

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 i produktresumén om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

En ml innehåller 4,4 mg natriumbensoat (E211).

En ml innehåller 400 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

Vit till benvit eller svagt rosa, homogen suspension efter blandning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Duvyzat är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos patienter med bevarad gångförmåga från 6 års ålder som får samtidig behandling med kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med givinostat ska påbörjas av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Duchennes muskeldystrofi.

Dosering

Trombocytantal och triglyceridnivåer ska kontrolleras innan behandling med givinostat inleds. Behandling med givinostat ska inte påbörjas hos patienter med ett trombocytantal under $150 \times 10^9/l$. Under behandling ska trombocytantal och triglyceridnivåer övervakas enligt rekommendation nedan för att avgöra eventuellt behov av dosändringar (se avsnitt 4.4 samt nedanstående anvisningar för dosjustering).

Hos patienter med underliggande hjärtsjukdom eller de som har samtidig behandling med läkemedel som orsakar QT-förlängning ska ett EKG tas i samband med att behandling med givinostat inleds, under samtidig behandling med QT-förlängare samt vid kliniskt behov (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dos givinostat är baserad på kroppsvikt och ska ges peroralt två gånger dagligen (se tabell 1).

Tabell 1 – Doseringsrekommendationer

Vikt ^(a)	Dos	Mängd oral suspension
15 kg till mindre än 20 kg	22,2 mg två gånger dagligen	2,5 ml två gånger dagligen
20 kg till mindre än 40 kg	31 mg två gånger dagligen	3,5 ml två gånger dagligen
40 kg till mindre än 60 kg	44,3 mg två gånger dagligen	5 ml två gånger dagligen
60 kg eller mer	53,2 mg två gånger dagligen	6 ml två gånger dagligen

^(a) Baserat på faktisk kroppsvikt

Beslut om fortsatt behandling av patienter som förlorat gångförmågan ska fattas av behandlande läkare baserat på en övergripande nytta-riskbedömning.

Dosjustering för trombocytopeni, diarré eller hypertriglyceridemi

Dosen ska sänkas (se tabell 2) för patienter med:

- mindre än 150×10^9 trombocyter/l, verifierat med två mätningar med en veckas mellanrum
- måttlig till svår diarré (fler än 4 tarmtömningar per dag)
- mer än 300 mg triglycerider/dl vid fastande, verifierat med två mätningar med en veckas mellanrum.

Baserat på biverkningarnas allvarlighetsgrad ska behandlingsuppehåll övervägas före dosändring.

Tabell 2 – Dosändringar vid biverkningar

Vikt ^(a)	Första dosändring ^(b)		Andra dosändring ^(c)	
	Dos	Mängd oral suspension	Dos	Mängd oral suspension
15 kg till mindre än 20 kg	17,7 mg två gånger dagligen	2 ml två gånger dagligen	13,3 mg två gånger dagligen	1,5 ml två gånger dagligen
20 kg till mindre än 40 kg	22,2 mg två gånger dagligen	2,5 ml två gånger dagligen	17,7 mg två gånger dagligen	2 ml två gånger dagligen
40 kg till mindre än 60 kg	31 mg två gånger dagligen	3,5 ml två gånger dagligen	26,6 mg två gånger dagligen	3 ml två gånger dagligen
60 kg eller mer	39,9 mg två gånger dagligen	4,5 ml två gånger dagligen	35,4 mg två gånger dagligen	4 ml två gånger dagligen

^(a) Baserat på faktisk kroppsvikt

^(b) Om biverkningen(-arna) kvarstår efter den första dosändringen, fortsatt med den andra dosändringen.

^(c) Om biverkningen(-arna) kvarstår efter den andra dosändringen ska Duvyzat sättas ut.

Patienter ska inte ta dubbel dos eller en extrados om en dos har missats.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för Duvyzat hos barn under 6 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Före användning måste suspensionen skakas i minst 30 sekunder genom att vända på flaskan 180 grader upp och ned cirka 40 gånger, och man ska därefter kontrollera att suspensionen ser homogen ut. Felaktig skakning kan orsaka över- eller underdosering.

Duvyzat måste tas som det är (dvs. inte spädas med vatten eller andra vätskor).

Suspensionen ska administreras med hjälp av den medföljande graderade orala doseringssprutan för att mäta upp den mängd suspension som motsvarar patientens förskrivna dos.

Duvyzat ska tas tillsammans med mat för att motverka den beska smaken hos givinostat.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologiska effekter

Givinostat är förknippat med dosrelaterad trombocytopeni och andra tecken på myelosuppression, inklusive minskat hemoglobinvärde och neutropeni.

Effekten är mest uttalad på trombocytantalet (se avsnitt 4.8).

Fullständig blodstatus ska tas innan behandling med givinostat inleds. Trombocytantalet ska övervakas noggrant under behandling med givinostat, dvs. varannan vecka de första 2 månaderna, i månad 3 och var 3:e månad därefter.

Vid ihållande trombocytopeni ska dosen givinostat justeras. Behandlingen ska avbrytas om besvären kvarstår (se avsnitt 4.2).

Hos patienter vars dos höjts på grund av viktökning ska trombocytantalet övervakas noggrant varannan vecka under de första 2 månaderna efter doshöjningen.

Förhöjda triglyceridnivåer

Givinostat är förknippat med förhöjda triglyceridnivåer.

Triglyceridnivåer ska mätas innan behandling med givinostat inleds.

Triglyceridnivåer ska övervakas som minst efter tre månader, efter sex månader och därefter varje halvår.

För DMD-patienter med ihållande förhöjda triglyceridnivåer i fastande tillstånd (> 300 mg/dl) ska dosen av givinostat justeras enligt anvisningarna i avsnitt 4.2.

Behandling med givinostat ska avbrytas om triglyceridnivåer förblir förhöjda trots adekvat kostintervention och dosjustering (se avsnitt 4.2).

Mag-tarmrubbningar

Diarré och kräkningar var mycket vanliga biverkningar i kliniska prövningar med givinostat inom DMD (se avsnitt 4.8).

