

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar DUVYZAT de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de DUVYZAT.

DUVYZAT (givinostat) suspensión oral
Aprobación inicial en 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 6 años de edad. (1)

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Obtenga y evalúe los recuentos basales de plaquetas y los niveles de triglicéridos antes de iniciar DUVYZAT. No inicie DUVYZAT en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$. (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 sea necesario modificar 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 DE DOSIFICACIÓN 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. Controle las plaquetas; puede ser necesario ajustar la dosis o suspender el tratamiento. (2.3, 5.1)

- Aumento de los triglicéridos: Puede producirse un aumento de los triglicéridos; puede ser necesario modificar la dosis. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento. (2.3, 5.2)
- Trastornos gastrointestinales: Ajuste la dosis si se presenta diarrea moderada o grave. Durante el tratamiento con DUVYZAT, puede considerarse el uso de antieméticos o antidiarreicos. Suspenda 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 1-800-664-1490 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

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

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

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

- Embarazo: Según datos en animales, puede causar daño fetal. (8.1)
- Insuficiencia hepática: Se espera que aumente la exposición a givinostat. (8.6)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la “Guía del medicamento”.

Fecha de revisión: 3/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:
CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluación y pruebas recomendadas antes de iniciar el tratamiento con DUVYZAT
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificación de la dosis en caso de reacciones adversas
- 2.4 Instrucciones de preparación y administración
- 2.5 Dosis olvidada

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN 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 medicamentos
- 7.2 Efecto de otros medicamentos sobre DUVYZAT

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres en edad 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, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Modo de suministro
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no figuran en la lista.

REINFORMACIÓN DE PSCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

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

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluación y pruebas recomendadas antes de iniciar el tratamiento con DUVYZAT

Obtenga y evalúe los recuentos basales de plaquetas y los niveles de triglicéridos antes de iniciar DUVYZAT [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*]. No inicie DUVYZAT en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$. Controle los recuentos de plaquetas y los niveles de triglicéridos según lo recomendado durante el tratamiento para determinar si es necesario modificar la dosis [consulte *Posología y forma de administración (2.3)*].

Además, en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o que toman medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT, obtenga un electrocardiograma al iniciar el tratamiento con DUVYZAT, durante el uso concomitante y según esté clínicamente indicado [consulte *Posología y forma de 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 (ver Tabla 1) [consulte *Posología y forma de administración (2.4)*].

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes a partir de 6 años para el tratamiento de la DMD

Peso[±]	Dosis	Volumen de suspensión oral
Entre 10 kg y menos de 20 kg	22.2 mg dos veces al día	2.5 ml dos veces al día
Entre 20 kg y menos de 40 kg	31 mg dos veces al día	3.5 ml dos veces al día
Entre 40 kg y 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

[±] Según el peso corporal real

2.3 Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Disminución de plaquetas, diarrea, aumento de 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
- Diarrea moderada o grave
- Triglicéridos en ayunas >300 mg/dl verificados mediante dos evaluaciones con una semana de diferencia

En función de la gravedad de estas reacciones adversas, debe considerarse la interrupción del tratamiento antes de modificar la dosis.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas en pacientes a partir de 6 años para el tratamiento de la DMD

Peso [±]	Primera modificación de la dosis*		Segunda modificación de la dosis**	
	Dosis	Volumen de suspensión oral	Dosis	Volumen de suspensión oral
Entre 10 kg y 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
Entre 20 kg y 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
Entre 40 kg y 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

[±] Según el peso corporal real

* Si las reacciones adversas persisten tras la primera modificación de la dosis, pase a la segunda modificación de la dosis.

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

Prolongación del intervalo QTc

Suspenda DUVYZAT si el intervalo QTc es >500 ms o el cambio respecto al valor basal es >60 ms [consulte Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones farmacológicas (7.2)].

2.4 Instrucciones de preparación y administración

Consulte las “Instrucciones de uso” para obtener más información.

- Antes de usar, agite la suspensión DUVYZAT durante al menos 30 segundos invirtiendo el frasco 180° .
- Verifique visualmente la homogeneidad de la suspensión.

- Usando una jeringa para uso oral graduada, mida el volumen apropiado de suspensión correspondiente a la dosis prescrita de DUVYZAT.
- Administre por vía oral con la jeringa para uso oral graduada proporcionada.

