ki uravnava nenadzorovano aktivnost HDAC v distrofičnih mišicah, kar prispeva k patologiji Duchennove mišične distrofije (DMD).

Dokazano je, da zaviranje HDAC z givinostatom zmanjšuje poškodbe mišičnih vlaken, kronično mišično vnetje, fibrozo, odlaganje maščob in spodbuja biogenezo mitohondrijev in mišično regeneracijo.

Mehanizem delovanja givinostata je neodvisen od osnovne mutacije gena za distrofin, ki povzroča bolezen.

Delež mišične maščobe, ocenjen z MR spektroskopijo

V študiji EPIDYS so odstotek maščobne frakcije v mišicah vastus lateralis (VLM) stegna merili z magnetnoresonančno spektroskopijo. Po 18 mesecih je bilo pri bolnikih z izhodišnim deležem maščobe v VLM v razponu od $> 5\%$ do $\leq 30\%$ povprečno povečanje maščobnega deleža v VML po metodi najmanjših kvadratov 7,63 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Duvyzat, v primerjavi z 10,56 % povečanjem pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Duvyzat pri bolnikih z DMD so ocenili v študiji EPIDYS. EPIDYS je bila 18-mesečna randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija 3. faze z razmerjem 2:1, v kateri je sodelovalo 179 pokretnih bolnikov z DMD, starih 6 let ali več. Givinostat ali placebo so dajali poleg stabilnega odmerka kortikosteroidov ves čas študije. Bolniki so bili vključeni v 2 skupini:

- Skupina A (120 bolnikov): preiskovanci z izhodiščno vrednostjo VL MFF v razponu $> 5\%$ in $\leq 30\%$, kot je bilo ocenjeno z MRS.
- Skupina B (59 bolnikov): preiskovanci z izhodiščno vrednostjo VL MFF zunaj zgoraj navedenega razpona (druga merila so bila enaka).

Uporabljena je bila shema zdravljenja z odmerki glede na telesno maso. Začetni odmerek je bil sprva 17,7–62 mg givinostata peroralno dvakrat na dan, nato pa je bil zmanjšan na 11,8–41,4 mg dvakrat na dan. Protokol je bil nato spremenjen tako, da je bil začetni odmerek za nove udeležence zmanjšan na 11,8–41,4 mg dvakrat na dan, kar je omogočilo nadaljnje zmanjšanje odmerka na 9,4–33,1 mg dvakrat na dan.

Primarna končna točka v skupini A (vnaprej določena populacija za primarno analizo) je bila sprememba časa, potrebnega za prehod štirih stopnic (4SC - 4 stairs climb) v 18 mesecih.

Primarna končna točka je bila dosežena, givinostat je na podlagi vnaprej določene analize v logaritemski skali pomembno ($p = 0,035$) zmanjšal upad 4SC v primerjavi s placebom (preglednica 4). Pri analizi rezultatov v nelogaritemski skali se je povprečni 4SC povečal za 1,25 sekunde v skupini z givinostatom v primerjavi s 3,03 sekunde v skupini s placebom (glejte preglednico 4). Zato je bil učinek zdravljenja (sprememba glede na izhodiščno vrednost, givinostat minus placebo) -1,78 sekunde ($p = 0,037$).

Preglednica 4 – EPIDYS študija: Čas (v sekundah) do 4SC, sprememba od izhodiščne vrednosti do 18 mesecev (skupina A)

Čas do 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analiza v logaritemski skali*		
Povprečje GLS (logaritemska lestvica SE) (95-% IZ)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Povprečno razmerje GLS (givinostat/placebo) (logaritemska lestvica SE) (95-% IZ) vrednost p	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Analiza v nelogaritemski skali		
povprečje LS (95-% IZ):	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Razlika v srednjih vrednostih LS (givinostat-placebo) (95-% IZ) vrednost p	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

* Ker podatki niso bili normalno porazdeljeni, je bila izvedena analiza v logaritemski skali.

§ Givinostat ali placebo so dajali poleg stabilnega odmerka kortikosteroidov ves čas študije.

