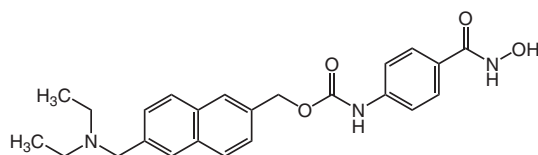


Givinostat

Status (Rx)



{6-[(Diethylamino)methyl]-2-naphthyl}=methyl-[4-(hydroxycarbonyl)phenyl]carbamate (IUPAC)

In Handelspräparaten als Givinostat-Hydrochlorid-Monohydrat

Einordnung

Klasse-I- und -II-Histon-Deacetylase(HDAC)-Hemmer, Therapeutikum bei Duchenne-Muskeldystrophie

ATC: M09AX14

DDD-Erw.: 0,106 g peroral

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Bei Gesunden wird im Fall einer physiologisch häufig vorkommenden (Mikro-)Schädigung von Muskelfasern ein effektiver Reparaturmechanismus aktiviert. Bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie ist dieses Reparatursystem gestört, was zu einer fortschreitenden muskulären Zerstörung führt. Bei den Betroffenen treten lokale chronische Entzündungen auf, Muskelfasern werden durch Narbengewebe und Fettzellen ersetzt. Die Biosynthese von Muskelregenerationsfaktoren wird dadurch kontrolliert, wie eng die DNA in den Chromosomen verpackt ist. Der Kondensationsgrad des Chromatins hängt wiederum vom Acetylierungsgrad der Histone ab, um die sich die DNA-Stränge wickeln. Bei Anwesenheit vieler Acetylreste sind die Histonkomplexe weniger stark positiv geladen und interagieren in geringerem Ausmaß mit dem negativ geladenen DNA-Phosphatgerüst, so dass die Transkription, beispielsweise für Faktoren zur Muskelregeneration, ungehindert ablaufen kann. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Expression von Genen des muskulären Reparatursystems bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie aufgrund einer übermäßigen Histon-Deacetylase(HDAC)-Aktivität eingeschränkt. Die Acetylgruppen von Histonen werden von HDAC enzymatisch aus Lysin-Seitenketten am N-terminalen Ende entfernt, weshalb vermehrt positive Ladungen zur Verfügung stehen. Aufgrund der nun verstärkten Interaktion mit dem negativ geladenen Phosphatgerüst der DNA können Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen schlechter an den entsprechenden Genabschnitt binden und die Biosynthese der Muskelregenerationsfaktoren unterbleibt. Der Wirkstoff Givinostat ist ein Klasse-I- und -II-Histon-Deacetylase-Hemmer, der die gesteigerte HDAC-Enzymaktivität in dystrophen Muskeln moduliert und damit die Genexpression zur Reparatur induziert. Als Folge werden bei den Behandelten die Schädigung der Muskelfasern, die chronische Muskelentzündung, die Fibrose und die Fetteinlagerungen reduziert sowie die mitochondriale Biogenese gefördert. Das antiinflammatorisch, antiangiogenetisch und antineoplastisch wirkende Givinostat ist dabei unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation des erkrankungsauslösenden Dystrophin-Gens einsetzbar.

tylasen(HDAC)-Aktivität eingeschränkt. Die Acetylgruppen von Histonen werden von HDAC enzymatisch aus Lysin-Seitenketten am N-terminalen Ende entfernt, weshalb vermehrt positive Ladungen zur Verfügung stehen. Aufgrund der nun verstärkten Interaktion mit dem negativ geladenen Phosphatgerüst der DNA können Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen schlechter an den entsprechenden Genabschnitt binden und die Biosynthese der Muskelregenerationsfaktoren unterbleibt. Der Wirkstoff Givinostat ist ein Klasse-I- und -II-Histon-Deacetylase-Hemmer, der die gesteigerte HDAC-Enzymaktivität in dystrophen Muskeln moduliert und damit die Genexpression zur Reparatur induziert. Als Folge werden bei den Behandelten die Schädigung der Muskelfasern, die chronische Muskelentzündung, die Fibrose und die Fetteinlagerungen reduziert sowie die mitochondriale Biogenese gefördert. Das antiinflammatorisch, antiangiogenetisch und antineoplastisch wirkende Givinostat ist dabei unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation des erkrankungsauslösenden Dystrophin-Gens einsetzbar.

Pharmakokinetik: Givinostat

PB [%]	96
BV [%]	50
HWZ [h]	6
t _{max} [h]	2–3
WE [h]	k. A.
WD [h]	k. A.
E	Ausgeprägte Biotransformation, Exkretion renal und mit den Fäzes

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Gabe werden innerhalb von etwa zwei bis drei Stunden

Giv

Givinostat

Abgabehinweise: Givinostat

Beratung: Nach der Anwendung von Givinostat muss mit Schwindel und Erschöpfung gerechnet werden, möglicherweise ist daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt.

Beim Auftreten von schweren Durchfällen ist ärztlicher Rat einzuholen.

Dosierung: Gewichtsbezogene Dosis:

Ab 60 kg KG zweimal täglich 53,2 mg

Ab 40 kg bis < 60 kg KG zweimal täglich 44,3 mg

Ab 20 kg bis < 40 kg KG zweimal täglich 31 mg

Ab 15 kg bis < 20 kg KG zweimal täglich 22,2 mg

Anwendung: Zur peroralen Einnahme mit einer Dosierspritze, unverdünnt zusammen mit einer Mahlzeit

Besondere Handhabung: Vor der Anwendung muss die Zubereitung über mindestens 30 Sekunden geschüttelt werden, indem die Flasche etwa vierzig Mal um 180° gedreht wird. Die Homogenität der Suspension ist visuell zu überprüfen, da es anderenfalls zu Über- oder Unterdosierung kommen kann.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Substanzen, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, Makrolid-Antibiotika oder bestimmte Antipsychotika): Bei kombinierter Anwendung von Givinostat mit diesen Wirkstoffen besteht die Gefahr von mitunter lebensbedrohlichen Torsades-de-pointes-Arrhythmien; Wirkstoffe, die den Triglycerid-Spiegel erhöhen (z. B. Corticosteroide, β -Adrenozeptorblocker, Diuretika oder orale Kontrazeptiva): Bei diesen Begleitmedikationen sollte sicherheitshalber eine Überwachung erfolgen, da Givinostat ebenfalls die Triglycerid-Spiegel erhöht. Ggf. können eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen der Therapie erwogen werden; Antithrombotika (z. B. Apixaban, Dabigatran oder Vitamin-K-Antagonisten): Givinostat ist mit dem Auftreten von Thrombozytopenien assoziiert. Aufgrund der somit zusätzlich erhöhten Blutungsgefahr in Zusammenhang mit Antithrombotika ist besondere Vorsicht geboten; Substrate von CYP3A4 sowie der Transporter P-Glykoprotein und Kationenaufnahme-Transporter OCT2 (z. B. Ciclosporin, Amitriptylin, verschiedene Statine, Metformin oder Citalopram):

Wegen seiner schwach hemmenden Wirkung auf diese Enzyme bzw. Transporter dürfen entsprechende Substrate mit geringer therapeutischer Breite nur mit Vorsicht zusammen mit Givinostat eingesetzt werden.

Interaktion mit Nahrung: Die Einnahme der unverdünnten Suspension sollte zusammen mit Nahrung stattfinden, um den bitteren Geschmack von Givinostat zu mildern.

Wichtige UAW: Myelosuppression mit Thrombozytopenien, Hypertriglyceridämien, gastrointestinale Beschwerden, Pyrexie, Angstzustände, Schwindel, Hautausschläge, Myalgien, Arthralgien

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit ein Antibiotikum oder ein Medikament zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen ein? (siehe Wechselwirkungen)
Leiden Sie unter erhöhten Blutfettwerten? (siehe Warnhinweise)

Warnhinweise: Bereits vor und während einer Givinostat-Therapie wird zu engmaschigen Kontrollen des Blutbilds geraten, da die Substanz zu Myelosuppressionen, insbesondere zu Thrombozytopenien, aber auch zu Neutropenien und reduzierten Hämoglobin-Werten führen kann. Der HDAC-Inhibitor ist mit erhöhten Triglycerid-Konzentrationen im Serum assoziiert. Daher ist auch diesbezüglich eine Überwachung empfohlen. Insbesondere in den ersten Wochen kann es unter Givinostat zu Diarrhöen und Erbrechen kommen. In diesen Fällen ist die Gabe von Antiemetika oder Antidiarrhoika zu erwägen. Erforderlichenfalls sollten Flüssigkeits- und Elektrolyt-Gaben zur Vorbeugung einer Dehydratation erfolgen. Bei schwerer Diarrhö mit mehr als vier Stuhlgängen pro Tag muss die Givinostat-Dosis angepasst werden. Vor allem höhere Givinostat-Dosen sind mit dem Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG verbunden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsades de pointes, erblichem Long-QT-Syndrom, koronarer Herzkrankheit oder Elektrolytstörungen sollte, sofern klinisch angezeigt, eine EKG-Überwachung stattfinden. Hypokaliämien sind nach Möglichkeit bereits vor Beginn der Givinostat-Behandlung zu korrigieren. Insbesondere beim Auftreten von Diarrhöen sollten die Kaliumspiegel überprüft werden.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

maximale Plasmaspiegel gemessen. Die Bioverfügbarkeit von Givinostat liegt bei mindestens 50 %. Eine Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führt zu einer Verzögerung der Resorption um zwei bis drei Stunden und zu einer ca. 30 %igen Steigerung der Bioverfügbarkeit.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von Givinostat liegt bei etwa 96 %. Es findet eine gewisse Verteilung in die Erythrozyten statt.

Metabolismus: Die Substanz unterliegt einer ausgeprägten Biotransformation, allerdings nicht in relevantem Ausmaß durch CYP450-Isoenzyme und Glucuronyl-Transferasen. Die entstehenden Metaboliten sind nach derzeitigem Kenntnisstand pharmakologisch inaktiv.

Exkretion: Givinostat wird überwiegend in Form von Metaboliten renal und mit den Fäzes ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich von sechs Stunden.

Einfluss auf Enzymsysteme: Givinostat ist ein Inhibitor von intestinalem CYP3A4 sowie der Transporter P-Glykoprotein und Kationenaufnahme-Transporter OCT2.

Anwendungsgebiete

- Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie bei gehfähigen Patienten ab sechs Jahren zusammen mit einer Corticosteroid-Behandlung

Darreichungsform/Anwendung

Suspension zur peroralen Einnahme: Zur peroralen Einnahme mit einer Dosierspritze, unverdünnt zusammen mit einer Mahlzeit. Vor der Anwendung muss die Zubereitung über mindestens 30 Sekunden geschüttelt werden, indem die Flasche etwa vierzig Mal um 180° gedreht wird. Die Homogenität der Suspension ist visuell zu überprüfen, da es anderenfalls zu Über- oder Unterdosierung kommen kann.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Normalerweise handelt es sich um eine Langzeitbehandlung. Bei Patienten, die im Behandlungsverlauf ihre Gehfähigkeit verlieren, sollte über die Fortsetzung der Givi-

nostat-Therapie nach Ermessen des behandelnden Arztes entschieden werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Givinostat
- Thrombozytenzahl von weniger als $150 \times 10^9/l$ zu Therapiebeginn
- QTc-Intervall im EKG oberhalb von 500 ms oder Steigerung des Ausgangswerts um mehr als 60 ms

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Bereits vor und während einer Givinostat-Therapie wird zu engmaschigen Kontrollen des Blutbilds geraten, da die Substanz zu Myelosuppressionen, insbesondere zu Thrombozytopenien, aber auch zu Neutropenien und reduzierten Hämoglobin-Werten führen kann. Bei anhaltender Thrombozytopenie sollte die Dosis der Medikation angepasst werden. In schweren Fällen ist die Behandlung mit Givinostat abzubrechen.
- Der HDAC-Inhibitor ist mit erhöhten Triglycerid-Konzentrationen im Serum assoziiert. Daher ist auch diesbezüglich eine Überwachung empfohlen. Falls die entsprechenden Nüchtern-Werte anhaltend oberhalb von 300 mg/dl liegen, ist eine Reduktion der Givinostat-Dosis angeraten. Wenn die Triglycerid-Spiegel trotz ausreichender diätetischer Maßnahmen und Dosisanpassungen erhöht bleiben, muss die Behandlung mit Givinostat dauerhaft beendet werden.
- Insbesondere in den ersten Wochen kann es unter dem HDAC-Inhibitor zu Diarrhöen und Erbrechen kommen. In diesen Fällen ist die Gabe von Antiemetika oder Antidiarrhoika zu erwägen. Erforderlichenfalls sollten Flüssigkeits- und Elektrolyt-Gaben zur Vorbeugung einer Dehydratation erfolgen. Bei schwerer Diarrhö mit mehr als vier Stuhlgängen pro Tag muss die Givinostat-Dosis angepasst werden. Wenn diese gastrointestinale UAW dennoch fortbesteht, kann ein Abbruch der Therapie notwendig sein.

Therapieregime: Givinostat

Duchenne-Muskeldystrophie (Perorale Applikation)
<p>Patienten ab 60 kg KG: Zweimal täglich 53,2 mg. Patienten ab 40 bis unter 60 kg KG: Zweimal täglich 44,3 mg Patienten ab 20 bis unter 40 kg KG: Zweimal täglich 31 mg Patienten ab 15 bis unter 20 kg KG: Zweimal täglich 22,2 mg</p> <p>Nach dem Versäumen einer Dosis sollte keine doppelte oder zusätzliche Applikation erfolgen. Beim Auftreten von UAW wie Thrombozytopenien, Diarrhö oder Hypertriglyceridämien ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Medikation zu erwägen (siehe Warnhinweise). Sicherheit und Wirksamkeit von Givinostat sind für den Einsatz bei Kindern unter sechs Jahren noch nicht erwiesen. Zur Behandlung von Älteren sowie von Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz liegen bislang keine Erfahrungen vor.</p>

UAW: Givinostat

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Thrombozytopenien, Hypertriglyceridämien, Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Pyrexie
≥ 1 % < 10 %	Gastroenteritis, verminderter Appetit, Angstzustände, Schwindel, Hämatome, Obstipation, Erytheme, Hautausschläge, Myalgien, Arthralgien, Muskelschwäche, Fatigue, erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons
≥ 0,1 % < 1 %	Nicht berichtet
≥ 0,01 % < 0,1 %	Nicht berichtet
< 0,01 %	Nicht berichtet

- Vor allem höhere Givinostat-Dosen sind mit dem Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG verbunden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsades de pointes, erblichem Long-QT-Syndrom, koronarer Herzkrankheit oder Elektrolytstörungen sollte, sofern klinisch angezeigt, eine EKG-Überwachung stattfinden.
- Hypokaliämien sind nach Möglichkeit bereits vor Beginn der Givinostat-Behandlung zu korrigieren. Insbesondere beim Auftreten von Diarrhöen sollten die Kaliumspiegel überprüft werden.
- Nach der Anwendung von Givinostat muss mit Schwindel und Erschöpfung gerechnet werden, möglicherweise ist daher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt.

Wechselwirkungen

- Substanzen, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z. B. Klasse-IA- und -III-Antiarrhythmika, Makrolid-Antibiotika oder bestimmte Antipsychotika): Bei kombinierter Anwendung von Givinostat mit diesen Wirkstoffen besteht die Gefahr von mitunter lebensbedrohlichen Torsades-de-pointes-Arrhythmien.
- Wirkstoffe, die den Triglycerid-Spiegel erhöhen (z. B. Corticosteroide, β -Adrenozeptorblocker, Diuretika oder orale Kontrazeptiva): Bei diesen Begleitmedikationen sollte sicherheitshalber eine Überwachung erfolgen, da Givinostat ebenfalls die Triglycerid-Spiegel erhöht. Ggf. können eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen der Therapie erwogen werden.
- Antithrombotika (z. B. Apixaban, Dabigatran oder Vitamin-K-Antagonisten): Givinostat ist mit dem Auftreten von Throm-

bozytopenien assoziiert. Aufgrund der somit zusätzlich erhöhten Blutungsgefahr in Zusammenhang mit Antithrombotika ist besondere Vorsicht geboten.

- Substrate von CYP3A4 sowie der Transporter P-Glykoprotein und Kationenenaufnahme-Transporter OCT2 (z. B. Ciclosporin, Amitriptylin, verschiedene Statine, Metformin oder Citalopram): Wegen seiner schwach hemmenden Wirkung auf diese Enzyme bzw. Transporter dürfen entsprechende Substrate mit geringer therapeutischer Breite nur mit Vorsicht zusammen mit Givinostat eingesetzt werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Aufgrund bislang fehlender klinischer Daten sollte die Anwendung von Givinostat während der Schwangerschaft unterbleiben. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität.

Stillzeit: Da nicht bekannt ist, ob Givinostat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, wird von einer Applikation während der Stillzeit abgeraten.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Es ist mit verstärkten UAW wie gastrointestinalen Beschwerden und weiterhin mit EKG-Veränderungen zu rechnen.

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

Hinweis: Eine toxische Grenzdosis wurde nicht ermittelt.

Akute Toxizität: Keine Daten verfügbar

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Keine besonderen Anforderungen

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Nach Anbruch ist die Zubereitung über 60 Tage verwendbar.

Handelspräparate

Originalpräparat: Duvyzat

Generika (Bsp.): Keine am Markt

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- *Der Histon-Deacetylase(HDAC)-Hemmer Givinostat ist zur Behandlung von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie indiziert.*
- *Der Wirkstoff ist für noch gehfähige Patienten ab sechs Jahren erprobt, die zusätzlich eine Corticosteroid-Behandlung erhalten.*
- *In der zulassungsrelevanten Studie konnte der Funktionsverlust der Muskulatur durch Givinostat gegenüber der Placebo-Gabe signifikant verlangsamt werden.*
- *Der Histon-Deacetylase-Hemmer weist zumindest für die Indikation Duchenne-Muskeldystrophie einen innovativen Wirkmechanismus auf und ist unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation im Dystrophin-Gen anwendbar.*
- *Mögliche Auswirkungen von Givinostat auf die Lebenserwartung und die Langzeitsicherheit sollten in weiteren Untersuchungen geprüft werden. Ebenso wäre zu klären, ob die Substanz bereits bei jüngeren Kindern unter sechs Jahren oder bei nicht mehr Gehfähigen zum Einsatz kommen könnte.*
- *Die Therapiekosten für Givinostat liegen derzeit je nach Körpergewicht im Bereich von etwa 20.000 bis 50.000 Euro pro Monat.*

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2026
 DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Givinostat (Zugegriffen 22.02.2026)

ITF Pharma GmbH. Fachinformation Duvyzat. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Juli 2025

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 22.02.2026)

Monika Neubeck

Giv

Givinostat