

Summarized Information English

Informations résumées Français

Samengevatte informatie Nederlands

## Summarized information\_English

Product Name	Givinostat
Active substance	8.86 mg/ml givinostat
Indication and conditions of use	<p><b>Indication:</b></p> <p>Compassionate Use Program (CUP) for the treatment of ambulant patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD), aged 6 years and older and with concomitant corticosteroid treatment.</p> <p><b>Conditions of use:</b></p> <p>Givinostat oral suspension (8,86 mg/mL) should be administered orally as 2 oral doses daily while the patient is in a fed state. Before its use, the suspension must be shaken for at least 30 seconds, approximately 40 times, by rotating the bottle by 180° and the homogeneity of the obtained suspension verified. The suspension will be administered by means of graduated dosing syringes.</p> <p>Each dose of givinostat is based on body weight and dosing schedule that shall be determined by the treating physician in accordance with the CUP protocol.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><b>Patient Inclusion Criteria:</b></p> <p>The program will start in EPIDYS sites (24) in Europe (including 2 sites in Belgium), with the possibility to expand to other certified DMD centers within the EPIDYS clinical trial country.</p> <p><u>Subjects must meet all the following inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmed diagnosis of DMD in ambulant patients aged 6 years and older with concomitant corticosteroid treatment.</li> <li>• Patient is not a candidate for any licensed and reimbursed or standard-of-care pharmacological DMD therapy option -except for Corticosteroids- available at the time of inclusion.</li> <li>• In patients with hypokalaemia this should be corrected prior to initiation of givinostat and monitored in case of dehydration due to diarrhoea.</li> <li>• Patient must be willing to use adequate contraception</li> <li>• Health Care Insurance and Patient residency in respective country.</li> </ul> <p><b>Patient Exclusion Criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with a platelet count less than <math>150 \times 10^9/l</math></li> <li>• Fasting triglycerides &gt; 300 mg/dl</li> <li>• Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 7.1 of the protocol.</li> <li>• Concomitant treatment with any DMD drug (investigational or licensed) other than corticosteroids</li> <li>• Previous exposure to any DMD drug (investigational or licensed) other than corticosteroids without adequate wash out.</li> <li>• Patient is eligible for any ongoing clinical trial for DMD or patient is participating in another CUP or any ongoing clinical trial. Prior to considering a patient for enrolment in the CUP/MNP, the treating physician must check ongoing clinical trials that could be suitable for the patients and check the inclusion and exclusion criteria of the CUP on euclinicaltrials.eu (CTIS).</li> <li>• QTc interval &gt; 500 ms or the change from baseline is &gt; 60 ms.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with hereditary fructose intolerance (HFI) should not take this medicinal product.</li> </ul>																																							
<p>Treatment - Dose regimens and method of administration</p>	<p>Treatment with givinostat should be initiated by a physician who is experienced in the management of Duchenne Muscular Dystrophy.</p> <p>Baseline platelet counts and triglycerides should be obtained and assessed before initiation of givinostat. Treatment with givinostat must not be initiated in patients with a platelet count below <math>150 \times 10^9/L</math>. Platelet count and triglycerides must be monitored as recommended during treatment to determine whether dosing adjustments are necessary (see dose adjustment instructions below).</p> <p>In addition in patients with underlying cardiac disease or taking concomitant medicines that cause QT prolongation, an ECG should be obtained when initiating treatment with givinostat, during concomitant use, and as clinically indicated.</p> <p>The recommended dose of givinostat is based on body weight, and should be administered orally twice a day (refer to Table 1).</p> <p style="text-align: center;"><b>Table 1 – Recommended Dosage</b></p> <table border="1" data-bbox="392 880 1417 1090"> <thead> <tr> <th>Weight<sup>(a)</sup></th> <th>Dosage</th> <th>Oral suspension volume</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg to less than 20 kg</td> <td>22.2 mg twice daily</td> <td>2.5 ml twice daily</td> </tr> <tr> <td>20 kg to less than 40 kg</td> <td>31 mg twice daily</td> <td>3.5 ml twice daily</td> </tr> <tr> <td>40 kg to less than 60 kg</td> <td>44.3 mg twice daily</td> <td>5 ml twice daily</td> </tr> <tr> <td>60 kg or more</td> <td>53.2 mg twice daily</td> <td>6 ml twice daily</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a) Based on actual body weight</p> <p>The decision to continue treatment in patients who become non-ambulatory should be taken at the discretion of the physician based on the overall benefit and risk assessment.</p> <p><i>Dose adjustment for thrombocytopenia, diarrhoea or hypertriglyceridaemia</i></p> <p>A dose reduction (see Table 2) should be applied for patient with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Platelet count <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math> verified by two assessments one week apart,</li> <li>or</li> <li>Moderate or severe diarrhoea (more than 4 stools per day),</li> <li>or</li> <li>Fasting triglycerides <math>&gt; 300</math> mg/dl verified by two assessments one week apart.</li> </ul> <p>Based on the severity of these adverse reactions, treatment interruption prior to dosage modification should be considered.</p> <p style="text-align: center;"><b>Table 2 – Dosage modifications for adverse reactions</b></p> <table border="1" data-bbox="363 1756 1453 2033"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Weight<sup>(a)</sup></th> <th colspan="2">First Dosage Modification<sup>(b)</sup></th> <th colspan="2">Second Dosage Modification<sup>(c)</sup></th> </tr> <tr> <th>Dosage</th> <th>Oral Suspension Volume</th> <th>Dosage</th> <th>Oral Suspension Volume</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg to less than 20 kg</td> <td>17.7 mg twice daily</td> <td>2 ml twice daily</td> <td>13.3 mg twice daily</td> <td>1.5 ml twice daily</td> </tr> <tr> <td>20 kg to less than 40 kg</td> <td>22.2 mg twice daily</td> <td>2.5 ml twice daily</td> <td>17.7 mg twice daily</td> <td>2 ml twice daily</td> </tr> <tr> <td>40 kg to less than 60 kg</td> <td>31 mg twice daily</td> <td>3.5 ml twice daily</td> <td>26.6 mg twice daily</td> <td>3 ml twice daily</td> </tr> </tbody> </table>	Weight <sup>(a)</sup>	Dosage	Oral suspension volume	15 kg to less than 20 kg	22.2 mg twice daily	2.5 ml twice daily	20 kg to less than 40 kg	31 mg twice daily	3.5 ml twice daily	40 kg to less than 60 kg	44.3 mg twice daily	5 ml twice daily	60 kg or more	53.2 mg twice daily	6 ml twice daily	Weight <sup>(a)</sup>	First Dosage Modification <sup>(b)</sup>		Second Dosage Modification <sup>(c)</sup>		Dosage	Oral Suspension Volume	Dosage	Oral Suspension Volume	15 kg to less than 20 kg	17.7 mg twice daily	2 ml twice daily	13.3 mg twice daily	1.5 ml twice daily	20 kg to less than 40 kg	22.2 mg twice daily	2.5 ml twice daily	17.7 mg twice daily	2 ml twice daily	40 kg to less than 60 kg	31 mg twice daily	3.5 ml twice daily	26.6 mg twice daily	3 ml twice daily
Weight <sup>(a)</sup>	Dosage	Oral suspension volume																																						
15 kg to less than 20 kg	22.2 mg twice daily	2.5 ml twice daily																																						
20 kg to less than 40 kg	31 mg twice daily	3.5 ml twice daily																																						
40 kg to less than 60 kg	44.3 mg twice daily	5 ml twice daily																																						
60 kg or more	53.2 mg twice daily	6 ml twice daily																																						
Weight <sup>(a)</sup>	First Dosage Modification <sup>(b)</sup>		Second Dosage Modification <sup>(c)</sup>																																					
	Dosage	Oral Suspension Volume	Dosage	Oral Suspension Volume																																				
15 kg to less than 20 kg	17.7 mg twice daily	2 ml twice daily	13.3 mg twice daily	1.5 ml twice daily																																				
20 kg to less than 40 kg	22.2 mg twice daily	2.5 ml twice daily	17.7 mg twice daily	2 ml twice daily																																				
40 kg to less than 60 kg	31 mg twice daily	3.5 ml twice daily	26.6 mg twice daily	3 ml twice daily																																				