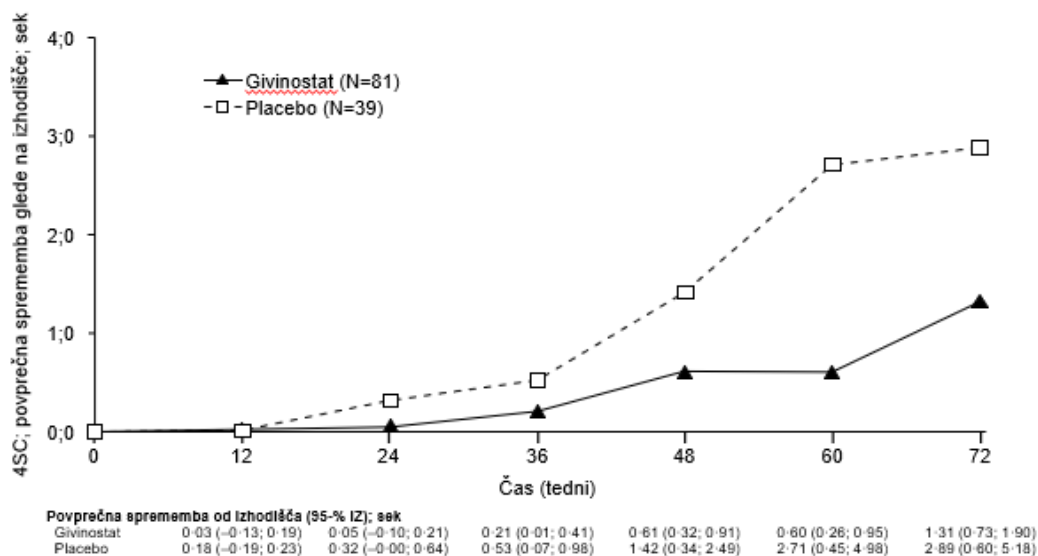
Opomba: Srednje vrednosti najmanjših kvadratov (LS - least square), IZ in vrednosti p so pridobljene iz modela analize kovariance (ANCOVA) za spremembo 4SC od izhodiščne vrednosti v 18. mesecu.

Srednjo vrednost GLS glede na izhodiščno vrednost je treba razlagati kot spremembo stopnje (EOS/izhodiščna vrednost).

Slika 1 opisuje opazovani povprečni čas do 4SC v 72 tednih zdravljenja v obeh skupinah.

Slika 1 - Študija 48:

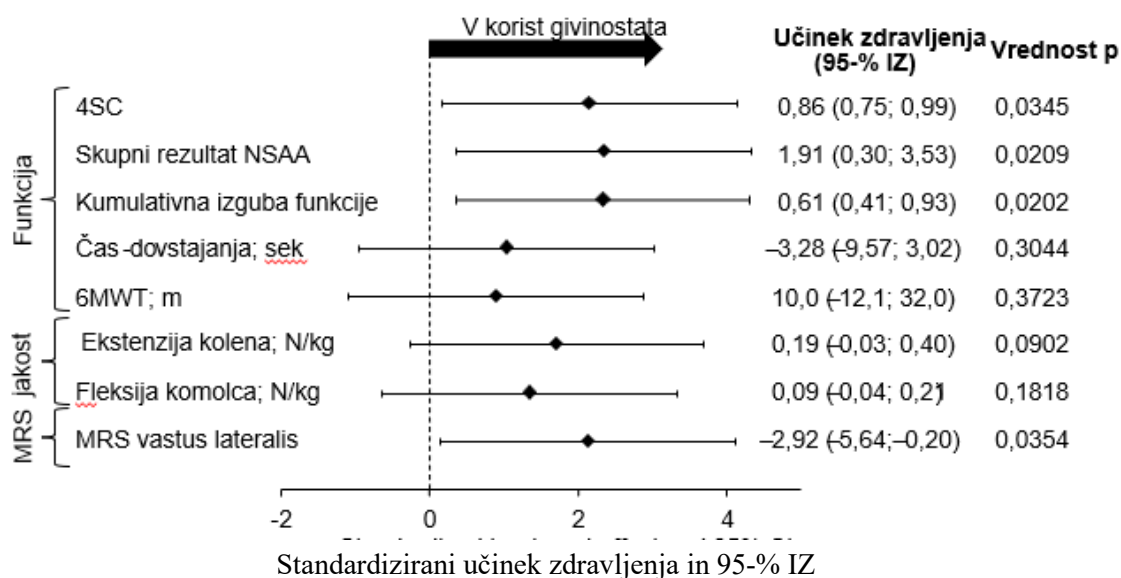
Opazovana povprečna sprememba v sekundah do 4SC glede na zdravljenje skozi čas (skupina A)



*Givinostat ali placebo so dajali poleg stabilnega odmerka kortikosteroidov ves čas študije.

Ključne sekundarne končne točke učinkovitosti v skupini A so bile spremembe od izhodiščne vrednosti do 18 mesecev v telesni funkciji, ocenjene z metodo North Star Ambulatory Assessment (NSAA), čas za dvig s tal (TTR - time to rise); razdalja, prehojena v 6 minutah (6MWT); mišična moč, ocenjena z iztegom kolena in upogibom komolca, izmerjena z ročno miometrijo (HHM - hand-held myometry); in delež maščobe v mišicah vastus lateralis, ocenjen s tehniko magnetne resonančne spektroskopije (MRS). Na splošno rezultati ključnih sekundarnih končnih točk, ki so ocenjevale delovanje, moč in morfologijo mišic, na podlagi vnaprej določene Hochbergove analize niso dosegli formalne statistične pomembnosti, vendar so bili vsi rezultati v prid givinostatu (slika 2).