Diarré och kräkningar är ofta förekommande de första veckorna efter att behandling med givinostat har inletts.

Antiemetika eller läkemedel mot diarré kan övervägas under behandling med givinostat.

Vätska och elektrolyter ska ersättas efter behov för att förebygga uttorkning.

Dosen givinostat ska justeras vid måttlig till svår diarré (fler än 4 tarmtömningar per dag) (se avsnitt 4.2).

Behandlingen ska avbrytas om besvären kvarstår (se avsnitt 4.2).

QTc-förlängning

Givinostat kan orsaka förlängt QTc-intervall vid doser som är 5 gånger högre än rekommenderad dos.

Givinostat ska användas med försiktighet hos patienter med ökad risk för ventrikulära arytmier (inklusive torsades de pointes), patienter med medfött långt QT-syndrom, kransartärsjukdom, elektrolytrubbningar eller vid samtidig användning av andra läkemedel som man vet orsakar QT-

förlängning. Hos dessa patienter ska EKG tas i samband med att behandling med Duvyzat inleds, under samtidig behandling med QT-förlängare samt vid kliniskt behov. Hos patienter med hypokalemi ska detta korrigeras innan behandling med givinostat inleds och övervakas i händelse av uttorkning på grund av diarré. Duvyzat ska tillfälligt sättas ut om QT-intervallet är > 500 ms eller om förändringen från baseline är > 60 ms.

Hjälpämnen med känd effekt

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Detta läkemedel innehåller 400 mg sorbitol per ml vilket motsvarar 40 mg/kg. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Detta läkemedel innehåller 4,4 mg natriumbensoat per ml vilket motsvarar 0,44 mg/kg.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet rekommenderas när Duvyzat förskrivs med läkemedel med känd QT-förlängande effekt med känd eller möjlig risk för torsades de pointes, t.ex. anestetika (t.ex. sevofluran, propofol), antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol), antiemetika (ondasetron), antibiotika (azitromycin, klaritromycin, ciprofloxacin), antimykotika (flukonazol), antipsykotika (aripiprazol, risperidon) och antihistaminer (t.ex. famotidin). Listan är vägledande och inte fullständig.

Effekten av samtidig användning av Duvyzat och antitrombotiska medel på trombocytantalet är okänd.

Duvyzat ska användas med försiktighet hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel kända för att öka triglyceridvärden eftersom detta kan öka risken för hypertriglyceridemi.

Givinostats effekter på andra läkemedels farmakokinetik

En svag CYP3A4-hämning, framför allt i tarmen, har visats i en läkemedelsinteraktionsstudie (DDI) på människa. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av givinostat och läkemedel som är substrat för CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt intervall.

En potentiell risk för hämning av transportproteinet P-gp i tarmen kan inte uteslutas. Läkemedel som är kända substrat för P-gp-transportören och har ett smalt terapeutiskt intervall bör användas med försiktighet tillsammans med givinostat.

En svag hämning av den renala upptagstransportören OCT2 har observerats *in vitro* och i kliniska prövningar med givinostat genom kreatininmätningar. Läkemedel som är kända substrat för OCT2-transportören och som har ett smalt terapeutiskt intervall bör användas med försiktighet tillsammans med givinostat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av givinostat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av givinostat undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om givinostat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Givinostat ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av givinostat på fertilitet hos människa. Hos hanråttor visades biverkningar av givinostat på accessoriska könskörtlar, men fertiliteten hos djur påverkades inte (se avsnitt 5.3). Relevansen för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Givinostat kan ha mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och utmattning kan förekomma efter administrering av givinostat (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Duvyzat är baserad på en dubbelblind, placebokontrollerad, 18 månader lång fas 3-studie med totalt 179 DMD-patienter med bevarad gångförmåga i åldern 6 år eller äldre med samtidig kortikosteroidbehandling. Av dessa fick 118 patienter upp till 62 mg givinostat två gånger dagligen och 61 fick placebo (EPIDYS-studien).

De vanligaste rapporterade händelserna i den placebokontrollerade studien (baserat på aggregerade termer där så är tillämpligt) var diarré (38,1 %), buksmärtor (33,9 %), trombocytopeni (32,2 %), kräkningar (28,8 %) och hypertriglyceridemi (22,9 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens (se tabell 3). Tabellen innehåller biverkningar rapporterade hos givinostatbehandlade patienter med en frekvens över 2 % jämfört med placebobehandlade patienter i EPIDYS-studien.

Frekvenserna anges enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 – Biverkningar rapporterade med en frekvens över 2 % hos givinostatbehandlade patienter jämfört med placebo i den placebokontrollerade EPIDYS-studien

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ^(a)	
Metabolism och nutrition	Hypertriglyceridemi ^(b)	Minskad aptit
Psykiatriska störningar		Ångest
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel
Blodkärl		Hematom
Magtarmkanalen	Diarré ^(c) , kräkningar, buksmärta ^(d)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad		Erytem, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi, muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Utmattning
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blod ^(e)

^(a) Trombocytopeni omfattar minskat trombocytantal och trombocytopeni

^(b) Hypertriglyceridemi omfattar hypertriglyceridemi och förhöjda triglyceridnivåer i blodet

^(c) Diarré omfattar diarré och mjuk avföring

^(d) Buksmärta omfattar buksmärta och smärta i övre del av buk

^(e) Förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blod omfattar onormalt tyreoidafunktionstest och förhöjt tyreoidastimulerande hormon i blod.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska förändringar

Givinostat har visats minska trombocytantalet, med den största minskningen observerad efter cirka 88 dagar. Trombocytantalet förblev lågt under hela behandlingstiden. Inga allvarliga blödningshändelser relaterade till trombocytopeni rapporterades. Efter dosreduktion återgick trombocytantalet till normala nivåer inom cirka 3-4 veckor.

Trombocytopeni förekom hos 32,2 % av patienterna som behandlades med Duvyzat, jämfört med inga fall i placebogruppen. Av dessa händelser rapporterades 86,8 % som lindriga och 13,2 % som måttliga.