	60 kg or more	39.9 mg twice daily	4.5 ml twice daily	35.4 mg twice daily	4 ml twice daily
	<p>(a) Based on actual body weight</p> <p>(b) If the adverse reaction(s) persist after the first dosage modification, proceed to the second dosage modification.</p> <p>(c) If the adverse reaction(s) persist after the second dosage modification, givinostat should be discontinued.</p> <p>Patients should not take a double or extra dose if a dose is missed.</p> <p><i>Paediatric population</i> The efficacy and safety of givinostat in children below 6 years of age has not been established. No data are available.</p> <p>Please refer to the protocol for safety information.</p>				
Duration of the program	<p>The CUP will run from the date of approval by FAMHP.</p> <p>The Sponsor has the right to terminate this program at any time. Reasons for terminating the program may include the following:</p> <p>In case reimbursement is not achieved, no new patients can enter the program, but the applicant shall continue to provide the medicinal product to these patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless otherwise decided by the competent authority for scientific reasons.</p> <p>HCPs is responsible for Therapy monitoring and determination of the treatment duration from medical point of view.</p> <p>Italfarmaco reserves the right to limit or to close registration of new patients at any time, especially if significant changes should appear during the reimbursement process.</p> <p>In the event the program is closed for any of the above reasons, very thoughtful and timely discussions will take place between Italfarmaco and individual centre/ practitioner to ensure optimal and timely transition to a suitable alternative medicine.</p> <p>CUP will be discontinued if requested by the higher federal authorities or in case of any safety issues (for example events which negatively impact the benefit risk-assessment of the drug used in the CUP).</p> <p>The program will also be stopped when givinostat is commercialized in Belgium.</p> <p>At the moment the program ends, patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal product. If, and as long as the medicinal product is not commercially available in Belgium in the indication of the program, the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program unless the competent authority has decided otherwise because of scientific reasons.</p>				
Conditions of distribution	<p>The treating physician, prior to considering a patient for enrolment in the CUP/MNP, must consult euclinicaltrials.eu (CTIS). The treating physician must check ongoing clinical trials that could be suitable for the patients and checks the inclusion and exclusion criteria of the CUP.</p> <p>The treating physician must register for the CUP with Uniphar Durbin Ireland (email should be sent to <a href="mailto:givinostat@uniphar.com">givinostat@uniphar.com</a>) and submits the request for each individual patient.</p>				