Slika 2 – Študija EPIDYS: Primarne in ključne sekundarne končne točke učinkovitosti givinostata v primerjavi s placebo (skupina A)[§]



[§] Givinostat ali placebo so dajali poleg stabilnega odmerka kortikosteroidov ves čas študije.

Dolgoročna varnost, prenašanje in učinkovitost givinostata se ocenjujejo v tekoči prospektivni odprti dolgoročni podaljšani študiji (OLE), imenovani STUDY 51. V študijo STUDY 51 so bili vključeni bolniki, ki so zaključili 2. fazo preskušanja givinostata (STUDY 43), in bolniki, ki so zaključili 3. fazo preskušanja givinostata (EPIDYS). Poleg tega je bilo v kohorto OLE vključenih tudi 30 bolnikov, predhodno nezdravljenih z givinostatom. Skupaj je bilo vključenih 207 bolnikov moškega spola, ki prejemajo givinostat z režimom odmerjanja glede na telesno maso, ki se giblje od 9,4 mg dvakrat na dan do 62 mg dvakrat na dan. Vsi bolniki so pred vključitvijo v raziskavo prejeli stabilen odmerek kortikosteroidov in so z zdravljenjem s kortikosteroidi nadaljevali ves čas študije.

Korist/tveganje givinostata brez sočasnega zdravljenja s kortikosteroidi pri bolnikih z DMD ni bilo določeno.

Korist/tveganje givinostata pri bolnikih, ki ne morejo hoditi, ni bila določena.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Duvyzat za eno ali več podskupin pediatrične populacije za DMD.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Givinostat se po peroralni uporabi hitro absorbira. Srednje plazemske koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerkom, največje plazemske koncentracije pa se dosežejo približno 2-3 ure po dajanju. Standardni obrok z visoko vsebnostjo maščob je povzročil določeno povečanje izpostavljenosti (približno 30-% povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v času [AUC] in približno 20-% povečanje največje plazemske koncentracije [C_{max}]) in zakasnitev časa do največje koncentracije (T_{max}) od 2 do 3 ure. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 5 do 7 dneh po odmerjanju enkrat na dan in dvakrat na dan. Po dajanju dvakrat na dan so opazili zmerno akumulacijo, manj kot 2-kratno.

Fiziološko utemeljena farmakokinetična analiza, ki je vključevala podatke o zdravih prostovoljcih, je predvidela peroralno biološko uporabnost pri ljudeh ≥ 50 % po enkratnem peroralnem dajanju v razponu odmerkov od 44,3 do 177,2 mg.

Porazdelitev

Givinostat je v približno 96 % vezan na beljakovine človeške plazme in se nekoliko porazdeli v rdeče krvničke (razmerje med krvjo in plazmo = 1,3).

Biotransformacija

Študije *in vitro* s človeškimi encimskimi pripravki skupaj z živalsko presnovo *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da se givinostat obsežno presnavlja in tvori več presnovkov. CYP450 in UGT ne sodelujeta pri glavnih presnovnih reakcijah. Encimi, ki tvorijo primarne presnovke, so bili le delno identificirani. Pri ljudeh in živalskih vrstah so bili opisani štirje glavni presnovki, ki so neaktivni, čeprav se količinsko razlikujejo.

Izločanje

V plazmi ima givinostat dvofazni eliminacijski profil s povprečno navidezno končno fazo izločanja (razpolovna doba) približno 6 ur. Izločanje givinostata je verjetno odvisno od presnove, ki ji sledi ledvično in žolčno izločanje. Izločanje givinostata in glavnih presnovkov z urinom pri ljudeh so ocenili pri zdravih prostovoljcih po enkratnem in ponavljajočih se odmerkih givinostata. Odstotek nespremenjenega givinostata, izločenega z urinom, je bil zelo nizek tako po enkratnem kot po večkratnem dajanju dvakrat na dan (< 3 % odmerka).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika givinostata je linearna, saj je AUC_{∞} , dobljena po enkratni uporabi, primerljiva z AUC_{∞} , dobljeno po večkratni uporabi enkrat na dan, pri čemer je možna minimalna vidna akumulacija zdravilne učinkovine skozi čas (ugotovljeno razmerje akumulacije 1,0 - 1,7).

Linearnost je bila testirana po enkratnem dajanju odmerkov od 44,3 do 354,4 mg in večkratnem dajanju odmerkov od 44,3 do 177,2 mg.

Telesna masa

Na podlagi populacijskih FK analiz je telesna masa pomembno vplivala na očistek givinostata. Učinek ni linearen, tj. učinek je večji pri manjši telesni masi in manjši pri telesni masi 30 kg in več. Zato se priporoča odmerjanje glede na telesno maso.

