ITF PHARMA GMBH
ITALFARMACO® GROUP

Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter enthält 8,86 mg Givinostat (als Hydrochlorid-Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Milliliter enthält 4,4 mg Natriumbenzoat (E 211).
Jeder Milliliter enthält 400 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.
Weiße bis creme- oder zartrosafarbene homogene Suspension nach dem Schütteln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Givinostat sollte von einem in der Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat müssen die Ausgangswerte der Thrombozyten und Triglyceride erhoben und beurteilt werden. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als 150 × 10^9/l darf die Behandlung mit Givinostat nicht begonnen werden. Thrombozytenzahlen und Triglyceride sollten wie empfohlen während der Behandlung überwacht werden, um zu erkennen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.4 und nachstehende Hinweise zu Dosisanpassungen).

Außerdem sollte bei Patienten mit zugrundeliegender Herzerkrankung oder Begleitmedikation, die eine QT-Verlängerung verursacht, ein EKG zu Beginn der Behandlung mit Givinostat, bei Anwendung von Begleitmedikation und wenn klinisch indiziert aufgezeichnet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosis Givinostat beruht auf dem Körpergewicht und wird zweimal täglich eingenommen (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Die Entscheidung, ob die Behandlung bei Patienten, die ihre Gehfähigkeit verlieren, fortgesetzt werden soll, wird nach Ermessen des Arztes nach Beurteilung der gesamten Vorteile und Risiken getroffen.

Dosisanpassung bei Thrombozytopenie, Diarrhö oder Hypertriglyceridämie
Eine Dosisreduktion (siehe Tabelle 2) sollte erfolgen für Patienten mit:
- Thrombozytenzahl < 150 × 10^9/l, bestätigt durch zwei Messungen im Abstand von einer Woche,

oder
- mittelschwerer oder schwerer Diarrhö (mehr als 4-mal Stuhlgang pro Tag),

oder
- Nüchtern-Triglyceriden > 300 mg/dl, bestätigt durch zwei Messungen im Abstand von einer Woche.

Je nach der Schwere dieser Nebenwirkungen sollte vor der Dosismodifikation eine Behandlungsunterbrechung in Betracht gezogen werden.

Siehe Tabelle 2

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollten Patienten keine doppelte oder zusätzliche Dosis einnehmen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvyzat bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Vor der Anwendung muss die Suspension mindestens 30 Sekunden lang geschüttelt werden, indem die Flasche etwa 40 Mal um 180° gedreht wird, und die Homogenität der Suspension sollte visuell überprüft werden. Nicht ausreichendes Schütteln kann zu Über- oder Unterdosierung führen.

Duvyzat muss in dieser Form eingenommen werden (d. h. nicht mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten verdünnen).
Die Suspension ist mithilfe der beiliegenden graduierten Dosierspritze zur Abmessung des korrekten Suspensionsvolumens, das der verschriebenen Dosis entspricht, zu verabreichen.
Duvyzat sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um den bitteren Geschmack von Givinostat zu mildern.

Anwendung von Duvyzat Suspension zum Einnehmen über eine enterale Ernährungssonde
Duvyzat Suspension zum Einnehmen kann über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Wirkungen

Die Anwendung von Givinostat ist mit einer dosisabhängigen Thrombozytopenie und anderen Zeichen einer Myelosuppression, einschließlich Reduktion des Hämoglobins und Neutropenie, assoziiert.
Diese Wirkung ist bei den Thrombozytenwerten am bedeutendsten (siehe Abschnitt 4.8).
Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Die Thrombozytenzahlen sind während der Behandlung mit Givinostat engmaschig zu überwachen, d h. in den ersten zwei Behand-

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierung

Gewicht[a]	Dosierung	Menge der oralen Suspension
15 kg bis < 20 kg	22,2 mg zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich
20 kg bis < 40 kg	31 mg zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich
40 kg bis < 60 kg	44,3 mg zweimal täglich	5 ml zweimal täglich
Ab 60 kg	53,2 mg zweimal täglich	6 ml zweimal täglich