2.5 Dosis olvidada

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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Suspensión oral: 8.86 mg/ml de givinostat como una suspensión con sabor a crema/durazno, 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, incluidas 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 ningún paciente tratado con placebo. La disminución máxima de plaquetas se produjo dentro de los primeros 2 meses de tratamiento y se mantuvo baja durante todo el tratamiento. En unos pocos pacientes, la trombocitopenia se asoció con episodios hemorrágicos como epistaxis, hematoma o contusiones. Los recuentos bajos de plaquetas dieron lugar a una reducción de la dosis de DUVYZAT en el 28% de los pacientes. Los pacientes con recuentos basales de plaquetas por debajo del límite inferior normal fueron excluidos del estudio.

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

Controle los recuentos sanguíneos cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, después mensualmente durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Modifique la dosis de DUVYZAT en caso de trombocitopenia confirmada [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*]. El tratamiento debe interrumpirse definitivamente 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 dosis hasta que se confirme el recuento de plaquetas.

5.2 Aumento de los triglicéridos

DUVYZAT puede causar aumento de 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 tratados

con placebo. Los triglicéridos altos (es decir, niveles superiores a 300 mg/dl) dieron lugar a la interrupción y a la modificación de la dosis en el 2% y el 8%, respectivamente, de los pacientes tratados con DUVYZAT.

Controle los triglicéridos al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y, a partir de entonces, cada 6 meses. Modifique la dosis si se verifican triglicéridos en ayunas >300 mg/dl [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*]. Se debe suspender el tratamiento con DUVYZAT si los triglicéridos permanecen altos a pesar de una intervención dietética adecuada y un ajuste de la dosis.

5.3 Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales, entre ellos, diarrea, náuseas/vómitos y dolor abdominal, fueron reacciones adversas comunes 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 tratados con placebo. La diarrea generalmente ocurrió dentro de las primeras semanas después del inicio del tratamiento con DUVYZAT.

En el 32% de los pacientes tratados con DUVYZAT, se produjeron vómitos y náuseas, en ocasiones graves y generalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, frente al 18% de los pacientes tratados con placebo. Se produjo dolor abdominal en el 34% de los pacientes tratados con DUVYZAT frente al 25% de los pacientes tratados con placebo. Un caso de dolor abdominal fue grave.

Durante el tratamiento con DUVYZAT, puede considerarse el uso de antieméticos o antidiarreicos. Se deben reponer los líquidos y electrolitos según sea necesario para prevenir la deshidratación [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Modifique la dosis de DUVYZAT en pacientes con diarrea moderada o grave, y suspenda el tratamiento si persisten síntomas significativos [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

5.4 Prolongación del intervalo QTc

DUVYZAT puede provocar una prolongación del intervalo QTc [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. Evite el uso de DUVYZAT en pacientes que tienen un mayor riesgo de arritmias ventriculares (incluidas torsades de pointes), como aquellos con síndrome congénito de QT largo, enfermedad de las arterias coronarias, alteración de electrolitos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*], uso concomitante de otros medicamentos que se sabe causan prolongación del intervalo QT [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Obtenga un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con DUVYZAT en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o en pacientes que toman medicamentos concomitantes que causan la prolongación del intervalo QT [*consulte Posología y administración (2.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen a continuación y en otras secciones del prospecto:

- 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

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

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con DMD confirmada, 222 pacientes varones de 6 años o más fueron tratados con DUVYZAT, incluidos 210 pacientes tratados durante ≥ 6 meses, 187 pacientes durante ≥ 12 meses y 105 pacientes durante ≥ 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 de 6 años o más que recibieron tratamiento concomitante con esteroides (Estudio 1) [consulte Estudios clínicos (14)]. La dosis en el Estudio 1 se basó en el peso [consulte Posología y forma de administración (2.2)]. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban las siguientes anomalías en la visita de selección: recuentos de plaquetas, leucocitos o hemoglobina inferiores al límite inferior normal, triglicéridos >300 mg/dl (3.42 mmol/l) en ayunas o un intervalo QT corregido al inicio, corrección de Fridericia (QTcF) >450 ms (media de 3 lecturas consecutivas con 5 minutos de diferencia) o antecedentes de factores de riesgo adicionales de torsades de pointes (p. ej., insuficiencia cardíaca, hipopotasemia o antecedentes familiares de síndrome de QT largo). En total, el 2% de los pacientes interrumpieron el estudio debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas informadas en $>5\%$ de los pacientes tratados con DUVYZAT con una frecuencia 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 con una frecuencia al menos 5% mayor que la del grupo de placebo en el Estudio 1

	DUVYZAT N=118 %	Placebo N=61 %
Reacción adversa		
Diarrea	37	20
Dolor abdominal	34	25
Trombocitopenia ¹	33	0
Náuseas/Vómitos	32	18
Hipertrigliceridemia	23	7

Pirexia	13	8
	DUVYZAT N=118 %	Placebo N=61 %
Reacción adversa		
Mialgia	9	3
Erupción	9	2
Artralgia	8	2
Fatiga	8	0

¹ La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

Se produjeron reacciones adversas de hipotiroidismo o aumento de la hormona estimulante de la tiroides (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 medicamentos

Sustratos sensibles a CYP3A4

Givinostat es un inhibidor intestinal débil de CYP3A4 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Vigile atentamente cuando DUVYZAT se use en combinación con sustratos sensibles a CYP3A4 administrados por vía oral, ya que un pequeño cambio en la concentración plasmática del sustrato puede provocar toxicidades graves.

Sustratos sensibles a OCT2

Givinostat es un inhibidor débil del transportador de captación renal OCT2 [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Vigile atentamente cuando DUVYZAT se use en combinación con medicamentos conocidos como sustrato sensible del transportador OCT2, ya que un pequeño cambio en la concentración plasmática del sustrato puede provocar toxicidades graves.

7.2 Efecto de otros medicamentos sobre DUVYZAT

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc

Evite el uso concomitante de DUVYZAT con otros productos con potencial conocido para prolongar el intervalo QTc. Si no puede evitarse el uso concomitante, obtenga un electrocardiograma al iniciar el tratamiento, durante el uso concomitante y cuando esté clínicamente indicado [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Suspenda DUVYZAT si el intervalo QTc es >500 ms o el cambio respecto al valor basal es >60 ms [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

DUVYZAT causa prolongación del intervalo QTc [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. El uso concomitante de DUVYZAT con otros productos que prolongan el intervalo QTc puede provocar un mayor aumento del intervalo QTc y reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo QTc, incluidas torsades 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 predominantemente a pacientes varones jóvenes. Por lo tanto, no se dispone de datos adecuados para evaluar el uso de DUVYZAT en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración oral de givinostat durante la organogénesis provocó una disminución del peso corporal del feto 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, así como alteraciones neuroconductuales en las crías. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos graves 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 del feto con la dosis más alta probada 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 sobre el desarrollo embriofetal se asoció con exposiciones plasmáticas maternas (AUC) inferiores a las de los seres humanos con la dosis humana máxima recomendada (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 la muerte materna con la dosis más alta probada, lo que dio lugar a un número insuficiente de fetos para evaluar. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal con las dosis baja y media. Las exposiciones plasmáticas (AUC) a la dosis más alta sin efecto (80 mg/kg) para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fueron aproximadamente 4 veces mayores que en humanos con la MRHD.

La administración oral de givinostat (0, 40, 80 o 160 mg/kg/día) a ratas durante el embarazo y la lactancia produjo aumentos de la mortalidad embriofetal, la mortinatalidad y la mortalidad de las crías con la dosis más alta probada. Cuando se evaluaron las crías después del destete (día 49 posnatal), se observaron efectos adversos en el comportamiento (disminución de la actividad en campo abierto) en 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 probada fueron más bajas que las de los seres humanos con la MRHD.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos en humanos o animales para evaluar el efecto de DUVYZAT o sus metabolitos sobre la producción de leche, la presencia de givinostat en la leche o los efectos en el lactante. Deben tenerse en cuenta los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de DUVYZAT de la madre y cualquier efecto adverso potencial de DUVYZAT o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.

8.3 Hombres y mujeres en edad reproductiva

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de DUVYZAT en el potencial reproductivo.

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

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de DUVYZAT en niños a partir de 6 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14)*]. No se ha establecido la seguridad y eficacia 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 postnatales (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 sobre el comportamiento (aumento de la actividad locomotora y disminución de la inhibición del prepulso del sobresalto auditivo) con la dosis alta al final del período de dosificación. Se observaron efectos adversos sobre la actividad locomotora, pero no sobre la inhibición del prepulso, al final del período de recuperación, principalmente con las dosis media y alta. Se observaron disminuciones persistentes en la densidad ósea con todas las dosis probadas. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo posnatal; la dosis más baja probada se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) menores que la de los seres humanos con la MRHD.

8.5 Uso geriátrico

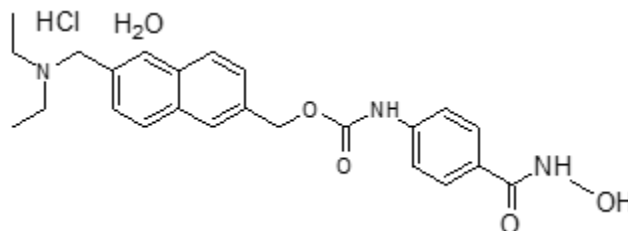
La DMD es en gran medida una enfermedad de niños y adultos jóvenes; por lo tanto, no hay experiencia con DUVYZAT en pacientes geriátricos con DMD.

8.6 Insuficiencia hepática

No se realizó un estudio clínico específico 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 de givinostat [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

La suspensión oral de DUVYZAT (givinostat) contiene clorhidrato monohidrato de givinostat, un inhibidor de la histona deacetilasa. El clorhidrato monohidrato de givinostat se designa químicamente como: [6-(dietilaminometil)naftalen-2-il]metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil] clorhidrato monohidrato 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 monohidrato de givinostat es un polvo cristalino no higroscópico, de color blanco a blanquecino, que es de muy ligeramente a ligeramente soluble en medios acuosos y ligeramente soluble en etanol.

DUVYZAT contiene givinostat 8.86 mg/ml (equivalente a clorhidrato monohidrato de givinostat 10 mg/ml) 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 desacetilasa. Se desconoce el mecanismo preciso por el que DUVYZAT ejerce su efecto en pacientes con DMD.

12.2 Farmacodinámica

Fracción de grasa muscular evaluada mediante espectroscopia de resonancia magnética

El porcentaje de fracción de grasa presente en el músculo vasto lateral (VLM) del muslo se midió en el Estudio 1 [consulte Estudios clínicos (14)] mediante espectroscopia de resonancia magnética. A los 18 meses, para los pacientes con una fracción de grasa de VLM inicial en el rango de >5% a ≤30%, un aumento medio (diferencia absoluta con respecto a los niveles iniciales) de la fracción grasa de VLM fue del 7.48% en los pacientes tratados con DUVYZAT en comparación con un aumento del 10.89% en 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 de 53.2 mg recomendada para pacientes con DMD que pesan 60 kg o más) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

12.3 Farmacocinética

Givinostat presenta una cinética lineal con el intervalo de dosis estudiado. La exposición sistémica a givinostat fue proporcional a la dosis en todo el intervalo de dosis terapéuticas. Las concentraciones en estado estable se alcanzan en un plazo de 5 a 7 días tras una dosis de dos veces al día. Se observó una acumulación inferior a 2 veces para givinostat tras su administración dos veces al día.

Absorción

No se determinó la biodisponibilidad absoluta. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de unas 2 a 3 horas tras 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_{max}] y un retraso en el tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) de 2 a 3 horas [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

Distribución

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

Eliminación

En plasma, la vida media de eliminación aparente de givinostat es de aproximadamente 6 horas.

Metabolismo

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

Excreción

La eliminación de givinostat probablemente depende del metabolismo seguido de la excreción renal y biliar de los metabolitos resultantes, como lo sugiere el estudio de equilibrio de masa en ratas. La excreción urinaria de givinostat en humanos es mínima (<3% de la dosis).

Poblaciones específicas

Los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que la farmacocinética de givinostat puede verse afectada por el peso corporal, mientras que la edad no tiene efectos sobre la farmacocinética de givinostat.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética y la seguridad de givinostat no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Givinostat se metaboliza ampliamente y, por lo tanto, no se puede excluir el impacto de la insuficiencia hepática en la exposición a givinostat [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética y la seguridad de givinostat no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera que la insuficiencia renal afecte la exposición a givinostat porque la excreción renal no es una vía importante de eliminación de givinostat.

Estudios de interacciones farmacológicas

In vitro

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 medicamentos que son inductores o inhibidores de las principales enzimas metabolizadoras no afectará significativamente la exposición sistémica de givinostat.

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

Los estudios *in vitro* indican que givinostat es un sustrato de los transportadores intestinales: la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Givinostat demostró potencial para inhibir el transportador intestinal P-gp (MDR1) y BCRP según resultados *in vitro*. Sin embargo, no se espera que estas interacciones sean clínicamente significativas.

In vivo

En ensayos clínicos se observó una débil inhibición del transportador de captación renal OCT2 por parte de givinostat mediante mediciones de creatinina (subestado 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 medicamentos y los resultados indicaron lo siguiente:

- givinostat tiene una inhibición débil de la enzima intestinal CYP3A4 basada en la exposición de un sustrato de CYP3A4, midazolam, [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*]
- es probable que givinostat no inhiba los transportadores de gp-P según la exposición a dabigatrán
- los inhibidores potentes de la gp-P tienen un efecto débil sobre el givinostat según la exposición a la claritromicina, que tuvo un aumento en la C_{max} de aproximadamente un 40% sin un cambio significativo en la AUC

El efecto de los inhibidores de BCRP sobre la farmacocinética de givinostat no se estudió en ningún estudio clínico. Sin embargo, se espera que el efecto de los inhibidores de BCRP sobre la farmacocinética de givinostat sea menor que el de los inhibidores de P-gp según la comparación de las proporciones de eflujo mediadas por los dos transportadores determinadas en los modelos celulares *in vitro*.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

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

Alteración de la fertilidad

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de DUVYZAT para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 18 meses de duración (Estudio 1; NCT02851797). Un total de 179 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir DUVYZAT (n = 118) o placebo (n = 61). Se aplicó un régimen de dosis basado en el peso [*consulte Posología y administración (2.2)*]. El estudio incluyó a pacientes masculinos de 6 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de DMD que eran ambulatorios y recibían una dosis estable de corticosteroides. Al inicio del estudio, 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) para DUVYZAT en comparación con placebo. El 4SC es una medida de la función muscular que evalúa el tiempo que lleva subir 4 escalones. Un criterio de valoración secundario de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta el mes 18 en la función física según lo evaluado por la North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

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

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

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

*Se administraron givinostat o placebo además de una dosis estable de corticosteroides durante todo el estudio

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Modo de suministro

La suspensión oral DUVYZAT (givinostat) es una suspensión con sabor a crema/durazno, de color blanco a blanquecino o ligeramente rosado. Se presenta en un frasco de tereftalato de polietileno de color ámbar cerrado con un tapón de rosca de polietileno de alta densidad a prueba de niños y 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 suministra en una caja de cartón, NDC 11797-110-02, que contiene:

- un frasco que contiene 140 ml de suspensión oral
- una jeringa para uso oral graduada de 5 ml
- Información de prescripción e instrucciones de uso

La "Guía del medicamento" está disponible en www.duvyzat.com/medication-guide.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene entre 20°C y 25°C (68°F a 77°F), se permiten variaciones de 15°C a 30°C (59°F a 86°F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. No lo congele. Almacénelo en posición vertical.

Deseche cualquier resto de DUVYZAT no utilizado después de 60 días de abrir el frasco por primera vez.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

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

Instrucciones de administración

Se les debe indicar lo siguiente a los pacientes o cuidadores [*consulte Posología y forma administración (2.4)*]:

- Agitar bien la suspensión oral de DUVYZAT antes de medir cada dosis.
- Administrar utilizando la jeringa para uso oral graduada proporcionada para medir el volumen apropiado de suspensión correspondiente a la dosis prescrita para el paciente.
- Tomar DUVYZAT con alimentos.
- Desechar cualquier suspensión oral de DUVYZAT no utilizada que quede después de 60 días de abrir el frasco por primera vez.

Cambios hematológicos

Informe a los pacientes o cuidadores que DUVYZAT puede causar cambios hematológicos que incluyen una disminución en el recuento de plaquetas (trombocitopenia), anemia y una disminución de los neutrófilos (neutropenia) [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Recomiende a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención de la salud si tienen algún signo o síntoma 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 controlar estas reacciones adversas. Informe a los pacientes que es posible que sea necesario cambiar su dosis o suspender su tratamiento en función de los resultados de su prueba de recuento de plaquetas.

Aumento de los triglicéridos

Informe a los pacientes o cuidadores que DUVYZAT puede provocar un aumento de los triglicéridos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Indique a los pacientes que cumplan con las pruebas recomendadas para controlar esta reacción adversa. Informe a los pacientes que es posible que sea necesario cambiar su dosis o suspender su tratamiento en función de los resultados de su prueba de triglicéridos.

Trastornos gastrointestinales

Informe a los pacientes o cuidadores que DUVYZAT puede causar diarrea y vómitos, que pueden requerir medicamentos para el tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. Recomiende a los pacientes que se mantengan hidratados si se produce diarrea o vómitos y que se comuniquen con su proveedor de atención de la salud si los síntomas persisten o se vuelven de moderados a graves. Informe a los pacientes que es posible que sea necesario cambiar su dosis o suspender su tratamiento en función de la gravedad de la diarrea.

Prolongación del intervalo QTc

Informe a los pacientes o cuidadores que DUVYZAT puede provocar una prolongación del intervalo QTc [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]. Indique a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención de la salud si presentan o desarrollan cualquier 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 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 propiedad de Italfarmaco

S.p.A. Todos los derechos reservados.