Značilnosti pri specifičnih skupinah bolnikov

Populacijske FK analize kažejo, da starost ali sočasno jemanje kortikosteroidov ne vpliva na farmakokinetiko givinostata.

Farmakokinetika givinostata je bila ocenjena pri pediatričnih bolnikih z DMD moškega spola, starih več kot 6 let.

Okvara jeter

Givinostata niso preučevali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Pri dajanju in spremljanju zdravila pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Givinostata niso preučevali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Vendar ni pričakovati, da bi ledvična okvara vplivala na izpostavljenost givinostatu, ker izločanje z ledvicami ni pomemben način izločanja givinostata.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah peroralne toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in opicah so pri givinostatu opazili od odmerka odvisno zmanjšanje števila belih krvnih celic in s tem povezano atrofijo limfoidnih organov (timusa, bezgavk in vranice), števila rdečih krvnih celic in trombocitov ter števila celic v kostnem mozgu. Opazili so tudi povečanje jetrnih encimov. Pri opicah so dodatno povzročili hiperplazijo žolčnih vodov. Te toksičnosti so bile na splošno reverzibilne po prenehanju uporabe zdravila, vendar so se razvile pri manjši izpostavljenosti givinostatu pri živalih, kot je bila dosežena pri največjem priporočenem odmerku za ljudi (MRHD - maximum recommended human dose).

Genotoksičnost in kancerogenost

Givinostat je bil pozitiven na mutacije s premikom okvirjev pri velikih odmerkih *in vitro* v bakterijah (Amesov test), negativen v celicah sesalcev (TK+/- v celicah mišjega limfoma) in negativen *in vivo* v transgenih podganah BigBlue in v lokusu Pig-a.

Zaključiti je mogoče, da givinostat *in vivo* ne predstavlja pomembnega genotoksičnega potenciala.

Podatki iz študij kancerogenosti z givinostatom trenutno niso na voljo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Givinostat je povzročil od odmerka odvisno zmanjšanje velikosti in teže moških dodatnih spolnih organov že pri najmanjšem odmerku. Pri živalih s srednjimi in velikimi odmerki so se povečali predkoitalni interval in manjše količine kopulacijskih čepkov, kar je verjetno posledica motenj pri tvorbi ejakulata. Vendar pa to ni vplivalo na parametre sperme in število brijih samic.

Pri visokih odmerkih so bili v študijah toksičnosti za zarodek in plod ter pred- in postnatalnega razvoja opaženi škodljivi učinki na matere. Učinki na brejost, razvoj zarodka in plodov ter parametre mladičev so se šteli za sekundarne toksičnosti za matere. Vendar so bili učinki na razvoj zarodka in ploda ter parametre mladičev opaženi že pri srednjih vrednostih odmerkov v študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah in kuncih ter v skupini z majhnimi odmerki v študiji razvoja pred in po rojstvu. Na vedenje potomcev, nevrološko rast, spolno dozorevanje in reproduktivno funkcijo ni bilo škodljivih učinkov. Na splošno so bili učinki na strupenost za razmnoževanje opaženi pri nižjih izpostavljenostih givinostatu pri živalih, kot je bila dosežena pri MRHD, razen v študiji razvoja zarodka in zarodka pri kuncih z varnostno rezervo približno 10 glede na izpostavljenost človeka pri MRHD.

Juvenilna toksičnost

Pri podganah so pri visokih odmerkih opazili nekatere učinke na hematološke parametre in limfoidne organe, ki so bili v celoti ali delno reverzibilni. Te učinke so opazili pri nižjih izpostavljenostih givinostatu pri živalih, kot so bile dosežene pri MRHD. Z zdravljenjem povezanih učinkov na rast živali, spolno dozorevanje, razmnoževanje in nevrološko-vedenjski razvoj niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20 (E432)

glicerol (E422)

tragakant guma (E413)

natrijev benzoat (E211)

aroma breskve: naravne aromatične snovi, aromatične snovi, propilenglikol (E1520)

aroma smetane: naravne aromatične snovi, aromatične snovi, propilenglikol (E1520)

natrijev saharin (E954)

tekoči sorbitol (E420)

vinska kislina (E334)

natrijev hidroksid (E524)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Jantarna plastenka iz polietilentereftalata, ki vsebuje 140 ml peroralne suspenzije, zaprta z za otroke varno zaporko iz polietilena visoke gostote, z nastavkom za brizgo iz polietilena nizke gostote.

Vsako pakiranje vsebuje eno plastenko in eno 5 ml graduirano brizgo za peroralno dajanje.

