

**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar DUVYZAT de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de DUVYZAT.

**DUVYZAT (givinostat) suspensión oral**  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2024

-----INDICACIONES Y USO-----

DUVYZAT es un inhibidor de la histona deacetilasa indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes a partir de los 6 años de edad. (1)

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

- Obtenga y evalúe los recuentos de plaquetas y los triglicéridos iniciales antes de comenzar con DUVYZAT. No inicie DUVYZAT en pacientes con un recuento de plaquetas menor que  $150 \times 10^9/l$ . (2.1, 5.1, 5.2)
- La dosis de DUVYZAT se basa en el peso corporal del paciente. (2.2)
- Administre por vía oral dos veces al día con alimentos. (2.2)
- Es posible que sean necesarias modificaciones de la dosis en caso de disminución del recuento de plaquetas, diarrea, aumento de los triglicéridos o prolongación del intervalo QTc (2.3, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Suspensión oral: 8.86 mg/ml de givinostat. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Cambios hematológicos: DUVYZAT puede causar trombocitopenia relacionada con la dosis y otros signos de mielosupresión, incluidas anemia y neutropenia. Monitoree las plaquetas; puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir la administración. (2.3, 5.1)
- Aumento de los triglicéridos: se puede producir un aumento en los triglicéridos; puede ser necesaria una modificación de la dosis. Puede ser necesario interrumpir la administración. (2.3; 5.2)

- Trastornos gastrointestinales: ajuste la dosis si se produce diarrea moderada o grave. Se pueden considerar medicamentos antieméticos o antidiarreicos durante el tratamiento con DUVYZAT. Interrumpa DUVYZAT si los síntomas persisten. (2.3, 5.3)
- Prolongación del intervalo QTc: evite el uso de DUVYZAT en pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir arritmias ventriculares. (2.1, 5.4, 7.2)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$  en pacientes tratados con DUVYZAT) son diarrea, dolor abdominal, trombocitopenia, náuseas/vómitos, hipertrigliceridemia y pirexia. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con ITF Therapeutics, LLC. al 1-833-582-4312 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Monitoree atentamente cuando se use DUVYZAT en combinación con un sustrato oral sensible de CYP3A4 o un sustrato sensible al transportador OCT2, para el cual un pequeño cambio en la concentración plasmática del sustrato puede provocar toxicidades graves. (7.1)
- Evite el uso concomitante con otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc; monitoree el electrocardiograma (ECG) si no se puede evitar el uso concomitante. (7.2)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: según los datos de animales, puede causar daño fetal. (8.1)
- Insuficiencia hepática: se espera que la exposición a givinostat aumente. (8.6)

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.**  
Revisado: 11/2024

---

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:**  
**CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Evaluación y pruebas recomendadas antes de comenzar con DUVYZAT
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificación de la dosis por reacciones adversas
- 2.4 Instrucciones para la preparación y administración
- 2.5 Dosis omitida

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Cambios hematológicos
- 5.2 Aumento de los triglicéridos
- 5.3 Trastornos gastrointestinales
- 5.4 Prolongación del intervalo QTc

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- 7.1 Efecto de DUVYZAT sobre otros fármacos
- 7.2 Efecto de otros fármacos sobre DUVYZAT

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

DUVYZAT está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes a partir de los 6 años de edad.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Evaluación y pruebas recomendadas antes de comenzar con DUVYZAT

Obtenga y evalúe los recuentos de plaquetas y los triglicéridos iniciales antes de comenzar con DUVYZAT [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*]. No inicie DUVYZAT en pacientes con un recuento de plaquetas menor que  $150 \times 10^9/l$ . Monitoree los recuentos de plaquetas y los triglicéridos según lo recomendado durante el tratamiento para determinar si son necesarias modificaciones de la dosis [*consulte Dosis y administración (2.3)*].

Además, en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o que toman medicamentos concomitantes que causan prolongación del intervalo QT, obtenga ECG al comenzar el tratamiento con DUVYZAT, durante el uso concomitante y según esté clínicamente indicado [*consulte Dosis y administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones farmacológicas (7.2)*].