[a] Basierend auf dem derzeitigen Körpergewicht

Tabelle 2 – Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

	Erste Dosisanpassung[b]		Zweite Dosisanpassung[c]	
Gewicht[a]	Dosierung	Menge der oralen Suspension	Dosierung	Menge der oralen Suspension
15 kg bis < 20 kg	17,7 mg zweimal täglich	2 ml zweimal täglich	13,3 mg zweimal täglich	1,5 ml zweimal täglich
20 kg bis < 40 kg	22,2 mg zweimal täglich	2,5 ml zweimal täglich	17,7 mg zweimal täglich	2 ml zweimal täglich
40 kg bis < 60 kg	31 mg zweimal täglich	3,5 ml zweimal täglich	26,6 mg zweimal täglich	3 ml zweimal täglich
Ab 60 kg	39,9 mg zweimal täglich	4,5 ml zweimal täglich	35,4 mg zweimal täglich	4 ml zweimal täglich

[a] Basierend auf dem derzeitigen Körpergewicht
[b] Wenn die Nebenwirkungen nach der ersten Dosisanpassung anhalten, ist mit der zweiten Dosisanpassung fortzufahren.
[c] Wenn die Nebenwirkungen nach der zweiten Dosisanpassung anhalten, ist Duvyzat abzusetzen.

lungsmonaten alle 2 Wochen, nach drei Monaten und danach alle 3 Monate.

Bei anhaltender Thrombozytopenie sollte die Givinostat-Dosis angepasst werden. Die Behandlung ist abzubrechen, wenn die Abweichungen fortbestehen (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit Dosiserhöhung aufgrund einer Gewichtszunahme sollte die Thrombozytenzahl in den ersten zwei Monaten nach der Dosiserhöhung alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Erhöhte Triglyceride

Die Anwendung von Givinostat ist mit erhöhten Serum-Triglyceriden assoziiert.
Vor Beginn der Behandlung mit Givinostat sollten die Triglyceridspiegel gemessen werden.
Die Triglyceride sind mindestens in Monat 3, Monat 6 und danach alle 6 Monate zu kontrollieren.
Bei DMD-Patienten mit anhaltend erhöhten Nüchtern-Triglyceridspiegeln (> 300 mg/dl) sollte die Givinostat-Dosis wie in Abschnitt 4.2 angegeben angepasst werden.
Die Behandlung mit Givinostat ist zu beenden, wenn die Triglyceride trotz ausreichender diätetischer Maßnahmen und Dosisanpassung erhöht bleiben (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Störungen

In den klinischen Studien mit Givinostat bei DMD waren Diarrhö und Erbrechen sehr häufige Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).
Diarrhö und Erbrechen treten normalerweise in den ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Givinostat auf.
Die Gabe von Antiemetika oder Antidiarrhoika kann während der Behandlung mit Givinostat erwogen werden.
Zur Vorbeugung einer Dehydratation sind Flüssigkeiten und Elektrolyte nach Bedarf zu ersetzen.
Die Dosis von Givinostat sollte bei mittelschwerer oder schwerer Diarrhö (mehr als 4-mal Stuhlgang pro Tag) angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Die Behandlung ist abzubrechen, wenn die Nebenwirkungen fortbestehen (siehe Abschnitt 4.2).

QTc-Verlängerung

Givinostat kann bei 5-mal höheren als den empfohlenen Dosen eine Verlängerung des QTc-Intervalls verursachen.
Givinostat ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade de pointes), Patienten mit erblichem Long-QT-Syndrom, koronarer Herzkrankheit, Elektrolytstörungen oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die eine QT-Verlängerung hervorrufen. Bei diesen Patienten sollten EKGs zu Beginn der Behandlung mit Duvyzat, bei Begleitmedikation und sofern klinisch angezeigt aufgezeichnet werden.
Bei Patienten mit einer Hypokaliämie ist diese vor Beginn der Behandlung mit Givinostat zu korrigieren und im Falle einer Dehydratation aufgrund von Diarrhö zu überwachen.
Duvyzat soll nicht angewendet werden, wenn das QTc-Intervall > 500 ms oder die Änderung vom Ausgangswert > 60 ms beträgt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Patienten mit einer erblichen Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Sorbitol pro Milliliter; dies entspricht 40 mg/kg.
Die additive Wirkung von gleichzeitig angewendeten Produkten, die Sorbitol (oder Fructose) enthalten, sowie die Aufnahme von Sorbitol (oder Fructose) mit der Nahrung sind zu berücksichtigen.
Der Sorbitolgehalt in oralen Arzneimitteln kann die Bioverfügbarkeit anderer gleichzeitig angewendeter oraler Arzneimittel beeinflussen.