5 ml brizga je graduirana od 1 do 5 ml po 0,5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Tel: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/25/1930/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 6. junij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti givinostata pri zdravljenju Duchennove mišične distrofije pri ambulantnih bolnikih, starih 6 let in več, ki sočasno prejemajo kortikosteroidno zdravljenje, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije pri ambulantnih bolnikih z Duchennovo mišično distrofijo v skladu z dogovorjenim protokolom.	31. julij 2033
Za potrditev dolgoročne učinkovitosti in varnosti givinostata pri zdravljenju Duchennove mišične distrofije pri ambulantnih bolnikih, starih 6 let in več, ki sočasno prejemajo kortikosteroidno zdravljenje, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti končne rezultate neintervencijske študije, ki temelji na podatkih iz lokacij in/ali registrov bolnikov, v skladu z dogovorjenim protokolom.	Končno poročilo: december 2037

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Duvyzat 8,86 mg/ml peroralna suspenzija
givinostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 8,86 mg givinostata (v obliki hidroklorida monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev benzoat (E211) in sorbitol (E420) Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija
Plastenka s 140 ml in 5 ml graduirano odmerno brizgo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Plastenko vsaj 30 sekund stresajte približno 40-krat z obračanjem gor in dol, dokler tekočina ni homogena.



Skenirajte tukaj za navodila za uporabo ali obiščite www.duvyzat.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Odprto zdravilo uporabite v 60 dneh
Datum prvega odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1930/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Duzyzat

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

Duvyzat 8,86 mg/ml peroralna suspenzija
givinostat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 8,86 mg givinostata (v obliki hidroklorida monohidrata)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev benzoat (E211), in sorbitol (E420)
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija
140 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo glejte navodilo za uporabo
Pred uporabo dobro pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju uporabite v 60 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1930/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Duvyzat 8,86 mg/ml peroralna suspenzija givinostat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Pomagajte lahko tako, da poročate o morebitnih neželenih učinkih. Glejte konec poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Duvyzat in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Duvyzat
3. Kako jemati zdravilo Duvyzat
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Duvyzat
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Duvyzat in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Duvyzat vsebuje učinkovino givinostat.

Uporablja se za zdravljenje Duchennove mišične distrofije (DMD) pri bolnikih, starih 6 let in več, ki lahko hodijo in se zdravijo s steroidi.

DMD je posledica mutacij v genu DMD. Te spremembe v genu vplivajo na delovanje mišičnih celic in povzročijo postopno propadanje mišic.

Zdravilo Duvyzat z blokiranjem delovanja encimov HDAC v mišičnih celicah preprečuje propadanje mišic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Duvyzat

Ne jemljite zdravila Duvyzat

- Če ste vi (ali vaš otrok) alergični na givinostat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Duvyzat se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Duvyzat zmanjša število krvnih celic v krvi, predvsem število krvnih ploščic, ki so odgovorne za strjevanje krvi (stanje, znano kot trombocitopenija).

Zdravnik bo pred zdravljenjem in redno med celotnim zdravljenjem z zdravilom Duvyzat preverjal raven trombocitov v vaši krvi.

Če se trombocitopenija nadaljuje, vam lahko zdravnik zmanjša odmere, da bi povečal število trombocitov, ali prekine zdravljenje z zdravilom Duvyzat.

Če opazite kakršno koli nepričakovano krvavitev, obvestite zdravnika.

Zdravilo Duvyzat je lahko povezano s povečano ravnijo maščob (trigliceridov) v krvi.

Vaš zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Duvyzat in redno med zdravljenjem opravil krvne preiskave, da bo preveril raven trigliceridov.

Odmerek givinostata se lahko zmanjša v primeru vztrajnega povečanja ravni maščob (trigliceridov) v krvi.

Zdravnik lahko prekine zdravljenje, če se raven maščob v krvi (trigliceridov) kljub prehranskim ukrepom in zmanjšanju odmerka ne zniža.

Med jemanjem zdravila Duvyzat se lahko pojavita driska in bruhanje.

Zdravnik lahko prilagodi odmerek zdravila Duvyzat glede na resnost driske ali prekine zdravljenje, če se diareja in bruhanje ne izboljšata.

Vaš zdravnik lahko razmisli o uporabi zdravil za zdravljenje bruhanja, driske in za preprečevanje prevelike izgube tekočine.

Veliki odmerki zdravila Duvyzat (5-krat večji od priporočenega odmerka) lahko povzročijo nepravilen srčni utrip. Zdravnik bo razmislil, ali lahko zdravilo Duvyzat uporabljate, če obstaja povečano tveganje za nenormalen srčni utrip, nenormalno raven mineralov v telesu ali sočasno uporabo drugih zdravil.

Zdravnik lahko ob začetku zdravljenja z zdravilom Duvyzat preveri delovanje vašega srca, če imate osnovne težave s srcem ali če uporabljate zdravila, ki lahko povzročijo neredno bitje srca.

Zdravnik bo morda prekinil zdravljenje z zdravilom Duvyzat, če bo vaš srčni utrip nepravilen.