Lågt trombocytantal ledde till dosreduktion hos 28 % av patienterna. Patienter med trombocytantal under den nedre normalgränsen vid baseline exkluderades från studien.

Minskade nivåer av hemoglobin och neutrofila granulocyter observerades också hos patienter som behandlades med givinostat jämfört med placebo.

Förändrade triglyceridnivåer

Givinostat har visats öka triglyceridnivåer, med den största ökningen observerad efter cirka 221 dagar. Efter utsättning av givinostat återgick triglyceridnivåerna till baselinevärden inom cirka 90 dagar. Höga triglyceridnivåer (dvs. > 300 mg/dl) ledde till utsättning hos 2 % och dosjustering hos 8 % av patienterna som behandlades med Duvyzat.

Hypertriglyceridemi förekom hos 22,9 % av patienterna som behandlades med Duvyzat. Av dessa händelser rapporterades 70,4 % som lindriga, 25,9 % som måttliga och i ett fall (3,7 %) som allvarlig.

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala störningar inklusive diarré, kräkningar och buksmärta förekom hos patienter behandlade med givinostat.

Diarré rapporterades hos 38 % av patienter behandlade med Duvyzat (med 1 allvarligt fall rapporterat) jämfört med 18 % av patienter på placebo. Diarré förekom vanligtvis under de första veckorna efter behandlingsstart med givinostat.

Kräkning förekom hos 29 % av patienter behandlade med Duvyzat (med 2 allvarliga fall rapporterade) jämfört med 13 % av patienter på placebo. Kräkning förekom vanligtvis under de första 2 behandlingsmånaderna.

Buksmärta förekom hos 34 % av patienter behandlade med Duvyzat jämfört med 23 % av patienter på placebo. Ett fall av buksmärta var allvarligt.

Beskrivning av andra avvikande laboratorievärden

Biverkningar i form av hypotyreos och/eller förhöjda nivåer av tyreoidestimulerande hormon (TSH) förekom hos 5 % av patienter som behandlades med Duvyzat jämfört med 2 % av patienter som fick placebo.

Vid långtidsbehandling observerades dessutom hypotyreos (vanlig biverkning).

Nivåer av tyreoidestimulerande hormoner i blod var generellt inom 2 gånger den övre normalgränsen, med inga eller endast marginella förändringar av tyreoidhormoner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av en misstänkt överdos ska understödande behandling, inklusive hjärtövervakning, sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för sjukdomar i rörelseapparaten, ATC-kod: M09AX14.

Verkningsmekanism

Givinostat är en hämmare av histondeacetylaser (HDAC) klass I och II, som modulerar den okontrollerade HDAC-aktiviteten i dystrofisk muskulatur, vilket bidrar till patologin vid Duchennes muskeldystrofi (DMD).

Givinostats HDAC-hämning har visats reducera muskelfiberskador, kronisk muskelinflammation, fibros, fettinlagring samt främja mitokondriell biogenes.

Givinostats verkningsmekanism är oberoende av den bakomliggande mutationen i dystrofingenen som orsakar sjukdomen.

Muskelfettfraktion bedömd med MR-spektroskopi

Andelen fettfraktion i musculus vastus lateralis (VLM) i låret mättes i EPIDYS-studien med hjälp av magnetresonansspektroskopi (MR-spektroskopi). Efter 18 månader, hos patienter med en VLM-fettandel i intervallet $> 5\%$ till $\leq 30\%$ vid baseline, var ökningen i LS-medelvärde av VLM-fettandelen 7,63 % hos patienter behandlade med Duvyzat jämfört med 10,56 % hos patienter som fick placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av Duvyzat hos DMD-patienter utvärderades i EPIDYS-studien. EPIDYS var en 18 månader lång, randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie som inkluderade 179 DMD-patienter med bevarad gångförmåga i åldern 6 år eller äldre. Givinostat eller placebo gavs som tillägg till en stabil dos kortikosteroider under hela studien. Patienterna rekryterades till 2 grupper:

- Grupp A (120 patienter): patienter med baslinjevärde för VL MFF i intervallet $> 5\%$ till $\leq 30\%$, fastställd med MRS.
- Grupp B (59 patienter): patienter med baslinjevärde för VL MFF utanför ovanstående intervall (övriga kriterier var samma).

En viktbaserad doseringsregim tillämpades. Startdosen var initialt 17,7-62 mg peroralt givinostat två gånger dagligen, med en reducerad dos på 11,8-41,4 mg två gånger dagligen. Protokollet ändrades därefter för att sänka startdosen för nya studiedeltagare till 11,8-41,4 mg två gånger dagligen, med möjlighet till ytterligare dosreduktion på 9,4-33,1 mg två gånger dagligen.

Det primära effektmåttet i grupp A (förutbestämd primär analysgrupp) var förändringen i tid för att gå upp fyra trappsteg (4SC) efter 18 månader.

Det primära effektmåttet uppfylldes, givinostat reducerade minskningen i 4SC signifikant ($p = 0,035$) jämfört med placebo baserat på den i förutbestämda analysen med logaritmisk skala (tabell 4). När resultaten analyserades med en icke-logaritmisk skala ökade genomsnittlig tid för 4SC med 1,25 sekunder i givinostatgruppen jämfört med 3,03 sekunder i placebogruppen (se tabell 4). Behandlingseffekten (förändring från baseline, givinostat minus placebo) var -1,78 sekunder ($p = 0,037$).