Dieses Arzneimittel enthält 4,4 mg Natriumbenzoat pro Milliliter, entsprechend 0,44 mg/kg.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn Duvyzat zusammen mit Medikamenten verschrieben wird, die das QT-Intervall bei bekanntem oder möglichem Risiko für Torsade de pointes verlängern, wie zum Beispiel Anästhetika (z. B. Sevofluran, Propofol), Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol), Antiemetika (Ondansetron), Antibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin), Antimykotika (Fluconazol), Antipsychotika (Aripiprazol, Risperidon) und Antihistaminika (z. B. Famotidin). Diese Auflistung ist beispielhaft und nicht vollständig.

Die Wirkung einer gemeinsamen Anwendung von Duvyzat und Antithrombotika auf die Thrombozytenzahlen ist nicht bekannt.

Duvyzat sollte bei Patienten, die eine Begleitmedikation erhalten, die die Triglyceridwerte erhöht, mit Vorsicht angewendet werden, da es das Risiko einer Hypertriglyceridämie erhöhen kann.

Wirkung von Givinostat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer Wechselwirkungsstudie an Menschen wurde eine schwache CYP3A4-Hemmung, überwiegend im Darm, gezeigt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Givinostat mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben, ist Vorsicht geboten.

Die Möglichkeit der Hemmung des Transportproteins P-gp im Darm ist nicht auszuschließen. Arzneimittel, die Substrate des P-gp-Transporters sind und eine geringe therapeutische Breite haben, sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Givinostat angewendet werden.

Eine schwache Hemmung des renalen Aufnahmetransporters OCT2 wurde *in vitro* und in klinischen Studien mit Givinostat anhand von Kreatininmessungen beobachtet. Arzneimittel, die Substrate des OCT2-Transporters sind und eine geringe therapeutische Breite haben, sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Givinostat angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Givinostat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Als Vorsichtsmaßnahme ist in der Schwangerschaft ein Verzicht auf die Anwendung von Givinostat anzuraten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Givinostat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling ist nicht auszuschließen. Givinostat soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Givinostat auf die menschliche Fertilität vor. Givinostat zeigte bei männlichen Ratten unerwünschte Wirkungen auf die akzessorischen Geschlechtsdrüsen; die Fertilität der Tiere war jedoch nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Givinostat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Nach der Anwendung von Givinostat können Schwindel und Erschöpfung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Duvyzat basiert auf einer doppelblinden, placebokontrollierten 18-monatigen Phase-III-Studie mit insgesamt 179 gehfähigen DMD-Patienten ab 6 Jahren mit Steroid-Begleitmedikation, von denen 118 Givinostat bis zu 62 mg zweimal täglich und 61 Placebo erhielten (EPIDYS-Studie).

Die häufigsten Ereignisse, die in der placebokontrollierten Studie auftraten (basierend auf zusammengefassten Begriffen, soweit zutreffend) waren Diarrhö (38,1 %), Bauchschmerzen (33,9 %), Thrombozytopenie (32,2 %), Erbrechen (28,8 %) und Hypertriglyceridämie (22,9 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 3). Die Tabelle enthält Nebenwirkungen, die in der EPIDYS-Studie bei mit Givinostat behandelten Patienten um mehr als 2 % häufiger als unter Placebo gemeldet wurden.

Die Häufigkeitskategorien sind definiert wie folgt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3

Tabelle 3 – Nebenwirkungen, die in der placebokontrollierten EPIDYS-Studie bei mit Givinostat behandelten Patienten um mehr als 2 % häufiger als unter Placebo gemeldet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[(a)]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypertriglyceridämie[(b)]	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel
Gefäßerkrankungen		Hämatom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhöe[(c)], Erbrechen, Bauchschmerzen[(d)]	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Erythem, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Fatigue
Untersuchungen		Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht[(e)]