	<p>The responsible physician verifies the request for each patient. The responsible physician sends his/her agreement to the Uniphar within 3 days. This decision will be communicated to the treating physician.</p> <p>If the patient does not meet the defined eligibility criteria for the program the case may be rejected. The treating physician is informed of the outcome of the assessment.</p> <p>In case of positive opinion, Uniphar will make givinostat available to the hospital pharmacy within a maximum of five working days.</p> <p>In total, it will take 10 working days from patient application to drug availability in the hospital pharmacist.</p> <p>For follow up requests, the treating physician should place the order with Uniphar via the online portal.</p>
Responsible of the program	<p><b>Responsible of the program</b></p> <p>Italfarmaco S.p.A.          Viale Fulvio Testi 330          20126          Milano          Italy</p> <p><b>Responsible Physician for the program:</b></p> <p>Dr. Erik Present (MD)          BV Axtalis          Arthur Van Laethemstraat 1          9050 Gentbrugge  <a href="http://www.axtalism.com">www.axtalism.com</a>          +32- (0)<a href="tel:+3232486784756">486/784756</a>  <a href="mailto:erik.present@axtalism.com">erik.present@axtalism.com</a></p> <p><b>For questions related to the drug supply:</b></p> <p>Uniphar Durbin Ireland  <a href="mailto:givinostat@uniphar.com">givinostat@uniphar.com</a></p>
Modalities for the disposal	<p>All unused or expired medication should be destroyed according to local practice and hospital's standard operating procedures (SOPs) as soon as possible after the patient's discontinuation from the CUP. Medication provided for an individual patient request under the CUP should be used for that specific patient only.</p>
The information for registration of suspected unexpected serious	<p>The Physicians or their designees are requested to collect and assess any AE/ADR, including death from any cause that occurs, reported by the patient or their parent/legal guardian and to question the patient or their Parent/legal guardian about AEs/ADR and under current illnesses at each visit according to Standards of care during the treatment period and any follow-up visit performed to monitor any AE/ADR until recovery.</p>

<p>adverse reactions</p>	<p>Any AE/ADR occurring following the programme drug intake shall be recorded and submitted by the physician to Italfarmaco via e-mail (<a href="mailto:CASEREPORTING@italfarmacogroup.com">CASEREPORTING@italfarmacogroup.com</a>) within twenty-four (24) hours of collection.</p> <p><b>Side effects of the program drug</b></p> <p>There may be side effects of the programme drug, which may include the following, coming from the evaluation of 222 givinostat treated patients with DMD:</p> <p><u>Very common (occurring in more than 10% of patients):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower than normal number of platelets (i.e., a type of blood cell that contributes to blood clotting). This may result in easy bruising.</li> <li>• Diarrhea</li> <li>• Vomiting</li> <li>• Fever</li> <li>• Higher than normal level of a certain type of fat (triglycerides) in the blood</li> <li>• Joint pain</li> </ul> <p><u>Common (occurring in 5%-10% of patients):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Too little thyroid hormone. Symptoms may include weight gain, constipation, dry skin, and sensitivity to the cold. Also called underactive thyroid</li> <li>• Constipation</li> <li>• Tiredness (fatigue)</li> <li>• Higher than normal level of thyroid stimulating hormone (TSH level), which indicates that the thyroid gland is not making enough thyroid hormone</li> <li>• Decreased appetite</li> <li>• Rash</li> </ul> <p>These side effects were generally mild to moderate and were reversible upon dose adjustment. Doses 5-fold higher than the recommended dose of givinostat cause heart rate and heart rhythm abnormalities i.e. QTc prolongation in ECG.</p>
--------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Givinostat
Nom de la substance active	8,86 mg/ml de givinostat
Indication et conditions d'utilisation	<p><b>Indication :</b></p> <p>Programme d'accès compassionnel (PAC) pour le traitement par givinostat chez des patients ambulants atteints de Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) âgés de 6 ans et plus, recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes..</p> <p><b>Conditions d'utilisation :</b></p> <p>Avant utilisation, la suspension doit être agitée pendant au moins 30 secondes, <u>environ 40 fois</u>, en retournant le flacon de 180° et l'homogénéité de la suspension doit être vérifiée visuellement. Une mauvaise agitation peut entraîner un surdosage ou un sous-dosage.</p> <p>Le givinostat doit être pris tel quel (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être dilué dans/avec de l'eau ou d'autres liquides).</p> <p>La suspension doit être administrée à l'aide de seringues orales graduées fournies pour mesurer le volume approprié de suspension correspondant à la dose prescrite pour le patient.</p> <p>Le givinostat doit être administré lors d'un repas pour atténuer son goût amer.</p> <p>Chaque dose de givinostat est basée sur le poids corporel et le schéma posologique qui seront déterminés par le médecin traitant conformément au protocole du PUC.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><b>Critères d'inclusion des patients :</b></p> <p>Le programme débutera dans les sites EPIDYS (24) en Europe (dont 2 sites en Belgique), pour éventuellement s'étendre à d'autres centres DMD experts dans le pays où a eu lieu l'essai clinique EPIDYS.</p> <p><u>Les patients doivent répondre à tous les critères d'inclusion suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic confirmé de DMD chez les patients ambulants âgés de 6 ans et plus recevant un traitement concomitant par corticothérapie .</li> <li>• Le patient n'est pas candidat à une option thérapeutique pharmacologique DMD autorisée et remboursée ou standard - à l'exception des corticostéroïdes - disponible au moment de l'inclusion.</li> <li>• Chez les patients présentant une hypokaliémie, celle-ci doit être corrigée avant l'initiation du givinostat et surveillée en cas de déshydratation due à une diarrhée.</li> <li>• Le patient doit être disposé à utiliser une contraception adéquate.</li> <li>• Le patient doit disposer d'une assurance maladie et résider le pays concerné.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion des patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients présentant une numération plaquettaire inférieure à <math>150 \times 10^9/l</math></li> <li>• Triglycérides à jeun &gt; 300 mg/dl</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 7.1 du protocole.</li> <li>• Patient non éligible (ou non inclus) à aucun essai en cours dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)</li> <li>• Patient ayant déjà été exposé à un traitement dans la DMD (autorisé ou dans le cadre d'un essai clinique) autres que les corticoïdes, sans période de sevrage thérapeutique (wash-out) adaptée.</li> <li>• Le patient est éligible à un essai clinique en cours pour la DMD ou participe à un autre programme d'études cliniques communes (CUP) ou à un essai clinique en cours. Avant d'envisager l'inclusion d'un patient dans le CUP/MNP, le médecin traitant doit consulter les essais cliniques en cours susceptibles de lui convenir et vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion du CUP sur euclinicaltrials.eu (CTIS).</li> <li>• Intervalle QTc &gt; 500 ms ou variation par rapport à la valeur initiale &gt; 60 ms.</li> <li>• Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.</li> </ul>															
<p>Traitement - Posologie et mode d'administration</p>	<p>Le traitement par givinostat doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne.</p> <p>La numération plaquettaire et le taux de triglycérides initiaux doivent être mesurés avant l'instauration du traitement par givinostat. Le traitement par givinostat ne doit pas être instauré chez les patients dont la numération plaquettaire est inférieure à <math>150 \times 10^9/L</math>. La numération plaquettaire et le taux de triglycérides doivent être surveillés conformément aux recommandations pendant le traitement afin de déterminer si des ajustements posologiques sont nécessaires (voir les instructions d'ajustement posologique ci-dessous).</p> <p>De plus, chez les patients présentant une maladie cardiaque sous-jacente ou prenant des médicaments concomitants provoquant un allongement de l'intervalle QT, un ECG doit être réalisé à l'instauration du traitement par givinostat, pendant l'utilisation concomitante et selon les indications cliniques.</p> <p>La dose recommandée de givinostat est calculée en fonction du poids corporel et doit être administrée par voie orale deux fois par jour (voir le tableau 1).</p> <p style="text-align: center;"><b>Table 1 – Recommended Dosage</b></p> <table border="1" data-bbox="414 1496 1441 1724"> <thead> <tr> <th>Poids<sup>(a)</sup></th> <th>Dosage</th> <th>Volume de suspension buvable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg à moins de 20 kg</td> <td>22.2 mg deux fois par jour</td> <td>2.5 ml deux fois par jour</td> </tr> <tr> <td>20 kg à moins de 40 kg</td> <td>31 mg deux fois par jour</td> <td>3.5 ml deux fois par jour</td> </tr> <tr> <td>40 kg à moins de 60 kg</td> <td>44.3 mg deux fois par jour</td> <td>5 ml deux fois par jour</td> </tr> <tr> <td>60 kg ou plus</td> <td>53.2 mg deux fois par jour</td> <td>6 ml deux fois par jour</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a) Basé sur le poids corporel réel</p> <p>La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui deviennent non ambulants doit être prise à la discrétion du médecin, en fonction de l'évaluation globale du bénéfice et des risques.</p> <p>Ajustement posologique en cas de thrombopénie, de diarrhée ou d'hypertriglycéridémie</p>	Poids <sup>(a)</sup>	Dosage	Volume de suspension buvable	15 kg à moins de 20 kg	22.2 mg deux fois par jour	2.5 ml deux fois par jour	20 kg à moins de 40 kg	31 mg deux fois par jour	3.5 ml deux fois par jour	40 kg à moins de 60 kg	44.3 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour	60 kg ou plus	53.2 mg deux fois par jour	6 ml deux fois par jour
Poids <sup>(a)</sup>	Dosage	Volume de suspension buvable														
15 kg à moins de 20 kg	22.2 mg deux fois par jour	2.5 ml deux fois par jour														
20 kg à moins de 40 kg	31 mg deux fois par jour	3.5 ml deux fois par jour														
40 kg à moins de 60 kg	44.3 mg deux fois par jour	5 ml deux fois par jour														
60 kg ou plus	53.2 mg deux fois par jour	6 ml deux fois par jour														