#### 2.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de DUVYZAT se basa en el peso corporal y se administra por vía oral dos veces al día con alimentos (consulte la Tabla 1) [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

**Tabla 1. Dosis recomendada en pacientes a partir de los 6 años de edad para el tratamiento de la DMD**

Peso <sup>±</sup>	Dosis	Volumen de suspensión oral
De 10 kg a menos de 20 kg	22.2 mg dos veces al día	2.5 ml dos veces al día
De 20 kg a menos de 40 kg	31 mg dos veces al día	3.5 ml dos veces al día
De 40 kg a menos de 60 kg	44.3 mg dos veces al día	5 ml dos veces al día
60 kg o más	53.2 mg dos veces al día	6 ml dos veces al día

<sup>±</sup> Según el peso corporal real

## 2.3 Modificación de la dosis por reacciones adversas

### Disminución de plaquetas, diarrea, aumento de los triglicéridos

DUVYZAT puede causar reacciones adversas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)*], que pueden requerir una modificación de la dosis (consulte la Tabla 2) si ocurre lo siguiente:

- Recuento de plaquetas  $<150 \times 10^9/l$  verificado en dos evaluaciones con una semana de diferencia
  - o
- Diarrea moderada o intensa
  - o
- Triglicéridos en ayunas  $>300$  mg/dl verificados mediante dos evaluaciones con una semana de diferencia

Según la gravedad de estas reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento antes de la modificación de la dosis.

**Tabla 2. Modificaciones de la dosis por reacciones adversas en pacientes a partir de los 6 años de edad para el tratamiento de la DMD**

Peso <sup>±</sup>	Primera modificación de la dosis*		Segunda modificación de la dosis**	
	Dosis	Volumen de suspensión oral	Dosis	Volumen de suspensión oral
De 10 kg a menos de 20 kg	17.7 mg dos veces al día	2 ml dos veces al día	13.3 mg dos veces al día	1.5 ml dos veces al día
De 20 kg a menos de 40 kg	22.2 mg dos veces al día	2.5 ml dos veces al día	17.7 mg dos veces al día	2 ml dos veces al día
De 40 kg a menos de 60 kg	31 mg dos veces al día	3.5 ml dos veces al día	26.6 mg dos veces al día	3 ml dos veces al día
60 kg o más	39.9 mg dos veces al día	4.5 ml dos veces al día	35.4 mg dos veces al día	4 ml dos veces al día

<sup>±</sup> Según el peso corporal real

\* Si las reacciones adversas persisten después de la primera modificación de la dosis, avance a la segunda modificación de la dosis.

\*\* Si las reacciones adversas persisten después de la segunda modificación de la dosis, se debe interrumpir la administración de DUVYZAT.

### Prolongación del intervalo QTc

Suspenda DUVYZAT si el intervalo QTc es  $>500$  ms o el cambio desde el inicio es  $>60$  ms [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones farmacológicas (7.2)*].

## 2.4 Instrucciones para la preparación y administración

Consulte las Instrucciones de uso para obtener más detalles.

- Antes de usar, agite la suspensión DUVYZAT durante al menos 30 segundos invirtiendo el frasco a 180°.
- Verifique visualmente la homogeneidad de la suspensión.
- Con una jeringa oral graduada, mida el volumen adecuado de suspensión correspondiente a la dosis recetada de DUVYZAT.
- Administre por vía oral con la jeringa oral graduada proporcionada.

## **2.5 Dosis omitida**

Si se omite una dosis, los pacientes no deben tomar dosis dobles o adicionales.

## **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Suspensión oral: 8.86 mg/ml de givinostat como suspensión con sabor a durazno-crema, de color blanco a blanquecino o ligeramente rosado.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Cambios hematológicos**

DUVYZAT puede causar trombocitopenia relacionada con la dosis y otros signos de mielosupresión, incluida disminución de la hemoglobina y neutropenia.

En el estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*], se produjo trombocitopenia en el 33 % de los pacientes tratados con DUVYZAT, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo. La disminución máxima de plaquetas se produjo dentro de los primeros 2 meses de terapia y permaneció baja durante todo el transcurso de la terapia. En algunos pacientes, la trombocitopenia se asoció a eventos de sangrado, incluida epistaxis, hematoma o contusiones. Los recuentos de plaquetas bajos provocaron la reducción de la dosis de DUVYZAT en el 28 % de los pacientes. Los pacientes con recuentos de plaquetas iniciales por debajo del límite inferior del intervalo normal fueron excluidos del estudio.

También se observó una disminución de la hemoglobina y de los neutrófilos en pacientes tratados con DUVYZAT en comparación con el placebo.

Monitoree los recuentos sanguíneos cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, en el mes 3 y posteriormente cada 3 meses. Modifique la dosis de DUVYZAT

en caso de trombocitopenia confirmada [*consulte Dosis y administración (2.3)*]. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento si las anomalías empeoran a pesar de la modificación de la dosis. Si un paciente presenta signos o síntomas de trombocitopenia, obtenga un recuento de plaquetas lo antes posible y suspenda la administración de la dosis hasta que se confirme el recuento de plaquetas.

## **5.2 Aumento de los triglicéridos**

DUVYZAT puede causar elevaciones en los triglicéridos. En el estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*], se produjo hipertrigliceridemia en el 23 % de los pacientes tratados con DUVYZAT (uno de los cuales tenía hipertrigliceridemia familiar), en comparación con el 7 % de los pacientes que recibieron placebo. Los triglicéridos altos (es decir, niveles superiores a 300 mg/dl) provocaron la interrupción del tratamiento y produjeron la modificación de la dosis en el 2 % y el 8 %, respectivamente, de los pacientes tratados con DUVYZAT.

Monitoree los triglicéridos al mes, a los 3 meses, 6 meses y, luego, cada 6 meses. Modifique la dosis si se verifican triglicéridos en ayunas >300 mg/dl [*consulte Dosis y administración (2.3)*]. Se debe interrumpir el tratamiento con DUVYZAT si los triglicéridos permanecen elevados a pesar de la intervención adecuada en la dieta y el ajuste de la dosis.

## **5.3 Trastornos gastrointestinales**

Los trastornos gastrointestinales, incluida diarrea, náuseas/vómitos y dolor abdominal, fueron reacciones adversas frecuentes en los ensayos clínicos de DUVYZAT en DMD. En el estudio 1, se informó diarrea en el 37 % de los pacientes tratados con DUVYZAT (con 1 caso grave informado), en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo. Por lo general, la diarrea se produjo durante las primeras semanas de comenzar el tratamiento con DUVYZAT.

En el 32 % de los pacientes tratados con DUVYZAT se produjeron vómitos y náuseas, a veces intensos y que, por lo general, ocurrieron en los primeros 2 meses de tratamiento, en comparación con el 18 % de los pacientes que recibieron placebo. Se produjo dolor abdominal en el 34 % de los pacientes tratados con DUVYZAT, en comparación con el 25 % de los pacientes que recibieron placebo. Un caso de dolor abdominal fue grave.

Se pueden considerar medicamentos antieméticos o antidiarreicos durante el tratamiento con DUVYZAT. Se deben reponer los líquidos y electrolitos según sea necesario para evitar la deshidratación [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Modifique la dosis de DUVYZAT en pacientes con diarrea moderada o grave, e interrumpa el tratamiento si persisten síntomas significativos [*consulte Dosis y administración (2.3)*].

## 5.4 Prolongación del intervalo QTc

DUVYZAT puede causar prolongación del intervalo QTc [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. Evite el uso de DUVYZAT en pacientes que tengan un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluida torsade de pointes), como aquellos con síndrome de intervalo QT largo congénito, arteriopatía coronaria, alteración electrolítica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*], el uso concomitante de otros medicamentos conocidos por causar una prolongación del intervalo QT [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Obtenga ECG antes de iniciar el tratamiento con DUVYZAT en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o en pacientes que estén tomando medicamentos concomitantes que causen una prolongación del intervalo QT [*consulte Dosis y administración (2.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen a continuación y en otras partes de la etiqueta:

- Cambios hematológicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Aumento de los triglicéridos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Trastornos gastrointestinales [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Prolongación del intervalo QTc [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con DMD confirmada, 222 pacientes varones a partir de los 6 años de edad recibieron tratamiento con DUVYZAT, incluidos 210 pacientes tratados durante  $\geq 6$  meses, 187 pacientes durante  $\geq 12$  meses y 105 pacientes durante  $\geq 24$  meses.

El perfil de seguridad de DUVYZAT se basa en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses de duración, en un total de 179 pacientes ambulatorios con DMD a partir de los 6 años de edad que recibieron tratamiento concomitante con corticoesteroides (estudio 1) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. La dosis del estudio 1 se basó en el peso [*consulte Dosis y administración (2.2)*]. Los pacientes eran excluidos del estudio si tenían las siguientes anomalías en la visita de selección: recuentos de plaquetas, glóbulos blancos o de hemoglobina menores que el límite inferior del intervalo normal, triglicéridos  $>300$  mg/dl (3.42 mmol/l) en ayunas, o que tenían un intervalo QT corregido al inicio, corrección de Fridericia (QTcF) de  $>450$  ms (media de 3 lecturas consecutivas con 5 minutos de diferencia) o antecedentes de factores de riesgo adicionales para torsade de pointes (p. ej., insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, o

antecedentes familiares de síndrome de QT prolongado). En general, el 2 % de los pacientes interrumpieron su participación en el estudio debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas informadas en >5 % de los pacientes tratados con DUVYZAT con una frecuencia de al menos 5 % mayor que la del grupo de placebo se presentan en la Tabla 3 a continuación.

**Tabla 3. Reacciones adversas informadas en >5 % de los pacientes tratados con DUVYZAT y en al menos un 5 % más que con placebo en el estudio 1**

<b>Reacción adversa</b>	<b>DUVYZAT N = 118 %</b>	<b>Placebo N = 61 %</b>
Diarrea	37	20
Dolor abdominal	34	25
Trombocitopenia <sup>1</sup>	33	0
Náuseas/vómitos	32	18
Hipertrigliceridemia	23	7
Pirexia	13	8
Mialgia	9	3
Erupción	9	2
Artralgia	8	2
Fatiga	8	0
Estreñimiento	7	2
Disminución del apetito	7	0

<sup>1</sup> La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

### Reacciones adversas menos frecuentes en el estudio 1

Se produjeron reacciones adversas de hipotiroidismo y/o aumento de la hormona estimulante de la tiroides (thyroid stimulating hormone, TSH) en el 5 % de los pacientes tratados con DUVYZAT, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo.

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Efecto de DUVYZAT sobre otros fármacos**

#### Sustratos sensibles de CYP3A4

El givinostat es un inhibidor intestinal débil de CYP3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Monitoree atentamente cuando se use DUVYZAT en combinación con sustratos sensibles de CYP3A4 administrados por vía oral, para los cuales un pequeño cambio en la concentración plasmática del sustrato puede provocar toxicidades graves.

## Sustratos sensibles de OCT2

El givinostat es un inhibidor débil del transportador de captación renal OCT2 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Monitoree atentamente cuando se use DUVYZAT en combinación con fármacos conocidos como sustratos sensibles del transportador OCT2, para los cuales un pequeño cambio en la concentración plasmática del sustrato puede provocar toxicidades graves.

## **7.2 Efecto de otros fármacos sobre DUVYZAT**

### Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Evite el uso concomitante de DUVYZAT con otros medicamentos con potencial conocido de prolongar el intervalo QTc. Si no se puede evitar el uso concomitante, obtenga ECG al comenzar el tratamiento, durante el uso concomitante y según esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Suspenda DUVYZAT si el intervalo QTc es >500 ms o el cambio desde el inicio es >60 ms [*consulte Dosis y administración (2.1)*].

DUVYZAT causa la prolongación del intervalo QTc [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. El uso concomitante de DUVYZAT con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc puede provocar un mayor aumento en el intervalo QTc y reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo QTc, incluida torsade de pointes, otras arritmias graves y muerte súbita [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

DUVYZAT está indicado para el tratamiento de la DMD, que es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes varones jóvenes. Por lo tanto, no se dispone de datos adecuados para evaluar el uso de DUVYZAT en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la administración oral de givinostat durante la organogénesis produjo una disminución del peso corporal fetal y un aumento de las variaciones estructurales; la administración oral durante el embarazo y la lactancia provocó un aumento de la mortalidad embriofetal y de las crías, y cambios neuroconductuales en las crías. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

## Datos

### *Datos en animales*

La administración oral de givinostat (0, 40, 80 o 160 mg/kg/día) a ratas preñadas durante toda la organogénesis produjo una reducción del peso corporal fetal con la dosis más alta evaluada y aumentos en la incidencia de variaciones esqueléticas y viscerales con las dosis media y alta. La dosis sin efecto (40 mg/kg/día) para los efectos adversos en el desarrollo embriofetal se asoció con exposiciones plasmáticas maternas (área bajo la curva [area under the curve, AUC]) más bajas que las de los seres humanos con la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 53.2 mg dos veces al día.

La administración oral de givinostat (0, 40, 80 o 160 mg/kg/día) a conejas preñadas durante toda la organogénesis provocó muerte materna con la dosis más alta evaluada, lo que dio como resultado muy pocos fetos para evaluar. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal con las dosis baja y media. Las exposiciones plasmáticas (AUC) a la dosis sin efecto más alta (80 mg/kg) para los efectos adversos en el desarrollo embriofetal fueron aproximadamente 4 veces más altas que en los seres humanos con la MRHD.

La administración oral de givinostat (0, 40, 80 o 160 mg/kg/día) a ratas durante toda la preñez y la lactancia provocó aumentos en la mortalidad embriofetal, mortinatos y mortalidad de las crías con la dosis más alta evaluada. Cuando las crías fueron evaluadas después del destete (día 49 posnatal), se observaron efectos adversos en el comportamiento (disminución de la actividad en campo abierto) con todas las dosis. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos en el desarrollo; las exposiciones plasmáticas (AUC) a la dosis más baja evaluada fueron más bajas que las de los seres humanos con la MRHD.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

No existen datos en seres humanos ni en animales para evaluar el efecto de DUVYZAT o sus metabolitos en la producción de leche, la presencia de givinostat en la leche o los efectos en el lactante. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir DUVYZAT y cualquier posible efecto adverso en el lactante provocado por DUVYZAT o por la afección materna subyacente.

## **8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva**

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de DUVYZAT en la capacidad reproductiva.

Los estudios en animales indican posibles efectos adversos en la reproducción [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

#### **8.4 Uso pediátrico**

Se ha establecido la seguridad y efectividad de DUVYZAT en niños a partir de los 6 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14)*]. No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 6 años.

#### Datos en animales jóvenes

En un estudio realizado en ratas macho y hembra jóvenes, se administró givinostat por vía oral en dosis de 0, 10, 20 o 40 mg/kg en los días posnatales (DPN) 7 a 27, dosis de 0, 15, 30 o 60 mg/kg/día en los DPN 28 a 48 y dosis de 0, 15, 45 o 90 mg/kg/día en los DPN 49 a 92. Se observaron efectos adversos en el comportamiento (aumento de la actividad locomotora y disminución de la inhibición prepulso del sobresalto auditivo) con la dosis alta al final del período de administración de la dosis. Se observaron efectos adversos en la actividad locomotora, pero no en la inhibición prepulso, al final del período de recuperación, principalmente con las dosis medias y altas. Se observaron disminuciones persistentes en la densidad ósea con todas las dosis evaluadas. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos en el desarrollo posnatal; la dosis más baja evaluada se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) menores que las de los seres humanos con la MRHD.

#### **8.5 Uso geriátrico**

La DMD es en gran parte una enfermedad de niños y adultos jóvenes; por lo tanto, no se tiene experiencia con DUVYZAT en pacientes geriátricos con DMD.

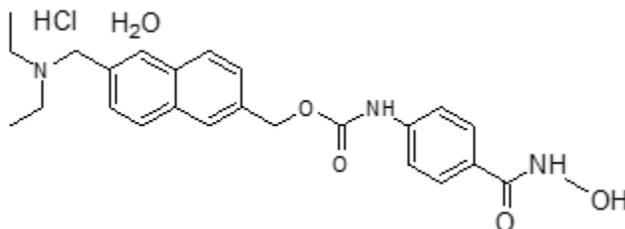
#### **8.6 Insuficiencia hepática**

No se realizó un estudio clínico exclusivo para evaluar la farmacocinética de DUVYZAT en sujetos con insuficiencia hepática, y no se puede hacer ninguna recomendación para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que DUVYZAT se elimina principalmente a través del metabolismo hepático, se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición del givinostat [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## **11 DESCRIPCIÓN**

La suspensión oral de DUVYZAT (givinostat) contiene clorhidrato monohidratado de givinostat, un inhibidor de la histona deacetilasa. El clorhidrato monohidratado de Givinostat se designa químicamente como: [6-(dietilaminometil)naftalen-2-il]metil[4(hidroxicarbamoil) fenil] clorhidrato monohidratado de carbamato. La fórmula

molecular es  $C_{24}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$  y el peso molecular es 475.97 g/mol. Su fórmula estructural es:



El clorhidrato monohidratado de givinostat es un polvo cristalino no higroscópico, de color blanco a blanquecino, que es muy ligeramente a ligeramente soluble en medios acuosos y ligeramente soluble en etanol.

DUVYZAT contiene 8.86 mg/ml de givinostat (equivalente a 10 mg/ml de clorhidrato monohidratado de givinostat) y los siguientes ingredientes inactivos: sabor a crema, glicerina, solución de sorbitol no cristalizante, sabor a durazno, polisorbato 20, agua purificada, sacarina sódica, benzoato de sodio, hidróxido de sodio, ácido tartárico y tragacanto.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

DUVYZAT es un inhibidor de la histona deacetilasa. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual DUVYZAT ejerce su efecto en pacientes con DMD.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Fracción de grasa muscular evaluada mediante espectroscopia por RM

En el estudio 1, se midió el porcentaje de la fracción de grasa presente en el músculo vasto lateral (MVL) del muslo [*consulte Estudios clínicos (14)*] mediante espectroscopia por resonancia magnética. A los 18 meses, para los pacientes con fracción de grasa en el MVL al inicio en el rango de  $>5\%$  a  $\leq 30\%$ , un aumento medio (diferencia absoluta con respecto a los niveles iniciales) de la fracción de grasa en el MVL fue del 7.48 % en los pacientes tratados con DUVYZAT, en comparación con un aumento del 10.89 % en los pacientes que recibieron placebo.

#### Electrofisiología cardíaca

El mayor aumento medio en el intervalo QTc de 13.6 ms (intervalo de confianza superior de 17.1 ms) se produjo 5 horas después de la administración de 265.8 mg de givinostat a sujetos sanos (aproximadamente 5 veces la dosis recomendada de 53.2 mg para

pacientes con DMD que pesan 60 kg o más) [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### **12.3 Farmacocinética**

El givinostat presenta una cinética lineal con el rango de dosis estudiado. La exposición sistémica al givinostat fue proporcional a la dosis en todo el rango de dosis terapéutico. Las concentraciones en equilibrio estacionario se alcanzan en un plazo de 5 a 7 días después de la administración de la dosis dos veces al día. Se observó una acumulación de menos del doble para el givinostat después de la administración dos veces al día.

#### Absorción

No se determinó la biodisponibilidad absoluta. El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) es de aproximadamente 2 a 3 horas después de la administración oral.

#### *Efecto de los alimentos*

Una comida estándar rica en grasas produjo un aumento en la exposición (aproximadamente un 40 % de aumento en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo [AUC] y aproximadamente un 23 % de aumento en la concentración plasmática máxima [ $C_{máx}$ ]) y un retraso en el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{máx}$ ) de 2 a 3 horas [*consulte Dosis y administración (2.2)*].

#### Distribución

El givinostat se une aproximadamente en un 96 % a las proteínas plasmáticas humanas y divide ligeramente en glóbulos rojos (proporción sangre a plasma = 1.3).

#### Eliminación

En el plasma, la semivida de eliminación aparente del givinostat es de aproximadamente 6 horas.

#### *Metabolismo*

Estudios in vitro con preparaciones enzimáticas humanas junto con el metabolismo animal mostraron que el givinostat se metaboliza ampliamente formando varios metabolitos. El CYP450 y las UGT no participan en las principales reacciones metabólicas. Se han caracterizado cuatro metabolitos principales, que no son activos con respecto a la eficacia del givinostat, en seres humanos y especies preclínicas.

#### *Excreción*

Es probable que la eliminación del givinostat dependa del metabolismo, seguida de la excreción renal y biliar de los metabolitos resultantes, como lo sugiere el estudio de equilibrio de masas en ratas. La excreción urinaria de givinostat en seres humanos es mínima (<3% de la dosis).

## Poblaciones específicas

Los análisis de farmacocinética (pharmacokinetics, PK) poblacional muestran que la PK del givinostat puede verse afectada por el peso corporal, mientras que la edad no tiene efectos en la farmacocinética del givinostat.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de givinostat en pacientes con insuficiencia hepática. El givinostat se metaboliza ampliamente y, por lo tanto, no se puede excluir el efecto de la insuficiencia hepática en la exposición del givinostat [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se ha estudiado la farmacocinética ni la seguridad de givinostat en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera que la insuficiencia renal afecte la exposición del givinostat porque la excreción renal no es una vía significativa de eliminación del givinostat.

## Estudios de interacción farmacológica

### *In vitro*

El givinostat no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT). Por lo tanto, la coadministración de fármacos que son inductores o inhibidores de las enzimas metabolizadoras principales no afectará significativamente la exposición sistémica del givinostat.

Se investigaron el givinostat y sus metabolitos ITF2374, ITF2375, ITF2440 e ITF2563 como inhibidores de las principales subfamilias del CYP450, y los resultados indicaron que no se espera inhibición de CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2B6, 2C8 ni 3A4. El givinostat mostró inducción de CYP1A2, 2B6 y CYP3A4.

Estudios in vitro indican que el givinostat es un sustrato de los transportadores intestinales: la glucoproteína P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP). El givinostat mostró el potencial de inhibir los transportadores intestinales gp-P (MDR1) y BCRP en función de los resultados in vitro. Sin embargo, no se espera que estas interacciones sean clínicamente significativas.

### *In vivo*

Se observó una inhibición débil del transportador de captación renal OCT2 por parte del givinostat en los ensayos clínicos mediante mediciones de la creatinina (subestado de OCT2) [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Se realizó un estudio clínico de interacción farmacológica en voluntarios sanos para evaluar los efectos de la coadministración de givinostat con otros fármacos y los resultados indicaron lo siguiente:

- el givinostat tiene una inhibición débil de la enzima CYP3A4 intestinal en función de la exposición de un sustrato de CYP3A4, midazolam, [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*];
- es probable que el givinostat no inhiba los transportadores de la gp-P en función de la exposición del dabigatrán;
- los inhibidores potentes de la gp-P tienen un efecto débil en el givinostat en función de la exposición de la claritromicina, que tuvo un aumento de la  $C_{\text{máx}}$  de alrededor del 40 % sin un cambio significativo del AUC.

El efecto de los inhibidores de la BCRP en la PK del givinostat no se estudió en un estudio clínico. Sin embargo, se espera que el efecto de los inhibidores de la BCRP en la PK del givinostat sea menor que el de los inhibidores de la gp-P en función de la comparación de los cocientes de eflujo mediados por los dos transportadores determinados en los modelos celulares in vitro.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico del givinostat.

#### Mutagénesis

El givinostat fue positivo en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) y negativo en un ensayo de mutación de células de mamífero in vitro (linfoma de ratón), un ensayo de aberración cromosómica in vitro en células de mamíferos (linfocitos humanos) y un ensayo de mutación genética in vivo (con criterios de valoración Pig-a) en ratas transgénicas Big Blue.

#### Deterioro de la fertilidad

La administración oral de givinostat (0, 40, 80 o 160 mg/kg) antes del apareamiento y durante el apareamiento en ratas macho y hembra, y durante el día 7 de la gestación en hembras, no produjo efectos adversos en la fertilidad. Sin embargo, hubo un aumento en los cuerpos lúteos con las dosis medias y altas, y un aumento en la pérdida antes y después de la implantación con todas las dosis. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos en el desarrollo embrionario temprano; las exposiciones plasmáticas (AUC) con la dosis más baja evaluada fueron más bajas que las de los seres humanos con la dosis máxima recomendada en seres humanos de 53.2 mg dos veces al día.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de DUVYZAT para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses de duración (estudio 1; NCT02851797). Un total de 179 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir DUVYZAT (n = 118) o placebo (n = 61). Se aplicó un régimen de administración de dosis basado en el peso [*consulte Dosis y administración (2.2)*]. El estudio incluyó pacientes varones a partir de los 6 años de edad con diagnóstico confirmado de DMD que eran ambulatorios y estaban recibiendo una dosis estable de corticoesteroides. Al inicio, los pacientes tenían una edad media de 9.8 años, el 90 % eran blancos, el 3 % eran asiáticos y el 3 % eran negros.

El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta el mes 18 en el tiempo de subida de 4 escalones (4SC) de DUVYZAT, en comparación con el placebo. El 4SC es una medida de la función muscular que evalúa el tiempo que lleva subir 4 escalones. Un criterio de valoración de eficacia secundario fue el cambio desde el inicio hasta el mes 18 en la función física según lo evaluado por la Evaluación ambulatoria North Star (North Star Ambulatory Assessment, NSAA).

La población del análisis principal se basó en un rango preespecificado de fracción de grasa muscular inicial según lo determinado mediante espectroscopia por RM. Los pacientes tratados con DUVYZAT mostraron una disminución menor estadísticamente significativa en la subida de 4 escalones, en comparación con el placebo (consulte la Tabla 4). Los pacientes tratados con givinostat experimentaron menos empeoramiento en la NSAA, en comparación con el placebo, que fue nominalmente significativo pero no estadísticamente significativo según el ajuste de multiplicidad preespecificado.

**Tabla 4. Cambio desde el inicio hasta el mes 18 en 4SC en comparación con el placebo\***

	Valor medio inicial 4SC (segundos)	Cambio medio desde el inicio	Diferencia de tratamiento con respecto al placebo (IC del 95%)	Valor de p
DUVYZAT (n = 81)	3.39	1.25	-1.78 (-3.46; -0.11)	0.037
Placebo (n = 39)	3.48	3.03		

\*El givinostat o el placebo se administraron adicionalmente a una dosis estable de corticoesteroides durante todo el estudio

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

La suspensión oral DUVYZAT (givinostat) es una suspensión con sabor a durazno-crema, de color blanco a blanquecino o ligeramente rosado. Se presenta en un frasco ámbar de tereftalato de polietileno cerrado con una tapa a rosca de polietileno de alta densidad, a prueba de niños, con un adaptador de jeringa de polietileno de baja densidad, que contiene 140 ml de suspensión oral (NDC 11797-110-01). Cada ml contiene 8.86 mg de givinostat.

DUVYZAT se presenta en una caja, NDC 11797-110-02, que contiene:

- un frasco que contiene 140 ml de suspensión oral
- una jeringa oral graduada de 5 ml
- información de prescripción e Instrucciones de uso

La Guía del medicamento está disponible en [www.duvyzat.com/medication-guide](http://www.duvyzat.com/medication-guide).

## 16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. No congelar. Almacenar en posición vertical.

Deseche cualquier resto de DUVYZAT sin usar después de 60 días de abierto el frasco.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

### Instrucciones de administración

Indique a los pacientes o cuidadores lo siguiente [*consulte Dosis y administración (2.4)*]:

- Agitar bien la suspensión oral de DUVYZAT antes de medir cada dosis.
- Administrar utilizando la jeringa oral graduada proporcionada para medir el volumen adecuado de suspensión correspondiente a la dosis recetada para el paciente.
- Tomar DUVYZAT con alimentos.
- Desechar todo resto de la suspensión oral DUVYZAT sin usar después de 60 días de abierto el frasco por primera vez.

### Cambios hematológicos

Informe a los pacientes y/o cuidadores que DUVYZAT puede causar cambios hematológicos, incluida una disminución en los recuentos de plaquetas (trombocitopenia), anemia y una disminución en los neutrófilos (neutropenia) [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Aconseje a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen signos o síntomas de estas reacciones adversas (p. ej., aparición de moretones con facilidad, sangrado excesivo por cortes, sangre en las heces, fatiga). Indique a los pacientes que cumplan con las pruebas recomendadas para monitorear estas reacciones adversas. Informe a los pacientes que es posible que se deba cambiar su dosis o que se deba interrumpir su tratamiento según los resultados de sus análisis de recuentos de plaquetas.

### Aumento de los triglicéridos

Informe a los pacientes y/o cuidadores que DUVYZAT puede aumentar los triglicéridos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Indique a los pacientes que cumplan con las pruebas recomendadas para monitorear esta reacción adversa. Informe a los pacientes que es posible que se deba cambiar su dosis o que se deba interrumpir su tratamiento según los resultados de sus análisis de triglicéridos.

### Trastornos gastrointestinales

Informe a los pacientes y/o cuidadores que DUVYZAT puede causar diarrea y vómitos, que pueden requerir medicamentos para su tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. Aconseje a los pacientes que se mantengan hidratados si se produce diarrea o vómitos y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si los síntomas persisten o se vuelven de moderados a graves. Informe a los pacientes que es posible que se deba cambiar su dosis o que se deba interrumpir su tratamiento según la gravedad de la diarrea.

### Prolongación del intervalo QTc

Informe a los pacientes y/o cuidadores que DUVYZAT puede causar prolongación del intervalo QTc [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Indique a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen o presentan algún síntoma de prolongación significativa del intervalo QTc (p. ej., mareos, aturdimiento, síncope) o nuevos problemas cardíacos, y antes de tomar cualquier medicamento de venta libre (p. ej., difenhidramina), a base de hierbas (p. ej., equinácea) o de venta con receta (p. ej., antibióticos).

Fabricado por:  
Italfarmaco S.A.  
Madrid, España

Distribuido por:  
ITF Therapeutics, LLC  
Concord, MA 01742

DUVYZAT es una marca comercial registrada de Italfarmaco S.p.A.

Todos los derechos reservados.