[(a)] Thrombozytopenie umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie;
[(b)] Hypertriglyceridämie umfasst Hypertriglyceridämie und erhöhte Triglyceride im Blut;
[(c)] Diarrhöe umfasst Diarrhö und weicher Stuhl;
[(d)] Bauchschmerzen umfasst Bauchschmerzen und Oberbauchschmerzen;
[(e)] Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht umfasst anormale Schilddrüsenfunktionswerte und Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Änderungen
Es zeigte sich, dass Givinostat die Thrombozytenzahlen reduziert, wobei die größte Reduktion nach etwa 88 Tagen beobachtet wurde und die Thrombozytenzahlen während der gesamten Behandlung niedrig blieben. Es traten keine schweren Blutungsereignisse im Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie auf. Nach einer Reduktion der Givinostatdosis normalisierten sich die Thrombozytenwerte in etwa 3 – 4 Wochen.
Eine Thrombozytopenie trat bei 32,2 % der mit Duvyzat behandelten Patienten und bei keinem Patienten unter Placebo auf. Von diesen Reaktionen wurden 86,8 % als leicht und 13,2 % als mittelgradig gemeldet.
Niedrige Thrombozytenzahlen führten bei 28 % der Patienten zu einer Reduktion der Givinostatdosis. Patienten mit Thrombozyten-Ausgangswerten unter dem unteren Grenzwert des Normbereichs wurden aus den Studien ausgeschlossen.
Bei mit Givinostat behandelten Patienten wurden auch reduzierte Hämoglobin- und Neutrophilenwerte im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Änderungen der Triglyceride
Es zeigte sich, dass Givinostat die Triglyceridspiegel erhöht; der höchste Wert wurde nach etwa 221 Tagen beobachtet. Nach einer Unterbrechung der Givinostat-Einnahme gehen die Triglyceridwerte in etwa 90 Tagen auf die Ausgangswerte zurück.
Hohe Triglyceridwerte (d. h. > 300 mg/dl) führten bei 2 % der mit Duvyzat behandelten Patienten zum Absetzen und bei 8 % zu einer Dosisanpassung von Duvyzat.
Eine Hypertriglyceridämie trat bei 22,9 % der mit Duvyzat behandelten Patienten auf. Von diesen Ereignissen wurden 70,4 % als leicht, 25,9 % als mittelgradig und ein Fall (3,7 %) als schwer gemeldet.

Gastrointestinale Störungen
Gastrointestinale Störungen, darunter Diarrhö, Erbrechen und Bauchschmerzen, traten bei mit Givinostat behandelten Patienten auf.
Diarrhö wurde bei 38 % der mit Duvyzat behandelten Patienten gemeldet (1 schwerer Fall), verglichen mit 18 % der Patienten unter Placebo. Diarrhö trat normalerweise in den ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Duvyzat auf.
Erbrechen trat bei 29 % der mit Duvyzat behandelten Patienten (2 schwere Fälle), verglichen mit 13 % der Patienten unter Placebo auf. Das Erbrechen trat normalerweise in den ersten zwei Monaten der Behandlung auf.
Bauchschmerzen kamen bei 34 % der mit Duvyzat behandelten Patienten und 23 % der Patienten unter Placebo vor. Ein Fall der Bauchschmerzen war schwerwiegend.

Beschreibung anderer Laborwertabweichungen
Die unerwünschten Reaktionen Hypothyreose und/oder erhöhter TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon)-Wert traten bei 5 % der mit Duvyzat behandelten Patienten im Vergleich zu 2 % der Patienten unter Placebo auf.
Außerdem wurde bei längerer Behandlung das Ereignis Hypothyreose (häufig) beobachtet.
Die TSH-Werte im Blut lagen allgemein innerhalb des Doppelten des oberen Grenzwertes des Normbereichs und die Schilddrüsenhormonwerte waren nicht oder geringfügig verändert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Versorgung, einschließlich kardialer Überwachung, eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX14.

Wirkmechanismus

Givinostat ist ein Klasse-I- und -II-Histon-Deacetylase(HDAC)-Hemmer, der die unkontrollierte Aktivität der HDAC, die zum Krankheitsbild der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) beiträgt, in dystrophen Muskeln moduliert.
Es wurde nachgewiesen, dass die HDAC-Hemmung durch Givinostat die Schädigung der Muskelfasern, die chronische Muskelentzündung, die Fibrose und die Fetteinlagerungen reduziert sowie die mitochondriale Biogenese fördert.
Der Wirkmechanismus von Givinostat ist unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation des Dystrophin-Gens, die die Krankheit verursacht.

Muskelfettanteil, beurteilt mittels MR-Spektroskopie

Der prozentuale Fettanteil (fat fraction, FF) der Musculi vasti laterales (vastus lateralis muscle, VLM) der Oberschenkel wurde in der EPIDYS-Studie mithilfe von Magnetresonanzspektroskopie gemessen. Nach 18 Monaten betrug bei Patienten mit einem VLM-Ausgangsfettanteil im Bereich von > 5 % bis ≤ 30 % die mittlere Zunahme des VLM-Fettanteils, gemessen anhand der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate (least square, LS), 7,63 % bei den mit Duvyzat behandelten Patienten verglichen mit 10,56 % Zunahme bei den Patienten, die Placebo erhielten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In der EPIDYS-Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvyzat bei DMD-Patienten beurteilt. EPIDYS war eine 18-monatige, im Verhältnis 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 179 gehfähigen DMD-Patienten im Alter ab 6 Jahren. Givinostat oder Placebo wurden während der gesamten Studie zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Corticosteroiden verabreicht. Die Patienten wurden in zwei Gruppen rekrutiert:

- Gruppe A (120 Patienten): Teilnehmer mit einer VLM-Ausgangs-FF im Bereich von > 5 % und ≤ 30 %, beurteilt mittels MRS.
- Gruppe B (59 Patienten): Teilnehmer mit einer VLM-Ausgangs-FF außerhalb des genannten Bereichs (die anderen Kriterien waren gleich).