Če se pojavi katero koli od zgoraj navedenih stanj, se obrnite na svojega zdravnika, ki lahko prekine zdravljenje z zdravilom Duvyzat.

Druga zdravila in zdravilo Duvyzat

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Duvyzat lahko poveča tveganje za neželene učinke nekaterih drugih zdravil, ker poveča količino teh zdravil v krvi. Nekatera od teh zdravil vključujejo:

- karbamazepin, fenitoin (zdravilo za zdravljenje epilepsije),
- amitriptilin (zdravilo za zdravljenje slabega razpoloženja in depresije),
- digoksin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje srčnega popuščanja in nenormalnega srčnega ritma),
- metformin (zdravilo za nadzor sladkorne bolezni tipa II),
- amilorid (zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- antagonisti histaminskih receptorjev tipa 2 (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje razjed dvanajstnika in želodca ter pogoste zgage).

Previdnost je priporočljiva, kadar se zdravilo Duvyzat uporablja skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo nenormalen srčni utrip.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če med zdravljenjem z zdravilom Duvyzat zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom. Med nosečnostjo ali dojenjem se je treba izogibati uporabi zdravila Duvyzat.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroči omotico ali utrujenost. Če se počutite omotični ali utrujeni, ne vozite in ne uporabljajte strojev.

Zdravilo Duvyzat vsebuje sorbitol, natrijev benzoat in natrij

Sorbitol:

To zdravilo vsebuje 400 mg sorbitola v vsakem ml.

Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo (HFI), redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.

Natrijev benzoat:

To zdravilo vsebuje 4,4 mg natrijevega benzoata v vsakem ml.

Natrijev benzoat lahko poveča zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (4. tedna starosti).

Natrij:

To zdravilo vsebujejo manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Duvyzat

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Duvyzat je treba jemati skozi usta z brizgo. Zdravilo je treba jemati dvakrat na dan. Priporočeni odmerek zdravila Duvyzat je odvisen od vaše telesne mase, kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1 – Priporočeno odmerjanje

Telesna masa (kg)	Volumen peroralne suspenzije zdravila Duvyzat, ki ga je treba vzeti dvakrat na dan
≥ 15 in < 20	2,5 ml
≥ 20 in < 40	3,5 ml
≥ 40 in < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Če je predpisani odmerek večji od 5 ml na odmerek, lahko isto brizgo za peroralno dajanje uporabite večkrat.

Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek (glejte preglednico 2), če se pojavijo določeni simptomi (glejte poglavje Opozorila in previdnostni ukrepi):

- zmanjšano število trombocitov;
- zmerna ali huda driska (več kot 4 odvajanja blata na dan);
- zvišane ravni maščob v krvi.

Preglednica 2 – Prvo zmanjšanje odmerka

Telesna masa (kg)	Volumen peroralne suspenzije zdravila Duvyzat, ki ga je treba vzeti dvakrat na teden
≥ 15 in < 20	2,0 ml
≥ 20 in < 40	2,5 ml
≥ 40 in < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Če se zgoraj navedene nepravilnosti ne izboljšajo, lahko zdravnik dodatno zmanjša odmerek (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 – Drugo zmanjšanje odmerka

Telesna masa (kg)	Volumen peroralne suspenzije zdravila Duvyzat, ki ga je treba vzeti dvakrat na dan
≥ 15 in < 20	1,5 ml
≥ 20 in < 40	2,0 ml
≥ 40 in < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Če se te nepravilnosti še vedno pojavljajo ali če pride do nerednega srčnega utripa, lahko zdravnik razmisli o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Duvyzat.

Način uporabe

Zdravilo Duvyzat se jemlje skozi usta.

Peroralno suspenzijo je treba pred uporabo ročno pretresti približno 40-krat vsaj 30 sekund z nenehnim obračanjem plastenke navzgor in navzdol, dokler peroralna suspenzija ni dobro premešana in enakomernega videza po celotni vsebini.

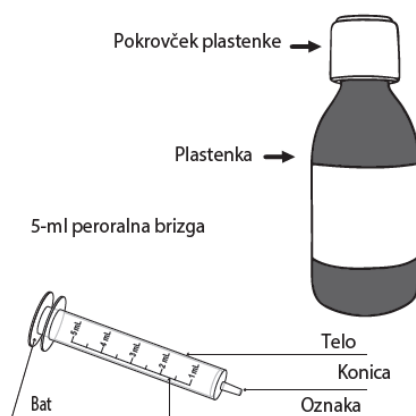
Suspenzijo odmerjamo z uporabo graduirane brizge za peroralno dajanje.

Pomembne informacije o odmerjanju zdravila Duvyzat:

Prosrite zdravnika ali farmacevta, da vam pokaže, kako odmeriti predpisani odmerek.

