

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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.

Weiß bis cremefarben oder zartrosafarbene homogene Suspension nach dem Schütteln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Duvyzat wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei geeigneten 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 $150 \times 10^9/l$ 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).

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

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 x 10⁹/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.

Tabelle 2 – Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Gewicht^(a)	Erste Dosisanpassung^(b)		Zweite Dosisanpassung^(c)	
	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.

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 durch ca. 40-maliges Drehen der Flasche um 180° geschüttelt und die Homogenität der Suspension 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 graduieren 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.

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 Behandlungsmonaten 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 (Thyreoida-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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* 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.

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 Magnetresonanztomographie gemessen. Nach 18 Monaten betrug bei Patienten mit einem VLM-Ausgangsfettanteil im Bereich von $> 5\%$ bis $\leq 30\%$ 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 $\leq 30\%$, 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 $17,7\text{--}62\text{ mg}$ Givinostat p.o. zweimal täglich, mit einer reduzierten Dosis von $11,8\text{--}41,4\text{ mg}$ zweimal täglich. Das Protokoll wurde anschließend geändert, indem die Anfangsdosis für neue Teilnehmer auf $11,8\text{--}41,4\text{ mg}$ zweimal täglich reduziert und eine weitere Dosisreduktion auf $9,4\text{--}33,1\text{ mg}$ 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 ($p=0,037$).

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.

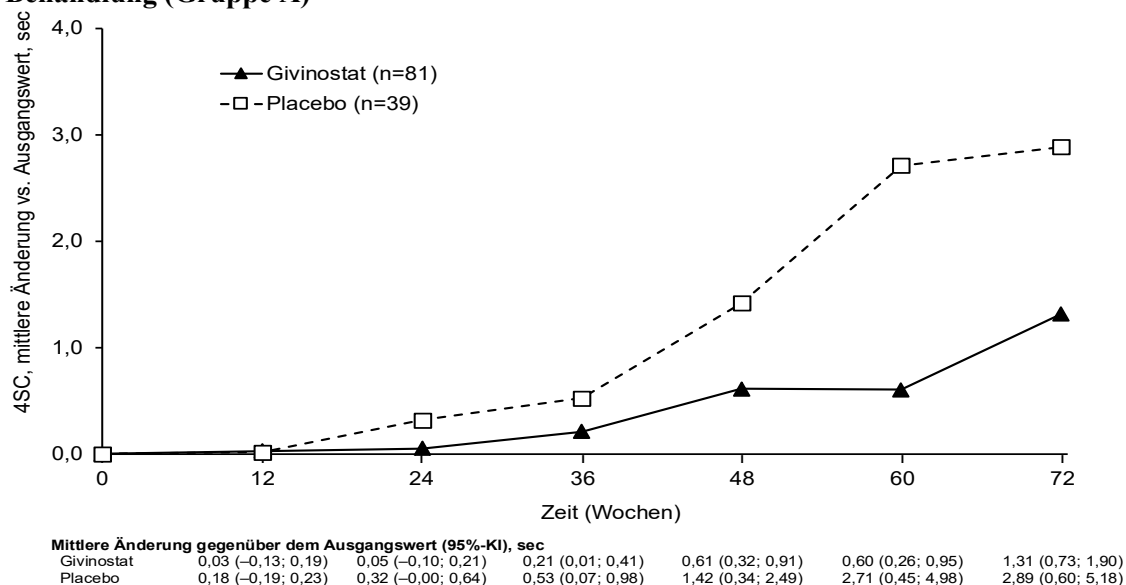
§ Givinostat oder Placebo wurden während der gesamten Studie zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Corticosteroiden angewendet.

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

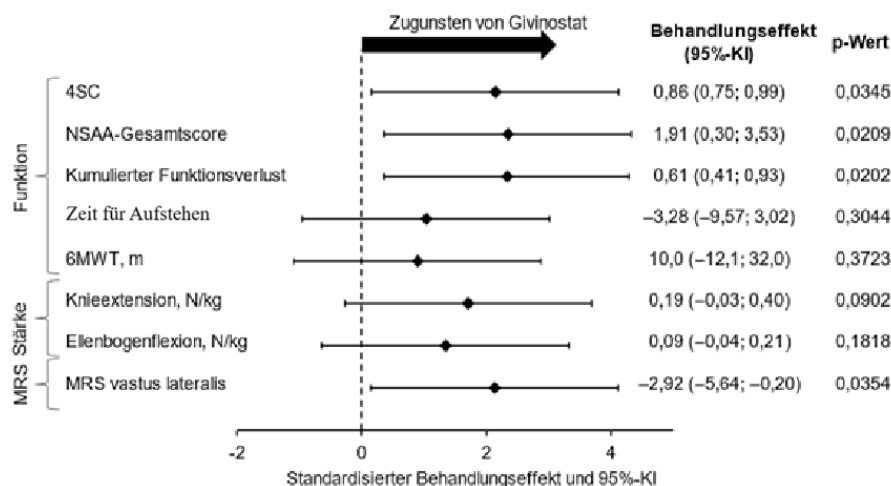
Abbildung 1 – Studie 48: Beobachtete mittlere Änderung des 4SC in Sekunden im Verlauf der Behandlung (Gruppe A)



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

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 Magnetresonanztomographie (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).

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.

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 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 $\geq 50\%$ 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 5 ml-Dosierspritze.

Die 5 ml-Spritze ist in 0,5 ml-Schritten von 1 bis 5 markiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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: 6. Juni 2025

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

oder

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat bei der Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit gehfähigen Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie gemäß einem vereinbarten Protokoll durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	31. Juli 2033
Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Givinostat bei der Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei gehfähigen Patienten ab 6 Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine nichtinterventionelle Studie auf der Basis von Daten aus den Prüfzentren und/oder Patientenregistern gemäß einem vereinbarten Protokoll durchführen und deren Endergebnisse vorlegen.	Abschlussbericht: Dezember 2037

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Givinostat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Sorbitol (E 420). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
Flasche zu 140 ml mit graduierter 5 ml-Dosierspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

Durch ca. 40-maliges Drehen der Flasche nach oben und unten mindestens 30 Sekunden lang schütteln, bis die Flüssigkeit gleichmäßig ist.



Scannen Sie hier für die Packungsbeilage oder besuchen Sie www.duvyzat.eu

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Anbruch innerhalb von 60 Tagen verbrauchen
Datum des ersten Öffnens:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1930/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Duvyzat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Givinostat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Sorbitol (E 420)
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
140 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Vor der Anwendung die Packungsbeilage lesen
Vor Gebrauch schütteln

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Nach Anbruch innerhalb von 60 Tagen verbrauchen

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1930/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Duvyzat 8,86 mg/ml Suspension zum Einnehmen Givinostat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Duvyzat und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Duvyzat beachten?
3. Wie ist Duvyzat einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Duvyzat aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Duvyzat und wofür wird es angewendet?

Duvyzat enthält den Wirkstoff Givinostat.

Es wird zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten im Alter ab 6 Jahren angewendet, die gehen können und eine Behandlung mit Steroiden erhalten.

DMD wird durch Mutationen im DMD-Gen verursacht. Diese Genveränderungen beeinträchtigen die Funktion der Muskelzellen und führen zu einem fortschreitenden Muskelabbau.

Durch die Hemmung der HDAC-Enzyme in den Muskelzellen verhindert Duvyzat den Muskelabbau.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Duvyzat beachten?

Duvyzat darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie (oder Ihr Kind) allergisch gegen Givinostat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Duvyzat einnehmen.

Duvyzat verringert die Menge der Blutkörperchen im Blut, insbesondere die Zahl der Blutplättchen, die für die Blutgerinnung zuständig sind (ein Zustand, der als Thrombozytopenie bezeichnet wird). Ihr Arzt wird die Spiegel der Blutplättchen in Ihrem Blut vor der Behandlung und regelmäßig während der gesamten Behandlung überprüfen.

Ihr Arzt kann Ihre Dosis vermindern, damit Ihre Blutplättchenwerte steigen, oder die Behandlung mit Duvyzat beenden, wenn die Thrombozytopenie bestehen bleibt.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine unerwartete Blutung bemerken.

Die Anwendung von Duvyzat kann mit erhöhten Spiegeln von Blutfetten (Triglyceriden) verbunden sein.

Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung mit Duvyzat und regelmäßig während der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Triglyceridspiegel zu überprüfen.

Bei anhaltend erhöhten Spiegeln der Blutfette (Triglyceride) kann die Dosis von Givinostat verringert werden.

Ihr Arzt kann die Behandlung beenden, wenn die Spiegel der Blutfette (Triglyceride) trotz Ernährungsumstellung und Dosissenkungen nicht zurückgehen.

Während der Anwendung von Duvyzat können Durchfall und Erbrechen auftreten.

Ihr Arzt kann die Dosis von Duvyzat je nach der Schwere der Durchfälle anpassen oder die Behandlung abbrechen, wenn Durchfall und Erbrechen sich nicht bessern.

Ihr Arzt kann die Anwendung von Arzneimitteln in Erwägung ziehen, um Erbrechen und Durchfall zu behandeln und einen übermäßigen Flüssigkeitsverlust zu verhindern.

Hohe Dosen von Duvyzat (das Fünffache der empfohlenen Dosis) können einen unregelmäßigen Herzschlag verursachen. Ihr Arzt wird prüfen, ob Sie Duvyzat einnehmen können, wenn ein erhöhtes Risiko für einen unregelmäßigen Herzschlag oder abweichende Mineralstoffspiegel im Körper besteht oder wenn Sie gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel anwenden.

Ihr Arzt kann Ihre Herzfunktion überprüfen, wenn Sie die Behandlung mit Duvyzat beginnen, wenn Sie bereits ein Herzproblem haben oder wenn Sie Arzneimittel anwenden, die einen unregelmäßigen Herzschlag verursachen.

Ihr Arzt kann erwägen, die Behandlung mit Duvyzat zu beenden, wenn sich herausstellt, dass Ihr Herzschlag unregelmäßig ist.

Wenn eine der oben genannten Situationen vorliegt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, der Ihre Therapie mit Duvyzat möglicherweise beenden wird.

Einnahme von Duvyzat zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Duvyzat kann das Risiko von Nebenwirkungen einiger anderer Arzneimittel erhöhen, indem es die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöht. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:

- Carbamazepin, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie),
- Amitriptylin (ein Arzneimittel zur Behandlung von niedergeschlagener Stimmung und Depressionen),
- Digoxin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzleistungsschwäche und anormalem Herzrhythmus),
- Metformin (ein Arzneimittel zur Kontrolle von Diabetes Typ II),
- Amilorid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck),
- H2-Rezeptorantagonisten (Arzneimittel zur Behandlung von Zwölffingerdarm- und Magengeschwüren und Sodbrennen).

Vorsicht ist geboten, wenn Duvyzat zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die einen unregelmäßigen Herzschlag verursachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Duvyzat schwanger werden. Die Anwendung von Duvyzat ist zu vermeiden, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Das Arzneimittel kann Schwindelgefühl oder Müdigkeit verursachen. Wenn Ihnen schwindelig ist oder Sie müde sind, dürfen Sie kein Fahrzeug steuern und keine Maschinen bedienen.

Duvyzat enthält Sorbitol, Natriumbenzoat und Natrium

Sorbitol:

Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Sorbitol pro Milliliter.

Sorbitol ist eine Quelle von Fructose. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie (bzw. Ihr Kind) dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie (bzw. Ihr Kind) unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden, oder wenn eine erbliche Fructoseunverträglichkeit, eine seltene genetische Störung, bei der eine Person Fructose nicht verstoffwechseln kann, diagnostiziert wurde.

Natriumbenzoat:

Dieses Arzneimittel enthält 4,4 mg Natriumbenzoat pro Milliliter.

Natriumbenzoat kann bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) eine Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augenweiß) verschlimmern.

Natrium:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Milliliter, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

3. Wie ist Duvyzat einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Duvyzat wird mithilfe einer Spritze über den Mund eingenommen. Es wird zweimal täglich eingenommen. Die empfohlene Dosis Duvyzat richtet sich nach dem Körpergewicht und ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1 – Empfohlene Dosis

Gewicht (kg)	Menge der Duvyzat Suspension, die zweimal täglich einzunehmen ist
≥ 15 und < 20	2,5 ml
≥ 20 und < 40	3,5 ml
≥ 40 und < 60	5,0 ml
≥ 60	6,0 ml

Wenn die verschriebene Dosis mehr als 5 ml pro Dosis beträgt, können Sie die gleiche Dosierspritze mehrmals verwenden.

Ihre Dosis muss möglicherweise von Ihrem Arzt verringert werden (siehe Tabelle 2), wenn bestimmte Symptome auftreten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“):

- verminderte Anzahl der Blutplättchen;
- mittelschwere oder schwere Durchfälle (mehr als 4-mal Stuhlgang pro Tag);
- erhöhte Spiegel der Blutfette.

Tabelle 2 – Erste Dosissenkung

Gewicht (kg)	Menge der Duvyzat Suspension, die zweimal täglich einzunehmen ist
≥ 15 und < 20	2,0 ml

≥ 20 und < 40	2,5 ml
≥ 40 und < 60	3,5 ml
≥ 60	4,5 ml

Wenn die oben erwähnten Nebenwirkungen nicht besser werden, kann der Arzt Ihre Dosis noch weiter verringern (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 – Zweite Dosissenkung

Gewicht (kg)	Menge der Duvyzat Suspension, die zweimal täglich einzunehmen ist
≥ 15 und < 20	1,5 ml
≥ 20 und < 40	2,0 ml
≥ 40 und < 60	3,0 ml
≥ 60	4,0 ml

Wenn diese Nebenwirkungen weiterhin bestehen oder ein unregelmäßiger Herzschlag auftritt, wird Ihr Arzt erwägen, die Behandlung mit Duvyzat zu beenden.

Art der Anwendung

Duvyzat ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Suspension muss durch ständiges, ca. 40-maliges Drehen der Flasche mit der Hand nach oben und unten mindestens 30 Sekunden lang geschüttelt werden, bis die Suspension gut vermischt ist und ganz gleichmäßig aussieht.

Die Dosis wird mit der Dosierspritze mit den Markierungen abgemessen und eingenommen.

Wichtige Informationen zur Einnahme von Duvyzat:

Bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker, Ihnen zu zeigen, wie die verschriebene Dosis abgemessen wird.

- Nehmen Sie Duvyzat wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben ein (siehe Tabelle 1, 2 und 3);
- Die empfohlene Dosis Duvyzat wird zweimal täglich eingenommen;
- Nehmen Sie Duvyzat in dieser Form ein (nicht mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten verdünnen);
- Nehmen Sie Duvyzat zusammen mit Nahrung ein, um den bitteren Geschmack von Givinostat zu verringern;
- Nehmen Sie Duvyzat stets mit der Dosierspritze (5 ml), die dem Arzneimittel beiliegt, ein.

Nur für den ersten Gebrauch der Flasche: Nehmen Sie die Flasche mit Duvyzat und die 5-ml-Dosierspritze aus dem Umkarton (siehe Abbildung A).

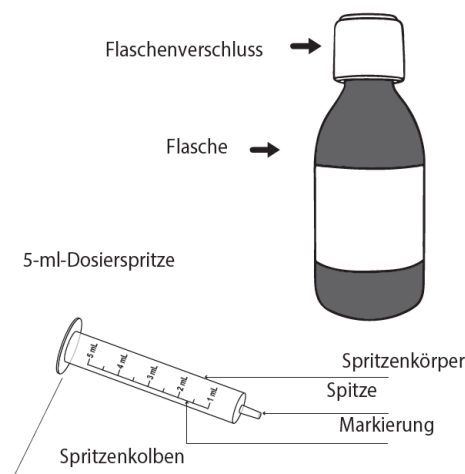


Abbildung A

Schritt 1. Vergewissern Sie sich, dass die Flasche fest verschlossen ist und schütteln Sie die Flasche **mindestens 30 Sekunden**, indem Sie sie ununterbrochen ca. 40-mal nach oben und unten drehen (siehe Abbildung B). Hören Sie auf zu schütteln, wenn die Duvyzat Suspension gut vermischt ist und ganz gleichförmig aussieht.

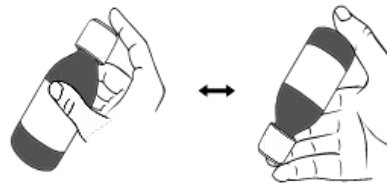


Abbildung B

Schritt 2. Öffnen Sie die Flasche, indem Sie den Verschluss nach unten drücken und nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung C). Werfen Sie den Flaschenverschluss nicht weg.

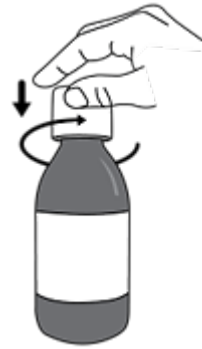


Abbildung C

Schritt 3.

Nur für die erste Anwendung: Nehmen Sie die beiliegende Dosierspritze und stecken Sie die Spitze der Spritze fest in die Öffnung des Flaschenadapters (siehe Abbildung D).

Für alle weiteren Anwendungen: Nehmen Sie die beiliegende Dosierspritze, drücken Sie den Spritzenkolben ganz nach unten (um die Luft aus der Spritze zu entfernen) und stecken Sie die Spitze der Spritze fest in die Öffnung des Flaschenadapters (siehe Abbildung D).

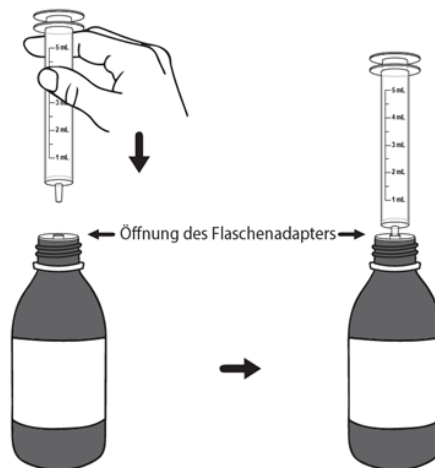


Abbildung D

Schritt 4. Halten Sie die Spritze in dieser Position und drehen Sie die Flasche auf den Kopf. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam nach unten, um eine geringe Menge der Suspension aufzuziehen. Dann drücken Sie den Kolben ganz nach oben, um eventuell vorhandene Luftblasen zu entfernen (siehe Abbildung E).

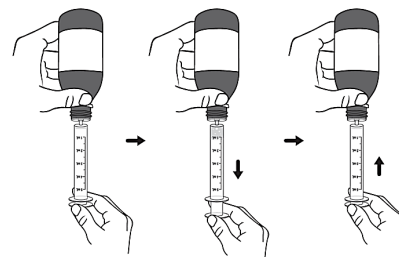


Abbildung E

Schritt 5. Ziehen Sie den Kolben langsam nach unten, bis das Ende des Kolbens die Markierung auf der Spritze für die verschriebene Duvyzat-Dosis erreicht hat (siehe Abbildung F).

Wenn die verschriebene Dosis mehr als 5 ml beträgt, müssen Sie die gleiche Dosierspritze mehrmals verwenden.

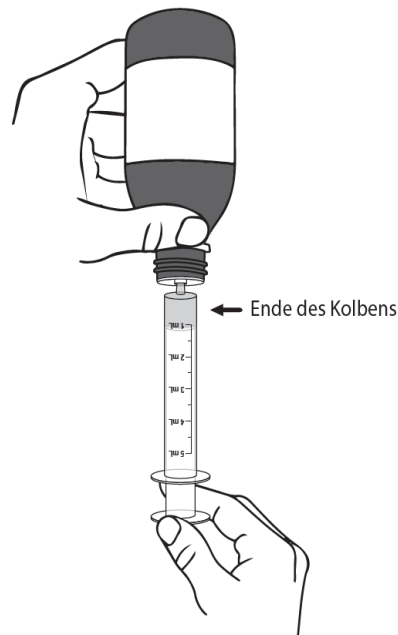


Abbildung F

Schritt 6. Während der Kolben in der gleichen Position bleibt, drehen Sie die Flasche nach oben und stellen Sie sie vorsichtig auf eine ebene Fläche. Nehmen Sie die Dosierspritze heraus, indem Sie sie **vorsichtig** drehen und aus der Öffnung des Flaschenadapters herausziehen. Halten Sie die Spritze **nicht** am Kolben fest, da der Kolben herausrutschen kann (siehe Abbildung G).

Duvyzat muss direkt nach dem Aufziehen in die Spritze eingenommen bzw. verabreicht werden. Die **gefüllte Spritze** darf **nicht** gelagert werden.

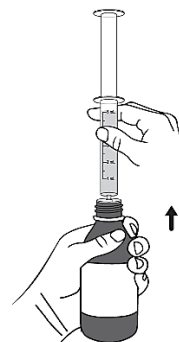


Abbildung G

Schritt 7. Vergewissern Sie sich, dass das verschriebene Volumen (ml) von Duvyzat in die Spritze aufgezogen wurde (siehe Abbildung H).

Abbildung H zeigt ein Beispiel mit einer Dosis von 5 ml. Ihre Dosis kann ein anderes Volumen haben.

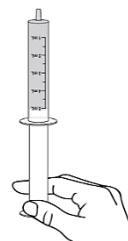
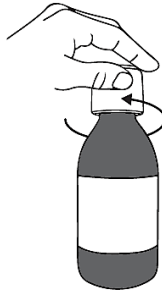


Abbildung H

Schritt 8. Für die Einnahme der Duvyzat-Dosis sollte das Kind bzw. der Erwachsene aufrecht sitzen. Halten Sie die Spitze der Dosierspritze innen an die Wange. Drücken Sie den Kolben langsam ganz nach unten, bis

sich in der Spritze kein Arzneimittel mehr befindet. Wenn Ihre verschriebene Dosis höher als 5 ml ist, wiederholen Sie die Schritte 3 bis 8, um den restlichen Teil der Dosis zu verabreichen.	
Schritt 9. Nach Gebrauch setzen Sie den Flaschenverschluss wieder auf und drehen ihn nach rechts (im Uhrzeigersinn), um die Flasche zu verschließen (siehe Abbildung I).	 Abbildung I
Schritt 10. Reinigen Sie die Spritze mit Wasser und lassen Sie sie trocknen. Bewahren Sie die Spritze an einem sauberen, trockenen Ort auf.	

Wenn Sie eine größere Menge von Duvyzat eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder ein Krankenhaus, wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Duvyzat eingenommen haben.

Ihr Arzt wird entscheiden, welche Maßnahmen zu treffen sind. Dazu gehört möglicherweise eine Überprüfung Ihrer Herzfunktion.

Wenn Sie die Einnahme von Duvyzat vergessen haben

Es ist wichtig, die korrekte Dosis einzunehmen.

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Duvyzat abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Duvyzat nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nach der Einnahme von Duvyzat können eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen (Abdominalschmerzen)
- Abnahme der Menge der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Durchfall

- erhöhte Blutfettspiegel (Hypertriglyzeridämie)
- Fieber (Pyrexie)
- Erbrechen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Angstzustände
- Verstopfung
- verminderter Appetit
- Schwindelgefühl
- Hautrötung (Erythem)
- Erschöpfung (Fatigue)
- Durchfall und Erbrechen (Magen-Darm-Entzündung)
- Ansammlung von Blut unter der Haut (Bluterguss)
- erhöhte TSH-Spiegel (Hormon, das die Schilddrüse stimuliert) im Blut
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Muskelschwäche
- Hautausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Duvyzat aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Flasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem Öffnen innerhalb von 60 Tagen verbrauchen.

Wenn 60 Tage nach Anbruch der Flasche noch unverbrauchte Duvyzat Suspension übrig ist, muss sie entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Duvyzat enthält

Der Wirkstoff ist Givinostat.

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

Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 20 (E 432), Glycerol (E 422), Tragant (E 413), Natriumbenzoat (E 211), Pfirsich-Aroma (natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Propylenglycol (E 1520)), Sahne-Aroma (natürliche Aromastoffe, Aromastoffe, Propylenglycol (E 1520)), Saccharin-Natrium (E 954), flüssiges Sorbitol (E 420), Weinsäure (E 334), Natriumhydroxid (E 524), gereinigtes Wasser.

Wie Duvyzat aussieht und Inhalt der Packung

Duvyzat ist eine weiße bis creme- oder zartrosafarbene Suspension zum Einnehmen.

Eine Packung enthält eine Flasche zu 140 ml.

Die Flasche ist zusammen mit einer graduierten 5-ml-Dosierspritze verpackt. Die Dosierspritze ist in Schritten von je 0,5 ml von 1 bis 5 ml markiert.

Pharmazeutischer Unternehmer

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Mailand

Italien

Hersteller

Italfarmaco S.A.

San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

Spanien

oder

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Mailand

Italien

Scannen Sie den Code mit einem Mobilgerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



Oder besuchen Sie die URL <https://www.duvyzat.eu>

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Duvyzat nicht dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission ähnlich ist.