Es wurde ein gewichtsabhängiges Behandlungsregime angewendet. Die Anfangsdosis betrug initial 17,7 – 62 mg Givinostat p. o. zweimal täglich, mit einer reduzierten Dosis von 11,8 – 41,4 mg zweimal täglich. Das Protokoll wurde anschließend geändert, indem die Anfangsdosis für neue Teilnehmer auf 11,8 – 41,4 mg zweimal täglich reduziert und eine weitere Dosisreduktion auf 9,4 – 33,1 mg zweimal täglich ermöglicht wurde.
Der primäre Endpunkt in Gruppe A (im Voraus festgelegte primäre Analysepopulation) war die Änderung der Zeit, die für das Erklimmen von 4 Treppenstufen (4 stairs climb, 4SC) nach 18 Monaten benötigt wurde.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, Givinostat reduzierte die Verschlechterung des 4SC signifikant (p = 0,035) im Vergleich zu Placebo, basierend auf der im Voraus festgelegten Analyse der logarithmierten Werte (Tabelle 4). Wenn die nicht logarithmierten Werte analysiert wurden, erhöhte sich das mittlere 4SC in der Givinostat-Gruppe um 1,25 Sekunden vs. 3,03 Sekunden in der Placebogruppe (siehe Tabelle 4). Daher betrug der Behandlungseffekt (Änderung gegenüber dem Ausgangswert, Givinostat minus Placebo) –1,78 Sekunden (p = 0,037).

Siehe Tabelle 4

Abbildung 1 zeigt die beobachtete mittlere Zeit für 4SC während der 72 Behandlungswochen in den zwei Gruppen.

Siehe Abbildung 1

Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Gruppe A waren die Änderung der körperlichen Funktionen von Baseline bis Monat 18, bewertet mithilfe des North Star Ambulatory Assessment (NSAA), Zeit für das Aufstehen vom Boden (time to rise from floor, TTR); 6-Minuten-Gehtest (6MWT); Muskelstärke, bewertet durch Knieextension und Ellenbogenflexion, gemessen mithilfe eines Handgeräts zur Messung der Muskelkraft (hand-held myometry, HHM), und Fettanteil der Musculi vasti laterales, beurteilt mittels Magnetresonanzspektroskopie (MRS). Insgesamt erreichten die Ergebnisse der wichtigsten sekundären Endpunkte, bei denen Funktion, Stärke und Morphologie der Muskeln gemessen wurden, keine formale statistische Signifikanz anhand der zuvor festgelegten Hochberg-Analyse, jedoch fielen alle Ergebnisse zugunsten von Givinostat aus (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2

Die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Givinostat werden in einer laufenden prospektiven, unverblindeten, langfristigen Verlängerungsstudie (OLE), der Studie 51, bewertet. Patienten, die die Phase-II-Studie zu Givinostat (Studie 43) abgeschlossen hatten, und Patienten, die die Phase-III-Studie zu Givinostat (EPIDYS) abgeschlossen hatten, wurden in Studie 51

Tabelle 4 – EPIDYS-Studie: Zeit (Sekunden) für 4SC, Änderung vom Ausgangswert bis Monat 18 (Gruppe A)