Tabell 4 – EPIDYS-studien: Tid (sekunder) för 4SC, förändring från baseline till 18 månader (grupp A)

Tid för 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analys med logaritmisk skala*		
GLS-medelvärde (log-skala SE) (95 % KI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
GLS-medelvärde (givinostat/placebo) (log-skala SE) (95 % KI) p-värde	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Analys utan logaritmisk skala		
LS-medelvärde (95 % KI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Skillnad i LS-medelvärden (givinostat-placebo) (95 % KI) p-värde	-1,78 (-3,462; -0,106) 0,0374	

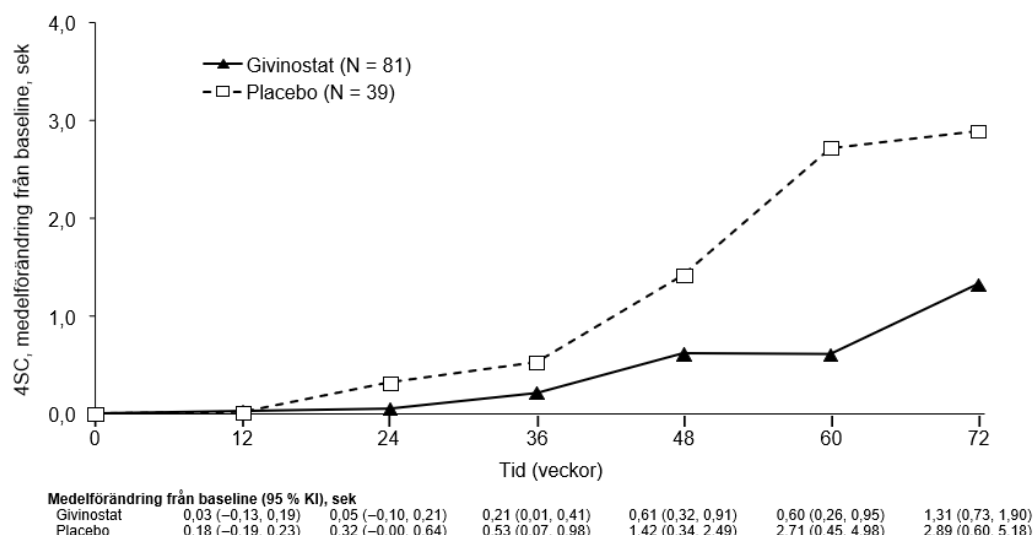
*Analys utfördes med logaritmisk skala eftersom data inte var normalfördelade.

§ Givinostat eller placebo administrerades i tillägg till en fast dos kortikosteroider under hela studien. Obs! LS-medelvärden, KI och p-värden erhöles från en kovariansanalys (ANCOVA)-modell av förändring i 4SC från baseline efter 18 månader.

Förändring i GLS-medelvärdet från baseline ska tolkas som en frekvensförändring (EOS/baseline).

I figur 1 beskrivs observerad genomsnittlig tid för 4SC under de 72 behandlingsveckorna i de två grupperna.

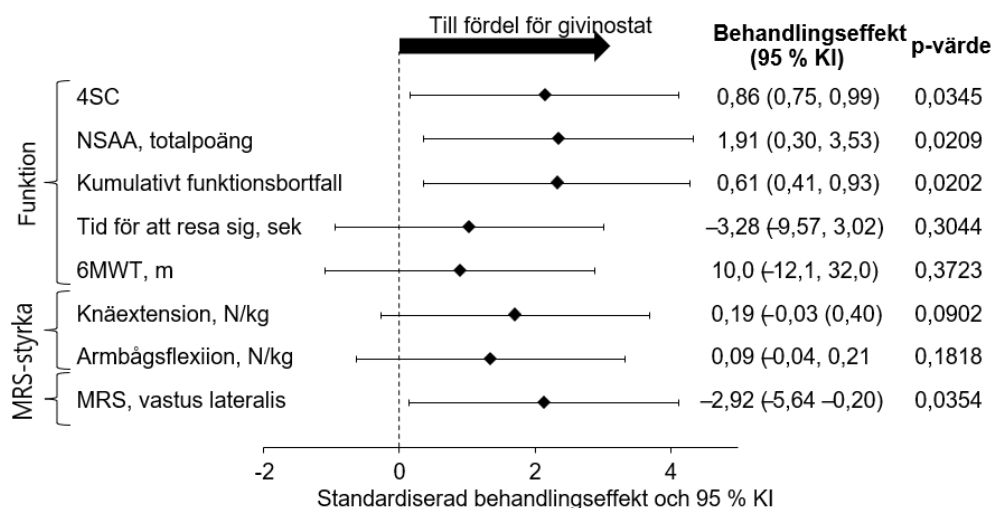
Figur 1 – studie 48: Observerad genomsnittlig förändring i sekunder för 4SC enligt behandling över tid (grupp A)



*Givinostat eller placebo gavs som tillägg till en stabil dos kortikosteroider under hela studien.

De viktiga sekundära effektmåten i grupp A var förändring från baseline efter 18 månader i: fysisk förmåga bedömd med skalan North Star Ambulatory Assessment (NSAA), tid att resa sig från golvet (TTR), gångsträcka under sex minuter (6MWT), muskelstyrka utvärderad genom knäextension och armbågsflexion mätt med handhållen myometri (HHM) samt fettandel i vastus lateralis-muskeln utvärderad med magnetresonansspektroskopi (MRS). Sammantaget uppnådde resultaten för de viktiga sekundära effektmåten avseende funktion, styrka och muskelmorfologi inte formell statistisk signifikans baserat på den förutbestämda Hochberg-analysen, men alla utfall var till fördel för givinostat (figur 2).

Figur 2 – EPIDYS-studien: Primära och viktiga sekundära effektmått för givinostat jämfört med placebo (grupp A)[§]



[§] Givinostat eller placebo gavs som tillägg till en stabil dos kortikosteroider under hela studien.

Långtidssäkerhet, tolerabilitet och effekt för givinostat utvärderas i en pågående prospektiv, öppen långtidsförlängningsstudie (OLE) kallad STUDY 51. Patienter som slutfört givinostat fas 2-studien (STUDY 43) och patienter som slutfört givinostat fas 3-studier (EPIDYS) inkluderades i STUDY 51. Dessutom inkluderades 30 patienter utan tidigare exponering för givinostat i OLE-kohorten. Totalt inkluderades 207 manliga patienter som fick givinostat enligt en viktbaserad dosregim från 9,4 mg två

gångar dagligen upp till 62 mg två gånger dagligen. Alla patienter stod på en stabil dos kortikosteroider före inskrivning och fortsatte med kortikosteroidbehandling under hela studien.

Nytta-riskförhållandet för givinostat utan samtidig kortikosteroidbehandling hos DMD-patienter har inte fastställts.