Une réduction de dose (voir Tableau 2) doit être appliquée chez les patients présentant :

- une numération plaquettaire  $< 150 \times 10^9/l$ , vérifiée par deux évaluations à une semaine d'intervalle,

ou

- une diarrhée modérée ou sévère (plus de 4 selles par jour),

ou

- un taux de triglycérides à jeun  $> 300 \text{ mg/dl}$ , vérifié par deux évaluations à une semaine d'intervalle.

En fonction de la gravité de ces effets indésirables, l'interruption du traitement avant modification posologique doit être envisagée.

**Table 2 – Modifications posologiques en cas d'effets indésirables**

Poids <sup>(a)</sup>	Première modification posologique <sup>(b)</sup>		Deuxième modification posologique <sup>(c)</sup>	
	Dosage	Volume de suspension buvable	Dosage	Volume de suspension buvable
15 kg à moins de 20 kg	17.7 mg deux fois par jour	2 ml deux fois par jour	13.3 mg deux fois par jour	1.5 ml deux fois par jour
20 kg à moins de 40 kg	22.2 mg deux fois par jour	2.5 ml deux fois par jour	17.7 mg deux fois par jour	2 ml deux fois par jour
40 kg à moins de 60 kg	31 mg deux fois par jour	3.5 ml deux fois par jour	26.6 mg deux fois par jour	3 ml deux fois par jour
60 kg ou plus	39.9 mg deux fois par jour	4.5 ml deux fois par jour	35.4 mg deux fois par jour	4 ml deux fois par jour

(a) En fonction du poids corporel réel.

(b) Si les effets indésirables persistent après la première modification posologique, procéder à la deuxième modification posologique.

(c) Si les effets indésirables persistent après la deuxième modification posologique, le traitement par givinostat doit être arrêté.

Le patient ne doit pas prendre de dose double ni de dose supplémentaire en cas d'oubli d'une dose.

Population pédiatrique

L'efficacité et l'innocuité du givinostat chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Veuillez consulter le protocole pour les informations de sécurité.

Durée

	<p>Le PUC commencera à la date d’approbation par l’AFMPS.</p> <p>Le promoteur se réserve le droit de mettre fin à ce programme à tout moment. Les motifs de cette résiliation peuvent être les suivants :</p> <p>En cas de non-remboursement, aucun nouveau patient ne peut intégrer le programme, mais le demandeur doit continuer à fournir le médicament aux patients déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme fermé, sauf décision contraire de l'autorité compétente pour des raisons scientifiques.</p> <p>Le médecin est responsable du suivi thérapeutique et de la détermination de la durée du traitement d'un point de vue médical.</p> <p>Italfarmaco se réserve le droit de limiter ou de clôturer l'inscription de nouveaux patients à tout moment, notamment en cas de modifications importantes du processus réglementaire ou de remboursement.</p> <p>En cas de clôture du programme pour l'une des raisons mentionnées ci-dessus, des discussions approfondies et opportunes auront lieu entre Italfarmaco et le centre/praticien concerné afin d'assurer une transition optimale et rapide vers une prise en charge alternative adaptée.</p> <p>Le PAC sera interrompu à la demande des autorités fédérales supérieures ou en cas de problème de sécurité (par exemple, des événements ayant un impact négatif sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament utilisé dans le cadre du PAC).</p> <p>À la fin du programme, les patients inclus dans le programme devront passer au médicament commercialisé disponible sur le marché. Si le médicament n'est pas disponible sur le marché belge dans l'indication du programme, le demandeur pourra continuer à fournir le médicament selon les modalités du programme clôturé , sauf si les autorités compétentes en décident autrement pour des raisons médicales.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Le médecin traitant, avant d'envisager l'inscription d'un patient au PAC, doit consulter euclinicaltrials.eu (CTIS).</p> <p>Le médecin traitant doit vérifier les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifier les critères d’inclusion et d’exclusion du PUC.</p> <p>Le médecin traitant doit s’inscrire au PAC auprès d’Uniphar Durbin Ireland (un e-mail doit être envoyé à <a href="mailto:givinostat@uniphar.com">givinostat@uniphar.com</a>) et soumettre la demande pour chaque patient individuellement.</p> <p>Le médecin responsable vérifie les demandes pour chaque patient. Le médecin responsable transmet ensuite son accord à Uniphar dans un délai de 3 jours. Cette décision sera communiquée au médecin traitant.</p> <p>Si le patient ne répond pas aux critères d’éligibilité définis dans le programme, le programme peut être refusé. Le médecin traitant est informé des résultats de l’évaluation.</p> <p>En cas e validation, Uniphar mettra le givinostat à la disposition de la pharmacie de l’hôpital dans un délai maximum de cinq jours ouvrables.</p>

	<p>Au total, 10 jours ouvrables sont nécessaires entre la demande du patient et la disponibilité du médicament auprès du pharmacien de l'hôpital.</p> <p>Pour les demandes de suivi, le médecin traitant doit passer la commande auprès d'Uniphar via le portail en ligne.</p>
<p>Responsable du program</p>	<p><b>Responsable du programme</b></p> <p>Italfarmaco S.p.A.          Flacone Fulvio Testi 330          20126          Milan          Italie</p> <p><b>Médecin responsable du programme :</b></p> <p>Dr. Erik Present (MD)          BV Axtalis          Arthur Van Laethemstraat 1          9050 Gentbrugge  <a href="http://www.axtalis.com">www.axtalis.com</a>          +32- (0)<a href="tel:+3230486784756">486/784756</a>  <a href="mailto:erik.present@axtalis.com">erik.present@axtalis.com</a></p> <p><b>Pour les questions relatives à l'approvisionnement en médicament :</b></p> <p>Uniphar Durbin Ireland  <a href="mailto:givinostat@uniphar.com">givinostat@uniphar.com</a></p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tous les médicaments non utilisés ou périmés doivent être détruits selon la pratique locale et les procédures opérationnelles standard (POS) de l'hôpital dès que possible après interruption de la participation du patient au PUC. Le médicament fourni pour une demande individuelle de patient dans le cadre du PUC doit être utilisé pour ce patient spécifique uniquement.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves</p>	<p>Il est demandé aux médecins ou à leurs représentants de recueillir et évaluer tout EI/EIM (événements indésirables / événements indésirables liés au médicament), y compris le décès toutes causes confondues, signalé par le patient ou son parent/tuteur légal et de questionner le patient ou son parent/tuteur légal sur les EI/EIM et les maladies en cours à chaque visite conformément aux Normes de soins pendant la période de traitement et toute visite de suivi effectuée afin de surveiller tout EI/EIM jusqu'à guérison.</p> <p>Tout EI/EIM survenant après la prise du médicament du programme doit être enregistré et soumis par le médecin à Italfarmaco par e-mail</p>

([CASEREPORTING@italfarmacogroup.com](mailto:CASEREPORTING@italfarmacogroup.com)) dans les vingt-quatre (24) heures suivant le recueil.

**Effets secondaires du médicament du programme**

Il peut y avoir des effets secondaires liés au médicament du programme, qui peuvent inclure les effets suivants, provenant de l'évaluation de 222 patients atteints de DMD traités par givinostat :

Très fréquents (survenant chez plus de 10 % des patients):

- Nombre de plaquettes inférieur à la normale (c.-à-d. un type de cellules sanguines qui contribue à la coagulation du sang). Cela peut entraîner une tendance aux ecchymoses.
- Diarrhée
- Vomissements
- Fièvre
- Taux plus élevé que la normale d'un certain type de graisses (triglycérides) dans le sang
- Douleurs articulaires

Fréquents (survenant chez 5 à 10 % des patients):

- Trop peu d'hormones thyroïdiennes. Les symptômes peuvent comprendre une prise de poids, une constipation, une sécheresse cutanée et une sensibilité au froid. Également appelé hypothyroïdie.
- Constipation
- Fatigue (épuisement)
- Taux de thyroïdostimuline (TSH) plus élevé que la normale, ce qui indique que la thyroïde ne produit pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes
- Diminution de l'appétit
- Éruption cutanée

Ces effets secondaires étaient généralement d'intensité légère à modérée et étaient réversibles après ajustement de la dose. Des doses 5 fois supérieures à la dose recommandée de givinostat provoquent des anomalies de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque, c'est-à-dire un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG.

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Givinostat
Naam actieve substantie	8,86 mg/ml givinostat
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><b>Indicatie:</b></p> <p>Givinostat-programma voor gebruik in schrijnende gevallen (Compassionate Use Programme, CUP) voor de behandeling van ambulante patiënten van 6 jaar en ouder met Duchenne spierdystrofie (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) en met gelijktijdige behandeling met corticosteroiden.</p> <p><b>Gebruiksvoorwaarden:</b></p> <p>Givinostat orale suspensie (8,86 mg/ml) moet oraal worden toegediend in de vorm van 2 orale doses per dag als de patiënt gegeten heeft. Vóór gebruik moet de suspensie ongeveer 40 maal worden geschud gedurende 30 seconden door het flesje 180° te draaien en de homogeniteit van de verkregen suspensie moet worden geverifieerd. De suspensie wordt toegediend door middel van geïndividualiseerde doseringsspuiten.</p> <p>Elke dosis givinostat is gebaseerd op het lichaamsgewicht en een dosisschema dat door de behandelend arts wordt bepaald in overeenstemming met het CUP-protocol.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><b>Inclusiecriteria voor patiënten:</b></p> <p>Het programma zal starten in EPIDYS-locaties (24) in Europa (waaronder 2 locaties in België), en mogelijk uitbreiden naar andere gecertificeerde DMD-centra binnen het land van de EPIDYS clinical trial.</p> <p><u>Proefpersonen moeten aan alle volgende inclusiecriteria voldoen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevestigde diagnose van DMD bij ambulante patiënten van 6 jaar en ouder met gelijktijdige behandeling met corticosteroiden.</li> <li>• De patiënt komt niet in aanmerking voor een goedgekeurde en vergoede of standaardbehandeling met farmacologische DMD-therapie, met uitzondering van corticosteroiden, die beschikbaar is op het moment van inclusie.</li> <li>• Bij patiënten met hypokaliëmie moet dit vóór aanvang van de behandeling met givinostat worden gecorrigeerd en moet de patiënt worden gecontroleerd op uitdroging als gevolg van diarree.</li> <li>• De patiënt moet bereid zijn adequate anticonceptie te gebruiken.</li> <li>• Zorgverzekering en woonplaats van de patiënt in het betreffende land.</li> </ul> <p><b>Exclusiecriteria voor patiënten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten met een bloedplaatjesaantal van minder dan <math>150 \times 10^9/l</math></li> <li>• Nuchtere triglyceriden <math>&gt; 300 \text{ mg/dl}</math></li> <li>• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 7.1 van het protocol vermelde hulpstoffen.</li> <li>• Gelijktijdige behandeling met een ander DMD-medicijn (onderzoeksgeneesmiddel of geregistreerd geneesmiddel) dan corticosteroiden</li> <li>• Eerdere blootstelling aan een ander DMD-medicijn (onderzoeksgeneesmiddel of geregistreerd geneesmiddel) dan corticosteroiden zonder adequate washout.</li> <li>• De patiënt komt in aanmerking voor deelname aan een lopende klinische studie voor DMD of neemt deel aan een andere CUP of een lopende klinische studie. Voordat een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan de CUP/MNP, moet de behandelend arts controleren welke lopende klinische studies geschikt kunnen</li> </ul>

	<p>zijn voor de patiënt en de inclusie- en exclusiecriteria van de CUP op euclinicaltrials.eu (CTIS) controleren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc-interval &gt; 500 ms of de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde is &gt; 60 ms.</li> <li>• Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.</li> </ul>															
<p>Behandeling - Doseringsschema's en toedieningswijze</p>	<p>De behandeling met givinostat dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van Duchenne spierdystrofie.</p> <p>Het aantal bloedplaatjes en triglyceriden dient bij aanvang van de behandeling te worden gemeten en beoordeeld vóór aanvang van de behandeling met givinostat. Behandeling met givinostat mag niet worden gestart bij patiënten met een bloedplaatjesaantal lager dan <math>150 \times 10^9/l</math>. Het aantal bloedplaatjes en triglyceriden dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd zoals aanbevolen om te bepalen of dosisaanpassingen nodig zijn (zie de instructies voor dosisaanpassing hieronder).</p> <p>Daarnaast dient bij patiënten met een onderliggende hartaandoening of die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die QT-verlenging veroorzaken, een ECG te worden gemaakt bij aanvang van de behandeling met givinostat, tijdens gelijktijdig gebruik en zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p>De aanbevolen dosis givinostat is gebaseerd op het lichaamsgewicht en dient tweemaal daags oraal te worden toegediend (zie tabel 1).</p> <p style="text-align: center;"><b>Tabel 1 – Aanbevolen dosering</b></p> <table border="1" data-bbox="499 1055 1525 1263"> <thead> <tr> <th>Gewicht<sup>(a)</sup></th> <th>Dosering</th> <th>Orale suspensie volume</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg tot 20 kg</td> <td>22.2 mg tweemaal daags</td> <td>2.5 ml tweemaal daags</td> </tr> <tr> <td>20 kg tot 40 kg</td> <td>31 mg tweemaal daags</td> <td>3.5 ml tweemaal daags</td> </tr> <tr> <td>40 kg tot 60 kg</td> <td>44.3 mg tweemaal daags</td> <td>5 ml tweemaal daags</td> </tr> <tr> <td>60 kg en meer</td> <td>53.2 mg tweemaal daags</td> <td>6 ml tweemaal daags</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a) Gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht</p> <p>De beslissing om de behandeling voort te zetten bij patiënten die niet meer kunnen lopen, dient ter beoordeling van de arts te worden genomen op basis van de algehele baten-risicobeoordeling.</p> <p>Dosisaanpassing bij trombocytopenie, diarree of hypertriglyceridemie</p> <p>Een dosisverlaging (zie tabel 2) dient te worden toegepast bij patiënten met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytenaantal &lt; <math>150 \times 10^9/l</math>, geverifieerd door twee metingen met een tussenpoos van één week,</li> </ul> <p>of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Matige of ernstige diarree (meer dan 4 stoelgangen per dag),</li> </ul> <p>of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuchtere triglyceriden &gt; 300 mg/dl, geverifieerd door twee metingen met een tussenpoos van één week.</li> </ul>	Gewicht <sup>(a)</sup>	Dosering	Orale suspensie volume	15 kg tot 20 kg	22.2 mg tweemaal daags	2.5 ml tweemaal daags	20 kg tot 40 kg	31 mg tweemaal daags	3.5 ml tweemaal daags	40 kg tot 60 kg	44.3 mg tweemaal daags	5 ml tweemaal daags	60 kg en meer	53.2 mg tweemaal daags	6 ml tweemaal daags
Gewicht <sup>(a)</sup>	Dosering	Orale suspensie volume														
15 kg tot 20 kg	22.2 mg tweemaal daags	2.5 ml tweemaal daags														
20 kg tot 40 kg	31 mg tweemaal daags	3.5 ml tweemaal daags														
40 kg tot 60 kg	44.3 mg tweemaal daags	5 ml tweemaal daags														
60 kg en meer	53.2 mg tweemaal daags	6 ml tweemaal daags														

Gezien de ernst van deze bijwerkingen dient onderbreking van de behandeling vóór dosisaanpassing te worden overwogen.

**Tabel 2 – Doseringaanpassingen in geval van bijwerkingen**

Gewicht <sup>(a)</sup>	Eerste doseringaanpassing <sup>(b)</sup>		Tweede doseringaanpassing <sup>(c)</sup>	
	Dosering	Orale Suspensie Volume	Dosering	Orale Suspensie Volume
15 kg tot 20 kg	17.7 mg tweemaal daags	2 ml tweemaal daags	13.3 mg tweemaal daags	1.5 ml tweemaal daags
20 kg tot 40 kg	22.2 mg tweemaal daags	2.5 ml tweemaal daags	17.7 mg tweemaal daags	2 ml tweemaal daags
40 kg tot 60 kg	31 mg tweemaal daags	3.5 ml tweemaal daags	26.6 mg tweemaal daags	3 ml tweemaal daags
60 kg en meer	39.9 mg tweemaal daags	4.5 ml tweemaal daags	35.4 mg tweemaal daags	4 ml tweemaal daags

(a) Gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht

(b) Als de bijwerking(en) na de eerste dosisaanpassing aanhouden, ga dan verder met de tweede dosisaanpassing.

(c) Als de bijwerking(en) na de tweede dosisaanpassing aanhouden, dient de behandeling met givinostat te worden stopgezet.

Patiënten mogen geen dubbele of extra dosis innemen als een dosis is gemist.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van givinostat bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Raadpleeg het protocol voor veiligheidsinformatie.

Looptijd

De CUP zal lopen vanaf de datum van goedkeuring door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De opdrachtgever heeft het recht om dit programma op elk moment te beëindigen. Redenen voor het beëindigen van het programma zijn onder meer:

- Indien de vergoeding niet wordt geregeld, kunnen er geen nieuwe patiënten meer aan het programma deelnemen. De aanvrager moet het geneesmiddel echter wel blijven verstrekken aan de patiënten die al in het programma zijn opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders beslist.
- De arts is verantwoordelijk voor de monitoring van de therapie en het bepalen van de behandelingsduur vanuit medisch oogpunt.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Italfarmaco behoudt zich het recht voor om de registratie van nieuwe patiënten te allen tijde te beperken of te sluiten, met name indien er significante wijzigingen optreden tijdens het vergoedingsproces.</li> <li>• Indien het programma om een van de bovengenoemde redenen wordt stopgezet, zullen er zeer zorgvuldige en tijdige gesprekken plaatsvinden tussen Italfarmaco en het individuele centrum/de individuele behandelaar om een optimale en tijdige overgang naar een geschikt alternatief geneesmiddel te garanderen.</li> <li>• Het CUP zal worden stopgezet op verzoek van de hogere federale autoriteiten of in geval van veiligheidsproblemen (bijvoorbeeld gebeurtenissen die de batenrisicobeoordeling van het geneesmiddel dat in het CUP wordt gebruikt negatief beïnvloeden).</li> <li>• Na afloop van het programma dienen patiënten die in het programma zijn opgenomen over te stappen op het commercieel verkrijgbare geneesmiddel. Indien en zolang het geneesmiddel niet commercieel verkrijgbaar is in België voor de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders heeft besloten.</li> </ul>
Distributievoorwaarden	<p>De behandelend arts moet, voordat hij een patiënt in aanmerking laat komen voor inschrijving in het CUP/MNP, euclinicaltrials.eu (CTIS) raadplegen.</p> <p>De behandelend arts moet lopende klinische onderzoeken controleren die geschikt kunnen zijn voor de patiënten en de inclusie- en exclusiecriteria van het CUP controleren.</p> <p>De behandelend arts moet zich aanmelden voor het CUP bij Uniphar Durbin Ierland (e-mail moet worden verzonden naar <a href="mailto:givinostat@uniphar.com">givinostat@uniphar.com</a>) en dient dit verzoek in voor elke individuele patiënt.</p> <p>De verantwoordelijke arts controleert het verzoek voor elke patiënt. De verantwoordelijke arts stuurt zijn/haar akkoord binnen 3 dagen naar Uniphar. Deze beslissing zal worden meegedeeld aan de behandelend arts.</p> <p>Als de patiënt niet voldoet aan de gedefinieerde geschiktheidscriteria voor het programma, kan de casus worden afgewezen. De behandelend arts wordt geïnformeerd over de uitkomst van de beoordeling.</p> <p>In geval van een positief oordeel zal Uniphar givinostat binnen maximaal vijf werkdagen beschikbaar stellen aan de ziekenhuisapotheek.</p> <p>In totaal duurt het 10 werkdagen vanaf de aanvraag van de patiënt tot de beschikbaarheid van het geneesmiddel bij de ziekenhuisapotheeker.</p> <p>Voor follow-upaanvragen moet de behandelend arts de bestelling bij Uniphar plaatsen via het online portaal.</p>
Verantwoordelijke van het programma	<p><b>Verantwoordelijk voor het programma</b></p> <p>Italfarmaco S.p.A.        Viale Fulvio Testi 330        20126        Milaan        Italië</p>

	<p><b>Verantwoordelijke arts voor het programma:</b></p> <p>Dr. Erik Present (MD)          BV Axtalis          Arthur Van Laethemstraat 1          9050 Gentbrugge  <a href="http://www.axtalis.com">www.axtalis.com</a>          +32- (0)486/784756  <a href="mailto:erik.present@axtalis.com">erik.present@axtalis.com</a></p> <p><b>Voor vragen met betrekking tot de geneesmiddelloorraad:</b></p> <p>Uniphar Durbin Ierland  <a href="mailto:givinostat@uniphar.com">givinostat@uniphar.com</a></p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte of vervallen medicatie dient zo snel mogelijk na het staken van het CUP door de patiënt vernietigd te worden volgens de lokale praktijk en de standaardwerkwijzen van het ziekenhuis. Medicatie verstrekt voor een individueel patiëntverzoek onder het CUP mag alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</p>	<p>De artsen of hun vertegenwoordigers worden verzocht om alle AE's/ADR's te verzamelen en te beoordelen, inclusief overlijden door welke oorzaak dan ook die zich voordoet, gemeld door de patiënt of zijn/haar ouder/wettelijke vertegenwoordiger en om de patiënt of zijn/haar ouder/wettelijke vertegenwoordiger volgens de zorgstandaard en bij huidige ziekte bij elk bezoek vragen te stellen over AE's/ADR's tijdens de behandelingsperiode en elk follow-upbezoek dat wordt uitgevoerd om eventuele AE's/ADR's te controleren tot herstel.</p> <p>Alle AE's/ADR's die optreden na inname van het geneesmiddel in het programma, moeten binnen vierentwintig (24) uur na afname worden geregistreerd en ingediend door de arts bij Italfarmaco via e-mail (<a href="mailto:CASEREPORTING@italfarmacogroup.com">CASEREPORTING@italfarmacogroup.com</a>).</p> <p><b>Bijwerkingen van het geneesmiddel van het programma</b></p> <p>Er kunnen bijwerkingen zijn van het geneesmiddel van het programma, die kunnen bestaan uit het volgende, afkomstig uit de beoordeling van 222 met givinostat behandelde patiënten met DMD:</p> <p><u>Zeer vaak (treedt op bij meer dan 10% van de patiënten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minder bloedplaatjes dan normaal (d.w.z. een type bloedcel dat bijdraagt aan de bloedstolling). Dit kan leiden tot gemakkelijk blauwe plekken krijgen</li> <li>• Diarree</li> <li>• Braken</li> <li>• Koorts</li> <li>• Hoger dan normaal niveau van een bepaald type vet (triglyceriden) in het bloed</li> <li>• Gewrichtspijn</li> </ul> <p><u>Vaak voorkomend (treedt op bij 5%-10% van de patiënten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Te weinig schildklierhormoon. Symptomen zijn onder meer gewichtstoename, constipatie, droge huid en gevoeligheid voor kou. Ook wel traag werkende schildklier genoemd</li> <li>• Verstopping</li> </ul>

- Vermoeidheid (moe voelen)
- Hoger dan normaal niveau van schildklierstimulerend hormoon (TSH-spiegel), wat aangeeft dat de schildklier niet genoeg schildklierhormoon aanmaakt
- Verminderde eetlust
- Huiduitslag

Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht tot matig en waren omkeerbaar na dosisaanpassing. Doseringen die 5 keer hoger zijn dan de aanbevolen dosis givinostat veroorzaken hartfrequentie- en hartritmestoornissen, d.w.z. QTc-verlenging bij ECG.