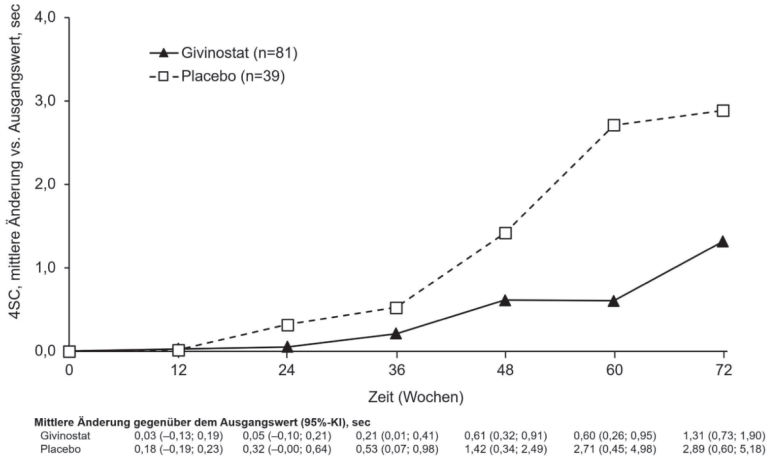
Zeit für 4SC	Givinostat§ (n = 81)	Placebo§ (n = 39)
Analyse der logarithmierten Werte*		
GLS-Mittelwert (logarithmierte Werte, SE) (95 %-KI)	1,27 (0,040) (1,172; 1,372)	1,48 (0,058) (1,317; 1,657)
Verhältnis der GLS-Mittelwerte (Givinostat/Placebo) (logarithmierte Werte, SE) (95 %-KI) p-Wert	0,86 (0,071) (0,745; 0,989) 0,0345	
Analyse der nicht logarithmierten Werte		
LS-Mittelwert (95 %-KI)	1,25 (0,311; 2,181)	3,03 (1,666; 4,394)
Differenz der LS-Mittelwerte (Givinostat – Placebo) (95 %-KI) p-Wert	–1,78 (–3,462; –0,106) 0,0374	

* Eine Analyse der logarithmierten Werte wurde durchgeführt, da die Daten nicht normalverteilt waren.

§ Givinostat oder Placebo wurden während der gesamten Studie zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Corticosteroiden angewendet.

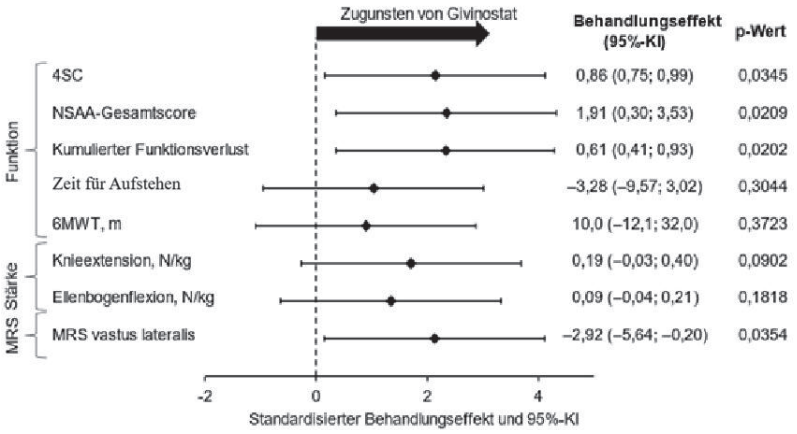
Hinweis: LS-Mittelwerte, Konfidenzintervalle und p-Werte werden durch ein Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modell zur Änderung des 4SC vom Ausgangswert in Monat 18 ermittelt.
Die Änderung des GLS-Mittelwerts gegenüber Baseline sollte als Änderung des Quotienten (Studienende/Studienbeginn) interpretiert werden.

Abbildung 1 – Studie 48: Beobachtete mittlere Änderung des 4SC in Sekunden im Verlauf der Behandlung (Gruppe A)



* Givinostat oder Placebo wurden während der gesamten Studie zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Corticosteroiden angewendet.

Abbildung 2 – EPIDYS-Studie: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte für Givinostat vs. Placebo (Gruppe A)§



§ Givinostat oder Placebo wurden während der gesamten Studie zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Corticosteroiden angewendet.

eingeschlossen. Zusätzlich wurden 30 nicht mit Givinostat vorbehandelte Patienten in die OLE-Kohorte eingeschlossen. Insgesamt wurden 207 männliche Patienten eingeschlossen und erhalten Givinostat in einem gewichtsabhängigen Dosiregime, das von 9,4 mg zweimal täglich bis 62 mg zweimal täglich reicht. Alle Patienten erhielten stabile Dosen von Corticosteroiden vor Studieneinschluss und setzen die Corticosteroidbehandlung während der gesamten Studie fort.

Der Nutzen/das Risiko von Givinostat ohne gleichzeitige Corticosteroidbehandlung bei DMD-Patienten wurde nicht ermittelt.