Nytta-riskförhållandet för givinostat hos patienter utan bevarad gångförmåga har inte fastställts.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Duvyzat för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för DMD.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Givinostat absorberas väl efter peroral administrering. Medelkoncentrationerna i plasma ökar på ett dosproportionellt sätt och maximal plasmakoncentration uppnås cirka 2-3 timmar efter administrering. En standardiserad fettrik måltid resulterade i en viss ökning i exponering (cirka 30 % ökning i arean under kurvan [AUC] för plasmakoncentration över tid, cirka 20 % ökning i högsta plasmakoncentration [C_{max}]) och en förlängning av tid till högsta koncentration (T_{max}) från 2 till 3 timmar. Steady state-koncentrationer uppnås inom 5 till 7 dagar både efter dosering en gång och två gånger dagligen. En måttlig ackumulering på under det dubbla observerades efter administrering två gånger dagligen.

En fysiologiskt baserad farmakokinetisk analys, inklusive data från friska försökspersoner, förutspådde en oral biotillgänglighet hos människa på ≥ 50 % efter engångsdos oralt i intervallet 44,3 till 177,2 mg.

Distribution

Givinostat är cirka 96 % bundet till humana plasmaproteiner och fördelas i viss mån till röda blodkroppar (blod/plasma-kvot = 1,3).

Metabolism

In vitro-studier med humana enzympreparat samt studier av djurmetabolism både *in vitro* och *in vivo* har visat att givinostat genomgår omfattande metabolism och bildar flerta metaboliter. CYP450 och UGT-enzymerna är inte involverade i de huvudsakliga metabola reaktionerna. Enzymerna som bildar de primära metaboliterna har endast delvis identifierats. Fyra huvudsakliga metaboliter, som är inaktiva har karakteriserats hos både människa och djurarter, även om mängdförhållandena skiljer sig åt.

Eliminering

Givinostat uppvisar i plasma en tvåfasisk eliminationsprofil med en genomsnittlig uppenbar terminal eliminationsfas (halveringstid) på cirka 6 timmar. Elimineringen av givinostat är sannolikt beroende av metabolism följt av renal och biliär utsöndring. Utsöndringen av givinostat och dess huvudsakliga metaboliter i urin hos människa har utvärderats hos friska försökspersoner efter både engångs- och upprepad dosering av givinostat. Andelen oförändrat givinostat som återfanns i urinen var mycket låg efter administrering som både engångsdos och upprepad dos två gånger dagligen (< 3 % av given dos).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för givinostat är linjär, eftersom AUC_{∞} efter engångsadministrering är jämförbar med den efter upprepad daglig dosering, med en möjlig minimal synlig ackumulering av den aktiva substansen över tid (ackumulationskvoter i intervallet 1,0-1,7).

Linjäritet testades efter engångsadministrering av doser från 44,3 till 354,4 mg och upprepade administrering av doser från 44,3 till 177,2 mg.

Vikt

Baserat på populationens farmakokinetiska analyser visade sig vikten ha en signifikant effekt på givinostats clearance.

Effekten är inte linjär, dvs. effekten är större vid lägre vikter och mindre vid vikter på 30 kg och däröver. Därför rekommenderas dosering baserad på vikt.

Egenskaper i specifika grupper

Populationens farmakokinetiska analyser visar att ålder eller samtidig administrering av kortikosteroider inte har någon effekt på givinostats farmakokinetik.

Farmakokinetiken för givinostat har utvärderats hos manliga pediatrika DMD-patienter från 6 års ålder.

Nedsatt leverfunktion

Givinostat har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iaktas vid administrering och övervakning av läkemedlet hos dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Givinostat har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion förväntas dock inte påverka exponeringen av givinostat eftersom renal utsöndring inte är en signifikant elimineringsväg för givinostat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I upprepade perorala toxicitetsstudier med givinostat i råttor och apor observerades en dosberoende minskning av antalet vita blodkroppar med tillhörande atrofi av lymfoida organ (thymus, lymfkörtlar och mjälte), minskning av antalet röda blodkroppar och blodplättar samt minskad cellhalt i benmärgen. En ökning av leverenzymen observerades också. Hos apor inducerades dessutom gallgångshyperplasi. Dessa toxiska effekter var i allmänhet reversibla efter avslutad behandling, men uppträdde vid lägre exponeringar för givinostat hos djur än de som uppnås vid högsta rekommenderade dos för människa (MRHD).

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Givinostat var vid höga doser positivt för läsramsmutationer *in vitro* i bakterier (Ames test), negativt i däggdjursceller (TK+/- i muslymfomceller) och negativt *in vivo* i transgena Big Blue-råttor samt i pig-a-lokuset.

Sammantaget bedöms givinostat inte ha någon relevant genotoxisk potential *in vivo*.

För närvarande finns inga tillgängliga data från karcinogenicitetsstudier med givinostat.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Givinostat orsakade dosberoende minskningar i storlek och vikt på manliga accessoriska könsorgan redan vid den lägsta dosen. Djur som fick medelhög och hög dos uppvisade ett förlängt prekoitalt intervall och färre kopulationspluggar, troligen till följd av störd ejakulatbildning. Spermiemått och antal dräktiga honor påverkades dock inte.

Moderns biverkningar observerades vid höga dosnivåer i studier av embryofetal samt pre- och postnatal utvecklingstoxicitet. Effekter på dräktighet, embryofetal utveckling och kullparametrar bedömdes vara sekundära till moderns toxicitet. Effekter på embryofetal utveckling och kullparametrar observerades dock redan vid medelhöga doser i den embryofetala studien på råttor och kanin samt vid låg dos i pre-/postnatal utvecklingsstudie. Ingen negativ påverkan sågs på avkommornas beteende, neurologiska utveckling, könsmognad och reproduktionsförmåga. Sammantaget observerades reproduktionstoxikologiska effekter vid lägre exponeringar för givinostat hos djur än de som uppnås vid MRHD, med undantag för embryofetalstudien i kanin där säkerhetsmarginalen var cirka 10 i förhållande till human exponering vid MRHD.

Juvenil toxicitet

Hos råttor observerades vissa effekter på hematologiska parametrar och lymfoida organ vid höga dosnivåer, vilka var helt eller delvis reversibla. Dessa effekter observerades vid lägre givinstatexponeringar hos djur än de som uppnås vid MRHD. Inga behandlingsrelaterade effekter på tillväxt, könsmognad, reproduktionsförmåga eller neurobeteendemässig utveckling observerades hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20 (E432)

Glycerol (E422)

Dragantgummi (E413)

Natriumbensoat (E211)

Persikosmak: naturliga aromämnen, aromämnen, propylenglykol (E1520)

Gräddsmak: naturliga aromämnen, aromämnen, propylenglykol (E1520)

Natriumsackarin (E954)

Flytande sorbitol (E420)

Vinsyra (E334)

Natriumhydroxid (E524)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnande: 60 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska av polyetentereftalat innehållande 140 ml oral suspension med en barnskyddande förslutning av högdensitetspolyeten och en sprutadapter av lågdensitetspolyeten.

Varje förpackning innehåller en flaska och en graderad 5 ml oral doseringsspruta.

5 ml-sprutan är graderad från 1 till 5 ml i steg om 0,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Tfn: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1930/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 06 juni 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**
- E- SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER
EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR
VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekt och säkerhet för givinostat vid behandling av Duchennes muskeldystrofi hos patienter i åldern 6 år och äldre, med bevarad gångförmåga och vid samtidig behandling med kortikosteroider, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultat från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie enligt ett överenskommet protokoll.	31 juli 2033
För att bekräfta den långsiktiga effekten och säkerheten för givinostat vid behandling av Duchennes muskeldystrofi hos patienter i åldern 6 år och äldre, med bevarad gångförmåga och vid samtidig behandling med kortikosteroider, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in de slutliga resultaten från en icke-interventionsstudie som är baserad på data från prövningsställen och/eller patientregister enligt ett överenskommet protokoll.	Slutlig rapport: December 2037

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension
givinostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natiumbensoat (E211) och sorbitol (E420) Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension
Flaska med 140 ml med en 5 ml graderad doseringsspruta.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning.

Skaka, genom att vända flaskan upp och ned cirka 40 gånger, under minst 30 sekunder tills vätskan är enhetligt blandad.



Skanna här för bipacksedeln eller gå till www.duvyzat.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Används inom 60 dagar efter öppnande.

Datum för första öppnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDELOCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Tfn: +39 02 64431

info@italfarmacogroup.com

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1930/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Duvyzat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**FLASKANS ETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension
givinostat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumbensoat (E211) och sorbitol (E420)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension
140 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning
Skaka väl före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP:
Används inom 60 dagar efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDELOCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1930/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension givinostat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Duvyzat är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Duvyzat
3. Hur du tar Duvyzat
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Duvyzat ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Duvyzat är och vad det används för

Duvyzat innehåller den aktiva substansen givinostat.

Det används för att behandla Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos patienter som är 6 år och äldre, med bevarad gångförmåga och som behandlas med kortikosteroider.

DMD orsakas av mutationer i DMD-genen. Dessa förändringar i genen försämrar muskelcellernas funktion och leder gradvis till nedbrytning av muskler.

Genom att blockera aktiviteten i så kallade HDAC-enzymen i muskelcellerna motverkar Duvyzat muskelnedbrytningen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Duvyzat

Ta inte Duvyzat

- om du (eller ditt barn) är allergisk mot givinostat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Duvyzat.

Duvyzat minskar antalet blodkroppar i blodet, framför allt antalet blodplättar som är viktiga för att blodet ska kunna levera sig (ett tillstånd som kallas trombocytopeni).

Läkaren kommer att kontrollera nivån av blodplättar i ditt blod före behandlingsstart och regelbundet under hela behandlingsperioden med Duvyzat.

Läkaren kan komma att sänka dosen för att antalet blodplättar ska öka eller avbryta behandlingen med Duvyzat om trombocytopeni kvarstår.

Vid oväntad blödning ska du meddela läkaren.

Behandling med Duvyzat kan orsaka förhöja nivåer av blodfetter (triglycerider).

Innan du börjar behandlingen med Duvyzat och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att ta blodprov för att kontrollera dina triglyceridnivåer.

Om nivåerna av dina blodfetter (triglycerider) förblir höga kan dosen av givinostat behöva sänkas.

Om nivåerna av blodfetter (triglycerider) inte går ner trots kostförändringar och sänkt dos kan läkaren besluta att avbryta behandlingen.

Du kan uppleva diarré och kräkningar medan du tar Duvyzat.

Läkaren kan justera dosen Duvyzat beroende på hur allvarlig diarrén är eller, om ingen förbättring av diarré och kräkningar sker, avbryta behandlingen.

Läkaren kan överväga användning av läkemedel för att behandla kräkningar, diarré och för att undvika för stor vätskeförlust.

Höga doser av Duvyzat (5 gånger högre än rekommenderad dos) kan orsaka oregelbundna hjärtslag.

Vid en ökad risk för hjärtrytmrubbningar, avvikande mineralnivåer i kroppen eller vid samtidig användning av andra läkemedel utreder läkaren om användning av Duvyzat är lämpligt.

Läkaren kan komma att kontrollera din hjärtfunktion när behandling med Duvyzat inleds om du har bakomliggande hjärtbesvär eller använder läkemedel som kan orsaka oregelbundna hjärtslag.

Läkaren kan överväga att avbryta behandlingen med Duvyzat om dina hjärtslag är oregelbundna.

Kontakta läkaren, som kan avbryta behandlingen med Duvyzat, om något av ovanstående förekommer.

Andra läkemedel och Duvyzat

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Duvyzat kan öka risken för biverkningar av vissa andra läkemedel genom att öka mängden av dessa läkemedel i blodet. Några av dessa läkemedel omfattar:

- karbamazepin, fenytoin, (epilepsiläkemedel)
- amitriptylin (läkemedel för behandling av nedstämdhet och depression)
- digoxin (läkemedel för behandling av hjärtsvikt och onormal hjärtrytm)
- metformin (läkemedel mot typ 2-diabetes)
- amilorid (läkemedel för behandling av högt blodtryck)
- H₂-receptorblockerare (läkemedel mot tarm- och magsår samt halsbränna)

Försiktighet rekommenderas när Duvyzat används tillsammans med läkemedel som man vet orsakar oregelbunden hjärtrytm.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Om du blir gravid under tiden du tar Duvyzat ska du omedelbart ta kontakt med din läkare. Användning av Duvyzat ska undvikas om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka yrsel eller trötthet. Om du känner dig yr, kör inte bil och använd inte några maskiner.

Duvyzat innehåller sorbitol, natriumbensoat och natrium

Sorbitol:

Detta läkemedel innehåller 400 mg sorbitol per ml.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med arvet fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

Natriumbensoat:

Detta läkemedel innehåller 4,4 mg natriumbensoat per ml.

Natriumbensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Duvyzat

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Duvyzat ska tas via munnen med hjälp av en doseringsspruta. Det ska tas två gånger om dagen. Den rekommenderade dosen av Duvyzat beror på din kroppsvikt enligt vad som anges i tabell 1.

Tabell 1 – Rekommenderad dos

Vikt [kg]	Mängd Duvyzat oral suspension som ska tas två gånger dagligen
15 till mindre än 20	2,5 ml
20 till mindre än 40	3,5 ml
40 till mindre än 60	5,0 ml
60 eller mer	6,0 ml

Om den förskrivna dosen är mer än 5 ml per dos kan du använda samma doseringsspruta mer än en gång.

Dosen kan behöva sänkas (se tabell 2) av läkaren om vissa symtom uppträder (se Varningar och försiktighet):

- minskat antal blodplättar
- måttlig till svår diarré (fler än 4 tarmtömningar per dag)
- förhöjda nivåer av blodfetter.

Tabell 2 – Första dosminskning

Vikt [kg]	Mängd Duvyzat oral suspension som ska tas två gånger dagligen
15 till mindre än 20	2,0 ml
20 till mindre än 40	2,5 ml
40 till mindre än 60	3,5 ml
60 eller mer	4,5 ml

Om ovanstående besvär inte förbättras kan läkaren vilja sänka dosen ytterligare (se tabell 3).

Tabell 3 – Andra dosminskning

Vikt [kg]	Mängd Duvyzat oral suspension som ska tas två gånger dagligen
15 till mindre än 20	1,5 ml
20 till mindre än 40	2,0 ml
40 till mindre än 60	3,0 ml
60 eller mer	4,0 ml

Om besvären ändå kvarstår eller om du upplever oregelbundna hjärtslag kan läkaren besluta att helt avbryta behandlingen med Duvyzat.

Administreringssätt

Duvyzat ska sväljas.

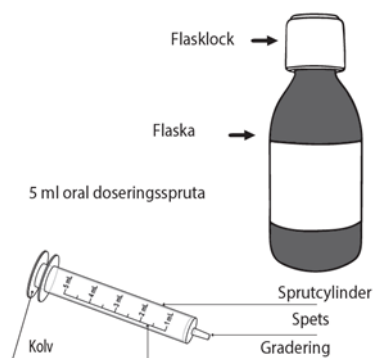
Den orala suspensionen måste skakas för hand i minst 30 sekunder genom att vända flaskan cirka 40 gånger upp och ned tills den orala suspensionen är nogt blandad och har ett enhetligt utseende. Suspensionen doseras med hjälp av den graderade orala doseringssprutan.

Viktig information om hur Duvyzat doseras:

Fråga läkare eller apotekspersonal om hur du mäter upp ordinerad dos.

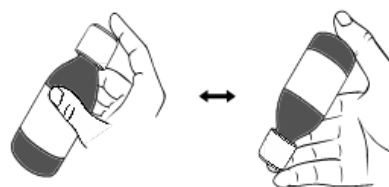
- Ta Duvyzat enligt läkarens ordination (se tabell 1, 2, 3)
- Rekommenderad dos Duvyzat tas via munnen 2 gånger om dagen
- Ta Duvyzat som det är (ska inte spädas i/med vatten eller andra vätskor)
- Duvyzat ska tas tillsammans med mat för att minska den bittra smaken hos givinstat
- Använd alltid den orala doseringssprutan (5 ml) som medföljer läkemedlet.

Endast när flaskan används för första gången: Ta ut flaskan med Duvyzat och den 5 ml orala doseringssprutan ur kartongen (se figur A).



Figur A

Steg 1: Kontrollera att flaskan är ordentligt försluten och skaka den cirka 40 gånger under **minst 30 sekunder** genom att upprepade gånger vända flaskan upp och ned (se figur B). Sluta när Duvyzat oral suspension är väl blandad och har ett enhetligt utseende.



Figur B

Steg 2: Öppna flaskan genom att trycka ner flasklocket och vrida det åt vänster (moturs) (se figur C). Kasta inte flasklocket.

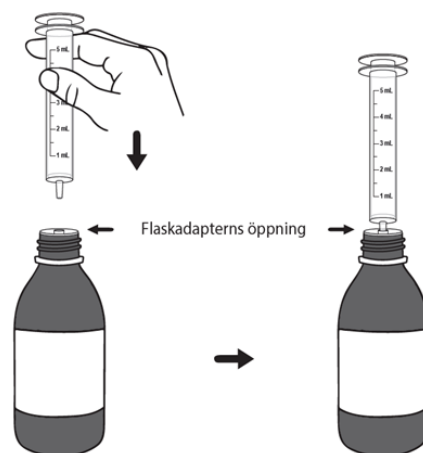


Figur C

Steg 3:

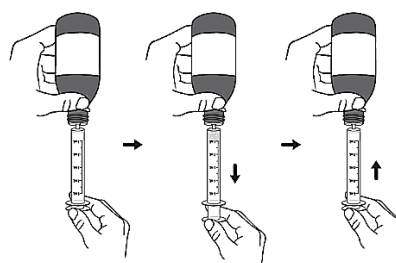
Endast vid första användning: Ta den medföljande orala doseringssprutan som ska användas och för in sprutspetsen i flaskadapters öppning (se figur D).

Vid alla andra användningstillfällen: Ta den medföljande orala doseringssprutan som ska användas och tryck in kolven hela vägen (för att pressa ut luften) och för med fast hand in spetsen i flaskadapters öppning (se figur D).



Figur D

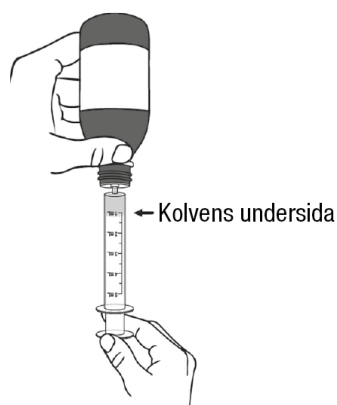
Steg 4: Medan du håller doseringssprutan på plats, vänd flaskan upp och ner. Dra långsamt ut kolven för att dra ut en liten mängd suspension. Tryck sedan in kolven hela vägen för att ta bort eventuella luftbubblor (se figur E).



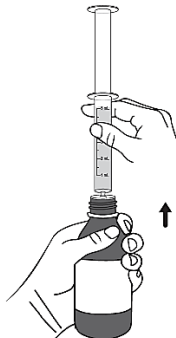
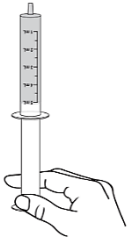
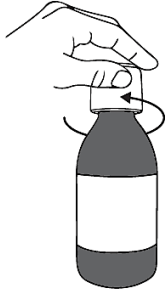
Figur E

Steg 5: Dra långsamt ut kolven tills kolvens undersida är i linje med markeringen på den orala doseringssprutan som motsvarar den ordinerade dosen Duvyzat (se figur F).

Om den ordinerade dosen är mer än 5 ml behöver du använda samma doseringsspruta mer än en gång.



Figur F

Steg 6: Medan du håller kolven på plats, vänd tillbaka flaskan till upprätt läge och placera den på ett plant underlag. Ta ut den orala doseringssprutan genom att försiktigt vrida eller dra den ut ur flaskadapters öppning. Håll inte doseringssprutan i kolven eftersom kolven kan lossna (se figur G). Ta eller ge Dyvyzat så fort det har dragits upp i den orala doseringssprutan. Förvara inte läkemedlet i den fyllda orala doseringssprutan.	 Figur G
Steg 7: Kontrollera att den ordinerade mängden (ml) Dyvyzat har dragits upp i den orala doseringssprutan. (se figur H). I figur H visas ett exempel på en 5 ml-dos. Din dos kan motsvara en annan mängd.	 Figur H
Steg 8: Barnet eller den vuxne ska sitta upprätt när den tar en dos Dyvyzat. Placera spetsen på den orala doseringssprutan mot insidan av kinden. Tryck långsamt in kolven hela vägen tills inget läkemedel finns kvar i den orala doseringssprutan. Om den ordinerade dosen är högre än 5 ml, upprepa steg 3 till steg 8 för att ge den återstående delen av dosen.	
Steg 9: Efter användning, sätt på flasklocket igen och skruva åt höger (medurs) (se figur I).	 Figur I
Steg 10: Tvätta den orala doseringssprutan i vatten och låt torka. Förvara den orala doseringssprutan på en ren och torr plats.	

Om du har tagit för stor mängd av Dyvyzat

Kontakta läkare eller sjukhus om du har fått i dig mer än den ordinerade dosen av Duvyzat. Läkaren kommer att avgöra vilken behandling som behövs. Detta kan omfatta kontroll av hjärtfunktionen.

Om du har glömt att ta Duvyzat

Det är viktigt att ta rätt dos.

Om du glömmet en dos, ta nästa dos när det är dags.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Duvyzat

Sluta inte ta Duvyzat utan att först tala med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du kan få en eller flera av följande biverkningar när du har tagit Duvyzat:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- magont (buksmärta)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- diarré
- förhöjda nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi)
- feber (pyrexia)
- kräkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- oro (ångest)
- förstoppning
- minskad aptit
- yrsel
- hudrodnad (erytem)
- trötthet (utmattning)
- diarré och kräkningar (gastroenterit)
- blåmärken
- förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i blodet
- ledsmärta (artralgi)
- muskelsmärter (myalgi)
- muskelsvaghet
- hudutslag

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet som listas i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Duvyzat ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP: Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Används inom 60 dagar efter öppnande.

Kasta all oanvänd Duvyzat oral suspension efter 60 dagar efter första öppnande av flaskan.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är givinostat.

En ml oral suspension innehåller 8,86 mg givinostat (som hydrokloridmonohydrat).

- Övriga innehållsämnen är: polysorbat 20 (E432), glycerol (E422), dragantgummi (E413), natriumbenzoat (E211), persikosmak: naturliga aromämnen, aromämnen, propylenglykol (E1520), gräddsmak: naturliga aromämnen, aromämnen, propylenglykol (E1520), natriumsackarin (E954), flytande sorbitol (E420), vinsyra (E334), natriumhydroxid (E524), renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Duvyzat är en vit till benvit eller svagt rosa oral suspension.

Förpackning med en 140 ml-flaska.

Flaskan är förpackad med en 5 ml graderad oral doseringsspruta. Den orala doseringssprutan är graderad från 1 till 5 ml i steg om 0,5 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Tillverkare

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spanien

eller

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milano

Italien

Skanna QR-koden med en mobil enhet för att få bipacksedeln på olika språk.



Eller besök webbadressen <https://www.duvyzat.eu>

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.

- **Likhet**

CHMP anser att Duvyzat inte är likvärdigt med godkänt läkemedel med sär-läkemedelsstatus i den mening som avses i artikel 3 i kommissionens förordning (EG) nr 847/2000, såsom ytterligare förklaras i den europeiska offentliga utredningsrapporten (EPAR).