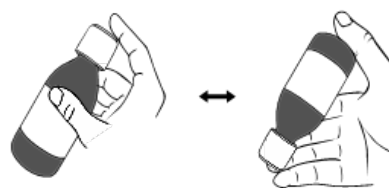
- Zdravilo Duvyzat jemljite, kot vam je predpisal zdravnik (glejte tabele 1, 2, 3);
- Priporočeni odmerek zdravila Duvyzat se jemlje skozi usta 2-krat na dan;
- Zdravilo Duvyzat jemljite takšno, kot je (ne redčite z vodo ali drugimi tekočinami);
- Zdravilo Duvyzat jemljite s hrano, da zmanjšate grenak okus givinostata;
- Zdravilo Duvyzat vedno jemljite brizgo za peroralno dajanje (5 ml), ki je priložena zdravilu.

Samo ob prvi uporabi plastenke:
Odstranite plastenko zdravila Duvyzat in 5 ml brizgo za peroralno dajanje iz škatle (glejte sliko A).



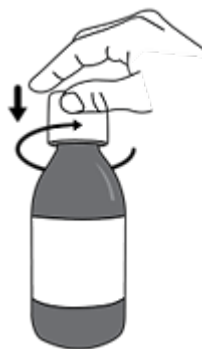
Slika A

1. korak. Prepričajte se, da je plastenka pravilno zaprta, in jo približno 40-krat vsaj 30 sekund stresajte z nenehnim obračanjem navzgor in navzdol (glejte sliko B). Prenehajte, ko je zdravilo Duvyzat peroralna suspenzija dobro premešana in je enakomernega videza po celotni vsebini.



Slika B

2. korak. Odprite plastenko tako, da pritisnete na pokrovček in ga obrnete v levo (v nasprotni smeri urinega kazalca) (glejte sliko C). Ne zavržite pokrovčka plastenke.

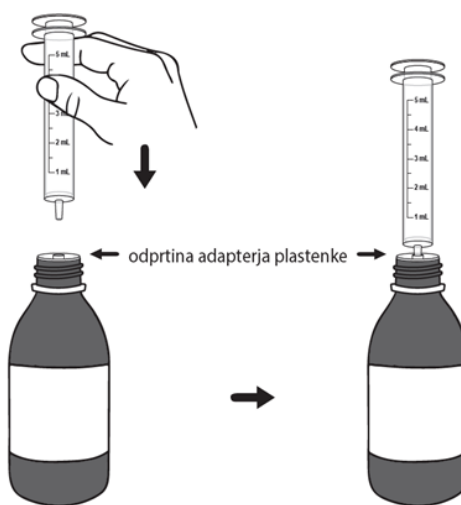


Slika C

3. korak.

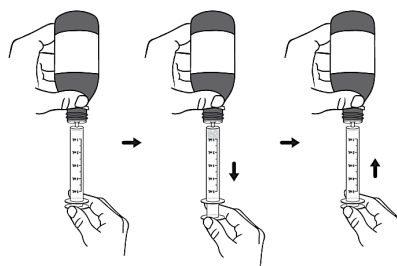
Samo ob prvi uporabi: Vzemite priloženo brizgo za peroralno dajanje, ki jo boste uporabili, in konico brizge za peroralno dajanje trdno vstavite v odprtino adapterja plastenke (glejte sliko D).

Za vse druge uporabe: Vzemite priloženo brizgo za peroralno dajanje, ki jo boste uporabili, potisnite bat do konca navzdol (da odstranite zrak) in konico brizge za peroralno dajanje trdno vstavite v odprtino adapterja plastenke (glejte sliko D).



Slika D

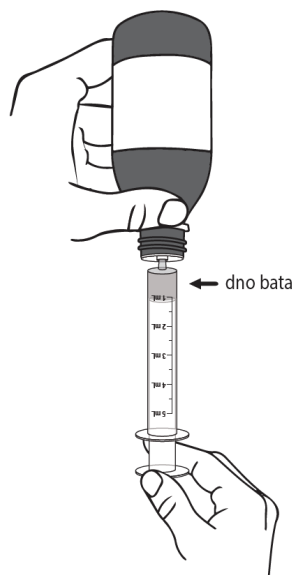
4. korak. Medtem ko držite brizgo za peroralno dajanje na mestu, obrnite plastenko navzdol. Počasi potegnite bat navzdol, da potegnete majhno količino suspenzije. Nato potisnite bat do konca navzgor, da odstranite vse zračne mehurčke (glejte sliko E).



Slika E

5. korak. Počasi potegnite bat navzdol, dokler se dno bata ne poravna z oznakami na brizgi za peroralno dajanje za predpisani odmerek zdravila Duvyzat (glejte sliko F).

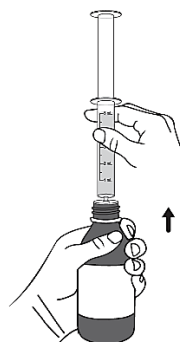
Če je predpisani odmerek večji od 5 ml, boste morali isto brizgo za peroralno dajanje uporabiti večkrat.



Slika F

6. korak. Medtem ko bat ostaja v istem položaju, obrnite plastenko navpično in jo previdno postavite na ravno površino. Brizgo za peroralno dajanje odstranite tako, da jo **nežno** zavrtite ali izvlečete iz odprtine adapterja plastenka. Brizge za peroralno dajanje **ne** držite za bat, ker lahko bat izstopi (glejte sliko G).

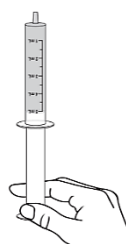
Zdravilo Duvyzat vzemite ali dajte takoj po tem, ko ga potegnete v brizgo za peroralno dajanje. Napolnjene brizge za peroralno dajanje **ne** shranjujte.



Slika G

7. korak. Preverite, ali ste v brizgo za peroralno dajanje potegnili predpisano količino (ml) zdravila Duvyzat (glejte sliko H).

Slika H prikazuje primer odmerka 5 ml. Vaš odmerek je lahko drugačen.



Slika H

8. korak. Otrok ali odrasla oseba mora pri jemanju odmerka zdravila Duvyzat sedeti pokonci. Konico brizge za peroralno dajanje pristonite ob notranjo stran lica. Počasi potisnite bat do konca navzdol, dokler v brizgi za peroralno dajanje ni več zdravila.

Če je predpisani odmerek večji od 5 ml, ponovite 3. do 8. korak, da bi dali preostali del odmerka.

9. korak. Po uporabi namestite pokrovček plastenke in obrnite pokrovček plastenke v desno (v smeri urinega kazalca), da plastenko zaprete (glejte sliko I).	 Slika I
10. korak. Brizgo za peroralno dajanje sperite v vodi in pustite, da se posuši. Brizgo za peroralno dajanje shranite na čistem in suhem mestu.	

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Duvyzat, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Duvyzat od predpisanega, se obrnite na zdravnika ali bolnišnico. Vaš zdravnik bo odločil, kakšno oskrbo je treba zagotoviti. To lahko vključuje tudi preverjanje delovanja vašega srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Duvyzat

Pomembno je, da vzamete pravilen odmerek.

Če ste pozabili odmerek, vzemite naslednji odmerek, ko je to potrebno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če ste prenehali jemati zdravilo Duvyzat

Ne prenehajte jemati zdravila Duvyzat, ne da se posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Po jemanju zdravila Duvyzat se lahko pojavi eden ali več naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušna (abdominalna) bolečina
- zmanjšanje števila trombocitov (trombocitopenija)
- driska
- povišane vrednosti maščob v krvi (hipertrigliceridemija)
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- bruhanje

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- tesnoba
- zaprtje
- zmanjšan apetit
- omotica
- rdečina kože (eritem)
- utrujenost (izčrpanost)
- driska in bruhanje (gastroenteritis)
- nabiranje krvi pod kožo (hematom)
- povišana raven ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) v krvi

- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- mišična oslabeledost
- izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Duvyzat

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Odprto zdravilo uporabite v 60 dneh.

Zavržite neuporabljeno peroralno suspenzijo zdravila Duvyzat, ki je ostala po 60 dneh od prvega odprtja vsebnika.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Duvyzat

Učinkovina je givinostat.

En ml peroralne suspenzije vsebuje 8,86 mg givinostata (v obliki hidroklorida monohidrata)

Druge sestavine so: polisorbitat 20 (E432), glicerol (E422), tragakantni gumi (E413), natrijev benzoat (E211), aroma breskve (naravne aromatične snovi, aromatične snovi, propilenglikol E1520), aroma smetane (naravne aromatične snovi, aromatične snovi, propilenglikol E1520), natrijev saharin (E954), tekoči sorbitol (E420), vinska kislina (E334), natrijev hidroksid (E524), prečiščena voda.

Izgled zdravila Duvyzat in vsebina pakiranja

Zdravilo Duvyzat je bela do belkasta ali rahlo rožnata peroralna suspenzija.

Pakiranje z eno plastenko po 140 ml.

Plastenka je pakirana z eno 5 ml graduirano brizgo za peroralno dajanje. Brizga za peroralno dajanje je graduirana od 1 do 5 ml po 0,5 ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italija

Proizvajalec

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Španija

ali

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

Z mobilno napravo poskenirajte kodo, da dobite navodilo za uporabo v različnih jezikih.



Ali obiščite URL <https://www.duvyzat.eu>

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM TER, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.

- **podobnosti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) meni, da je zdravilo Duvyzat ni podobno odobrenim zdravilom sirotam v smislu opredelitve iz člena 3 Uredbe Komisije (ES) št. 847/2000, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.