Der Nutzen/die Risiken von Givinostat bei nicht gehfähigen Patienten wurden bisher nicht ermittelt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Duvyzat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien über DMD in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Givinostat wird nach oraler Anwendung gut resorbiert. Die mittleren Plasmakonzentrationen steigen proportional mit der Dosis und maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 2 – 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Eine fettreiche Standardmahlzeit führte zu einem gewissen Anstieg der Exposition (um ca. 30 % erhöhte Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve [AUC] und um ca. 20 % erhöhte maximale Plasmakonzentration [C_{max}]) und zu einer Verzögerung der Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) um 2 bis 3 Stunden. Die Steady-State-Konzentrationen werden nach einmal täglicher und zweimal täglicher Anwendung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht. Eine mittelgradige Akkumulation auf weniger als das Doppelte wurde nach zweimal täglicher Anwendung beobachtet.
In einer physiologisch-pharmakokinetischen Analyse, die Daten von gesunden Probanden umfasste, wurde eine orale Bioverfügbarkeit ≥ 50 % beim Menschen nach einmaliger oraler Anwendung im Dosisbereich von 44,3 bis 177,2 mg berechnet.

Verteilung

Givinostat wird beim Menschen zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden und wird geringfügig in die roten Blutkörperchen verteilt (Verhältnis Blut zu Plasma = 1,3).

Biotransformation

In-vitro-Studien mit menschlichen Enzympräparaten zusammen mit dem Metabolismus beim Tier *in vitro* und *in vivo* zeigten, dass Givinostat weitgehend metabolisiert wird und mehrere Metaboliten bildet. CYP450 und UGTs sind nicht an den wichtigsten metabolischen Reaktionen beteiligt. Die Enzyme, die die Hauptmetaboliten erzeugen, wurden nur teilweise bestimmt. Vier wichtige Metaboliten, die inaktiv sind, wurden beim Menschen und bei Tierspezies beschrieben, allerdings in unterschiedlichen Mengen.

Elimination

Im Plasma zeigt Givinostat ein biphasisches Eliminationsprofil mit einer mittleren scheinbaren terminalen Eliminationsphase (Halbwertszeit) von etwa 6 Stunden. Die Elimination von Givinostat hängt wahrscheinlich vom Metabolismus und der anschließenden Ausscheidung über Nieren und Galle ab. Die Ausscheidung von Givinostat über den Urin und die Hauptmetaboliten beim Menschen wurden bei gesunden Probanden nach einzelnen und wiederholten Dosen von Givinostat untersucht. Der prozentuale Anteil des im Urin gefundenen unveränderten Givinostats war nach einmaliger und wiederholter zweimal täglicher Anwendung sehr gering (< 3 % der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Givinostat ist linear, da die AUC_{∞}, die nach einmaliger Anwendung erreicht wird, mit derjenigen bei wiederholter einmal täglicher Anwendung vergleichbar ist, wobei eine minimale scheinbare Akkumulation des Wirkstoffs im Verlauf der Zeit möglich ist (Bereich der gemessenen Akkumulationsquotienten 1,0 – 1,7).
Die Linearität wurde nach einmaliger Anwendung von Dosen zwischen 44,3 und 354,4 mg und mehrfacher Anwendung von Dosen zwischen 44,3 und 177,2 mg untersucht.

Körpergewicht

Aus den populationspharmakokinetischen Analysen ergab sich, dass das Körpergewicht die Clearance von Givinostat signifikant beeinflusst.
Die Wirkung ist nicht linear, d. h. die Wirkung ist bei geringeren Körpergewichten höher und bei Körpergewichten ab 30 kg geringer. Daher wird eine gewichtsabhängige Dosis empfohlen.

Charakteristika in besonderen Gruppen

Die populationspharmakokinetischen Analysen zeigen, dass Alter oder Begleitmedikation mit Corticosteroiden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Givinostat haben.
Die Pharmakokinetik von Givinostat wurde bei männlichen pädiatrischen DMD-Patienten im Alter ab 6 Jahren untersucht.

Leberfunktionsstörungen
Givinostat wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Bei der Anwendung und Überwachung des Arzneimittels bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen
Givinostat wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion sich auf die Givinostat-Exposition auswirkt, da die renale Ausscheidung keinen wesentlichen Eliminationsweg von Givinostat darstellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur oralen Toxizität mit wiederholten Dosen an Ratten und Affen wurde unter Givinostat eine dosisabhängige Abnahme der weißen Blutkörperchen und damit verbundene Atrophie der lymphatischen Organe (Thymus, Lymphknoten und Milz) sowie eine dosisabhängige Abnahme der roten Blutkörperchen und Thrombozyten und der Knochenmarkzellularität beobachtet. Ein Anstieg der Leberenzyme wurde ebenfalls festgestellt. Bei Affen wurde zusätzlich eine Gallengangshyperplasie hervorgerufen. Diese Toxizitäten waren im Allgemeinen nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel, aber sie traten bei Tieren nach geringeren Givinostat-Expositionen als denjenigen unter der maximalen empfohlenen Dosis für den Menschen (maximum recommended human dose, MRHD) auf.

Genotoxizität und Kanzerogenität

In hohen Dosen erwies sich Givinostat *in vitro* bei Bakterien als positiv für Frameshift-Mutationen (Ames-Test), negativ bei Säugetierzellen (TK+/– bei Maus-Lymphomzellen) und negativ *in vivo* bei transgenen BigBlue-Ratten und im Pig-A-Locus.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Givinostat *in vivo* über kein relevantes genotoxisches Potenzial verfügt.

Zurzeit liegen keine Daten von Kanzerogenitätsuntersuchungen mit Givinostat vor.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Givinostat verursachte dosisabhängige Verringerungen von Größe und Gewicht der männlichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen, die bereits bei der geringsten Dosis begannen. Tiere unter mittleren und hohen Dosen zeigten einen Anstieg des präkoitalen Intervalls und geringere Mengen von Kopulationsplugs, was wahrscheinlich durch eine Störung der Ejakulatbildung verursacht wurde. Die Spermienparameter und die Anzahl der trächtigen Weibchen wurden jedoch nicht beeinflusst.

In Toxizitätsstudien zur embryo-fetalen und prä- und postnatalen Entwicklung wurden unter den hohen Dosisstufen unerwünschte Wirkungen bei Muttertieren beobachtet. Die Auswirkungen auf die Trächtigkeit, die embryo-fetale Entwicklung und die Parameter der Nachkommen wurden als Folge der maternalen Toxizität angesehen. Auswirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung und die Parameter der Nachkommen wurden jedoch bereits bei mittleren Dosisstufen bei Ratten und Kaninchen in der Studie zur embryo-fetalen Entwicklung sowie in der Gruppe mit niedrigen Dosen in der Studie zur prä-/postnatalen Entwicklung beobachtet. Es ergaben sich keine negativen Wirkungen auf Verhalten, Nervenwachstum, sexuelle Reifung und Fortpflanzungsfunktionen der Nachkommen.
Insgesamt wurden Wirkungen bezüglich der Reproduktionstoxizität bei Tieren bei geringeren Givinostat-Expositionen als denjenigen unter der MRHD beobachtet, mit Ausnahme der Studie zur embryo-fetalen Entwicklung bei Kaninchen mit einer Sicherheitsspanne von etwa 10 gegenüber der Exposition beim Menschen unter der MRHD.

Toxizität bei juvenilen Tieren

Bei Ratten wurden unter den hohen Dosisstufen einige Auswirkungen auf hämatologische Parameter und lymphatische Organe beobachtet, die vollständig oder teilweise reversibel waren. Diese Wirkungen wurden bei Tieren bei niedrigeren Givinostat-Expositionen als denjenigen unter der MRHD beobachtet. Es wurden keine behandlungsbezogenen Wirkungen auf Wachstum, sexuelle Reifung, Reproduktionsleistung und neurologische Verhaltensentwicklung der Tiere beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20 (E 432)
Glycerol (E 422)
Tragant (E 413)
Natriumbenzoat (E 211)
Pfirsicharoma: natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Propylenglycol (E 1520)
Sahnearoma: natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Propylenglycol (E 1520)
Saccharin-Natrium (E 954)
Flüssiges Sorbitol (E 420)
Weinsäure (E 334)
Natriumhydroxid (E 524)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch: 60 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Flasche aus Polyethylenterephthalat mit 140 ml oraler Suspension, verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polyethylen hoher Dichte mit Spritzenadapter aus Polyethylen niedriger Dichte.
Jede Packung enthält eine Flasche und eine graduierte 10 ml-Dosierspritze.
Die 10 ml-Spritze ist in 0,5 ml-Schritten von 1 bis 10 markiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anwendung über eine enterale Ernährungssonde:

Duvyzat kann über eine enterale Ernährungssonde verabreicht werden. Duvyzat darf nicht mit Sondennahrung oder anderen Produkten gemischt werden. Vor und nach der Anwendung von Duvyzat ist die enterale Ernährungssonde jeweils mit mindestens 20 ml Wasser zu spülen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1930/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.06.2025

10. STAND DER INFORMATION

09/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt