

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensión oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mililitro contiene 8,86 mg de givinostat (en forma de hidrocloreto monohidrato).

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada mililitro contiene 4,4 mg de benzoato de sodio (E-211).

Cada mililitro contiene 400 mg de sorbitol (E-420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión oral.

Suspensión de color blanco a blanquecino o rosa pálido, homogénea al mezclarla.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Duvyzat está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes ambulatorios a partir de 6 años de edad y con tratamiento concomitante de corticosteroides.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con givinostat lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

#### Posología

Antes de iniciar el tratamiento con givinostat, se deben obtener y evaluar los recuentos basales de plaquetas y triglicéridos. No se debe iniciar el tratamiento con givinostat en pacientes que presenten un recuento de plaquetas inferior a  $150 \times 10^9/l$ . Se deben supervisar los recuentos de plaquetas y triglicéridos, tal como se recomienda durante el tratamiento, para determinar si es necesaria una modificación de la dosis (ver sección 4.4 y las instrucciones del ajuste de la dosis que aparecen a continuación).

En aquellos pacientes que sufran una cardiopatía subyacente o que estén tomando medicamentos que provoquen una prolongación del intervalo QT, también se debe obtener un ECG cuando se inicie el tratamiento con givinostat, durante el uso concomitante y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (ver sección 4.4).

La dosis recomendada de givinostat se basa en el peso corporal y se debe administrar por vía oral dos veces al día (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Posología recomendada**

| <b>Peso<sup>(a)</sup></b> | <b>Posología</b>         | <b>Volumen de suspensión oral</b> |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| De 15 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>(a)</sup> Basado en el peso corporal real.

La decisión de continuar el tratamiento en aquellos pacientes que dejen de ser ambulatorios la debe tomar el médico en función de la evaluación global de la relación beneficio/riesgo.

*Ajuste de la dosis en caso de trombocitopenia, diarrea o hipertrigliceridemia*

Se debe aplicar una reducción de la dosis (ver Tabla 2) en el caso de pacientes que presenten:

- Un recuento de plaquetas  $<150 \times 10^9/l$  verificado mediante dos analíticas con una semana de diferencia
- o
- Una diarrea moderada o grave (más de 4 deposiciones al día)
- o
- Una concentración de triglicéridos en ayunas  $> 300$  mg/dl verificada mediante dos analíticas con una semana de diferencia.

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

**Tabla 2. Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas**

| <b>Peso<sup>(a)</sup></b> | <b>Primera modificación de la dosis<sup>(b)</sup></b> |                                   | <b>Segunda modificación de la dosis<sup>(c)</sup></b> |                                   |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                           | <b>Posología</b>                                      | <b>Volumen de suspensión oral</b> | <b>Posología</b>                                      | <b>Volumen de suspensión oral</b> |
| De 15 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>(a)</sup> Basado en el peso corporal real.

<sup>(b)</sup> Si las reacciones adversas persisten después de la primera modificación de la dosis, continuar con la segunda modificación de la dosis.

<sup>(c)</sup> Si las reacciones adversas persisten después de la segunda modificación de la dosis, se debe suspender el tratamiento con Duvyzat.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis doble o extra para compensar la dosis olvidada.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Duvyzat en niños menores de 6 años de edad. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

Antes de su uso, la suspensión se debe agitar durante al menos 30 segundos girando el frasco 180° unas 40 veces, y se debe comprobar visualmente la homogeneidad de la suspensión.

Si no se agita adecuadamente, se puede producir una sobredosis o una infradosificación.

Duvyzat se debe tomar tal como está, es decir, no se debe diluir con agua ni otros líquidos.

La suspensión se debe administrar con la jeringa graduada que se proporciona para medir el volumen de suspensión adecuado que corresponda a la dosis prescrita para el paciente.

Duvyzat se debe administrar con la ingesta de alimentos para reducir el gusto amargo de givinostat.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Efectos hematológicos

Givinostat está asociado a una trombocitopenia relacionada con la dosis y a otros signos de mielosupresión, incluida la reducción de hemoglobina y neutropenia.

El efecto es más evidente en los recuentos de plaquetas (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con givinostat, se debe obtener un hemograma completo. Durante el tratamiento con givinostat, se deben supervisar los recuentos de plaquetas estrechamente, es decir, cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento, al tercer mes y, a partir de entonces, cada 3 meses.

En el caso de que exista una trombocitopenia persistente, se debe ajustar la dosis de givinostat. Si las anomalías siguen siendo persistentes, el tratamiento se debe suspender (ver sección 4.2). En pacientes con aumento de dosis debido al aumento de peso, el recuento de plaquetas debe controlarse estrechamente cada 2 semanas durante los 2 primeros meses después de que se haya aumentado la dosis.

#### Aumento de triglicéridos

Givinostat está relacionado con un aumento de la concentración sérica de triglicéridos.

Las concentraciones de triglicéridos se deben cuantificar antes de iniciar el tratamiento con givinostat. Los triglicéridos se deben supervisar al menos el tercer mes, el sexto mes y, a partir de entonces, cada 6 meses.

En pacientes con DMD con un aumento persistente en las concentraciones de triglicéridos en ayunas (> 300 mg/dl), la dosis de givinostat se debe ajustar tal como se indica en la sección 4.2.

Si los triglicéridos siguen elevados a pesar de una modificación de la dieta y el ajuste de la dosis, se debe suspender el tratamiento con givinostat (ver sección 4.2).

#### Trastornos gastrointestinales

En los ensayos clínicos llevados a cabo con givinostat en la DMD, la diarrea y los vómitos fueron reacciones adversas medicamentosas muy frecuentes (ver sección 4.8).

La diarrea y los vómitos suelen aparecer en las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento con givinostat.

Durante el tratamiento con givinostat, se puede contemplar el uso de antieméticos y antidiarreicos.

Se deben reponer los líquidos y los electrolitos cuando sea necesario para evitar la deshidratación.

La dosis de givinostat se debe ajustar en el caso de una diarrea de moderada a grave (más de 4 deposiciones al día) (ver sección 4.2).

Si las anomalías siguen siendo persistentes, el tratamiento se debe suspender (ver sección 4.2).

#### Prolongación del intervalo QTc

Givinostat puede provocar una prolongación del intervalo QTc con dosis 5 veces superior a la dosis recomendada.

Givinostat se debe usar con precaución en pacientes que presenten un aumento del riesgo de arritmias ventriculares (incluidas las *torsades de pointes*), pacientes con un síndrome QT prolongado congénito, arteriopatía coronaria, alteraciones electrolíticas o con el uso simultáneo de otros medicamentos de los que se sepa que provocan una prolongación del intervalo QT. En estos pacientes, cuando se inicie el tratamiento con Duvyzat, durante el uso concomitante y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico, se debe obtener un ECG.

En aquellos pacientes que presenten hipopotasemia, antes de iniciar el tratamiento con givinostat, esta se debe corregir y supervisar en el caso de existir una deshidratación debida a una diarrea.

Se debe suspender temporalmente el tratamiento con Duvyzat si el intervalo QTc es  $> 500$  ms o el cambio respecto al valor basal es  $> 60$  ms.

#### Excipientes con efecto conocido

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 400 mg de sorbitol en cada mililitro, lo que equivale a 40 mg/kg.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Este medicamento contiene 4,4 mg de benzoato de sodio en cada mililitro, equivalente a 0,44 mg/kg.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se recomienda tener precaución cuando se prescriba Duvyzat con fármacos de los que se conozca que prolongan el intervalo QT y un riesgo conocido o posible de *torsades de pointes*, como, por ejemplo, anestésicos (p. ej., sevoflurano, propofol), antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), antieméticos (ondansetrón), antibióticos (azitromicina, claritromicina, ciprofloxacino), antimicóticos

(fluconazol), antipsicóticos (aripiprazol, risperidona) y antihistamínicos (p. ej., famotidina). Esta lista es orientativa y no es exhaustiva.

Se desconoce el efecto que pueda tener el uso simultáneo de Duvyzat y antitrombóticos en el recuento de plaquetas.

Duvyzat se debe emplear con precaución en pacientes que estén tomando simultáneamente fármacos de los que se tenga constancia de que aumentan los valores de triglicéridos, ya que podría aumentar el riesgo de hipertrigliceridemia.

#### Efecto de givinostat en la farmacocinética de otros medicamentos

En un estudio de interacciones farmacológicas (IF) llevado a cabo en humanos, se mostró una inhibición leve de la CYP3A4, principalmente en el intestino. Se debe extremar la precaución cuando se administre givinostat de manera concomitante con medicamentos que sean sustratos de la CYP3A4 y que posean un margen terapéutico estrecho.

No se puede descartar la posible inhibición de la proteína transportadora intestinal P-gp. Los medicamentos de los que se conozca que son sustrato de la proteína transportadora P-gp y que posean un margen terapéutico estrecho se deben usar con precaución con givinostat.

En los ensayos *in vitro* y los ensayos clínicos con givinostat, se ha observado una inhibición débil del transportador OCT2 de recaptación renal mediante las cuantificaciones de la creatinina. Los medicamentos de los que se conozca que son sustrato del transportador OCT2 y que posean un margen terapéutico estrecho se deben usar con precaución con givinostat.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de givinostat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de givinostat durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si givinostat o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. No se debe utilizar givinostat durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos al efecto de givinostat en la fertilidad. Givinostat mostró reacciones adversas en las glándulas genitales accesorias en ratas macho. No obstante, la fertilidad de los animales no se vio afectada (ver sección 5.3). Se desconoce la importancia que pueda tener este hecho para los humanos.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de givinostat sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Tras la administración de givinostat, pueden aparecer mareo y fatiga (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Duvyzat se basa en un estudio en fase III, doble ciego, controlado con placebo y de 18 meses de duración, llevado a cabo en un total de 179 pacientes con DMD ambulantes, a partir de 6 años de edad y en tratamiento concomitante con corticoesteroides. De ellos, 118 recibieron givinostat hasta 62 mg, dos veces al día, y 61 recibieron placebo (estudio EPIDYS).

Los acontecimientos adversos que se produjeron con mayor frecuencia en el estudio controlado con placebo (basado en términos agregados cuando corresponda) fueron diarrea (38,1 %), dolor abdominal (33,9 %), trombocitopenia (32,2 %), vómitos (28,8 %) e hipertrigliceridemia (22,9 %).

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia (ver Tabla 3). La tabla contiene acontecimientos adversos que se notificaron en pacientes tratados con givinostat con una frecuencia mayor del 2 %, en comparación con los que recibieron placebo en el estudio EPIDYS.

Los grupos de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los pacientes tratados con givinostat con una frecuencia superior al 2 %, en comparación con los que recibieron placebo, en el estudio EPIDYS**

| Clasificación por órganos y sistemas                              | Muy frecuentes                                                   | Frecuentes                                   |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       |                                                                  | Gastroenteritis                              |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Trombocitopenia <sup>(a)</sup>                                   |                                              |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Hipertrigliceridemia <sup>(b)</sup>                              | Disminución del apetito                      |
| Trastornos psiquiátricos                                          |                                                                  | Ansiedad                                     |
| Trastornos del sistema nervioso                                   |                                                                  | Mareo                                        |
| Trastornos vasculares                                             |                                                                  | Hematoma                                     |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Diarrea <sup>(c)</sup> , vómitos, dolor abdominal <sup>(d)</sup> | Estreñimiento                                |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                                  | Eritema, erupción                            |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                                                                  | Mialgia, artralgia, debilidad muscular       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia                                                          | Fatiga                                       |
| Exploraciones complementarias                                     |                                                                  | Tirotropina en sangre elevada <sup>(e)</sup> |

<sup>(a)</sup> La trombocitopenia incluye la reducción del recuento de plaquetas y la trombocitopenia.

<sup>(b)</sup> La hipertrigliceridemia incluye la hipertrigliceridemia y el aumento de las concentraciones sanguíneas de triglicéridos.

- (c) La diarrea incluye diarrea y heces sueltas.
- (d) El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor en la parte superior del abdomen.
- (e) La tirotropina en sangre elevada incluye un resultado anómalo en las pruebas de la función tiroidea y la tirotropina en sangre elevada.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Variaciones hematológicas*

Se ha observado que givinostat disminuye el recuento de plaquetas, donde la mayor reducción se observó después de aproximadamente 88 días y los recuentos de plaquetas siguieron bajos a lo largo del tratamiento. No se observaron episodios de sangrado graves relacionados con la trombocitopenia. Tras la reducción de la dosis de givinostat, el recuento de plaquetas volvió a los valores normales en aproximadamente 3-4 semanas.

La trombocitopenia se produjo en el 32,2 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Duvyzat y en ninguno de los que recibieron el placebo. De estas reacciones, el 86,8 % se notificaron como leves y el 13,2 % como moderadas.

La reducción en los recuentos de plaquetas tuvo como consecuencia la reducción de la dosis de givinostat en el 28 % de los pacientes. En el estudio, se excluyó a los pacientes que mostraban recuentos de plaquetas basales inferiores al límite de la normalidad.

En los pacientes que fueron tratados con givinostat también se observaron disminuciones de las concentraciones de hemoglobina y del recuento de neutrófilos, en comparación con el placebo.

##### *Variaciones en los triglicéridos*

Se ha observado que givinostat aumenta las concentraciones de triglicéridos, donde el mayor aumento se observó transcurridos aproximadamente 221 días. Tras la interrupción de la dosis de givinostat, las concentraciones de triglicéridos regresaron a los valores basales en aproximadamente 90 días.

Las concentraciones elevadas de triglicéridos (es decir, niveles de > 300 mg/dl) tuvieron como resultado la retirada y la modificación de la dosis en el 2 % y el 8 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron Duvyzat.

La hipertrigliceridemia se produjo en el 22,9 % de los pacientes que recibieron Duvyzat. De estos acontecimientos, el 70,4 % se notificaron como leves, el 25,9 % como moderados y un caso (3,7 %) como grave.

##### *Trastornos gastrointestinales*

En los pacientes que fueron tratados con givinostat, se produjeron trastornos gastrointestinales, lo que incluye diarrea, vómitos y dolor abdominal.

La diarrea se notificó en el 38 % de los pacientes que recibieron Duvyzat (en los que se notificó un caso grave), en comparación con el 18 % de los que recibieron el placebo. La diarrea se produjo habitualmente en las primeras semanas posteriores al inicio del tratamiento con Duvyzat.

Los vómitos se notificaron en el 29 % de los pacientes que recibieron Duvyzat (en los que se notificaron dos casos graves), en comparación con el 13 % de los que recibieron el placebo. Los vómitos aparecieron por lo general en los dos primeros meses de tratamiento.

El dolor abdominal se notificó en el 34 % de los pacientes que recibieron Duvyzat, en comparación con el 23 % de los que recibieron el placebo. Un caso de dolor abdominal fue grave.

##### *Descripción de otras anomalías en las pruebas analíticas*

En el 5 % de los pacientes tratados con Duvyzat, se produjeron reacciones adversas de hipotiroidismo o aumento de tirotropina (TSH), en comparación con el 2 % de los que recibieron el placebo.

Durante el tratamiento prolongado, también se ha observado hipotiroidismo (frecuente).

Las concentraciones sanguíneas de tirotropina fueron, por lo general, del doble del límite de normalidad, con ausencia o variaciones mínimas en las hormonas tiroideas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

En el caso de que se tenga la sospecha de una sobredosis, se debe proporcionar asistencia médica de soporte, lo que incluye la monitorización cardíaca.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para alteraciones musculoesqueléticas, código ATC: M09AX14.

#### Mecanismo de acción

Givinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de clase I y II que modula la actividad no controlada de la HDAC en los músculos distróficos, lo que contribuye a la afección de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Se ha demostrado que la inhibición de la HDAC por parte de givinostat reduce el daño en las fibras musculares, la inflamación muscular crónica, la fibrosis y los depósitos grasos y promueve la biogénesis mitocondrial.

El mecanismo de acción de givinostat es independiente de la mutación genética subyacente de la distrofina que causa la enfermedad.

#### Fracción grasa muscular evaluada mediante espectroscopia por resonancia magnética (RM)

El porcentaje de la fracción grasa presente en el músculo vasto interno (MVI) del muslo se cuantificó en el estudio EPIDYS mediante espectroscopia por resonancia magnética. A los 18 meses, en el caso de los pacientes que en el momento basal mostraban una fracción grasa en el MVI comprendida en el intervalo de  $> 5\%$  a  $\leq 30\%$ , el aumento de la media de mínimos cuadrados (MC) de la fracción grasa en el MVL fue del 7,63 % en los pacientes que recibieron Duvyzat, en comparación con un aumento del 10,56 % en los que recibieron el placebo.

#### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Duvyzat en pacientes con DMD se evaluó en el estudio EPIDYS. Este ensayo clínico fue un estudio en fase III, de 18 meses de duración, aleatorizado en una proporción 2:1, doble ciego y controlado con placebo de 179 pacientes ambulantes con DMD a partir de 6 años de edad. Givinostat o el placebo se administraron además de una dosis estable de corticoesteroides a lo largo del estudio. Los pacientes fueron incluidos en 2 grupos:

- Grupo A (120 pacientes): sujetos con una FG-MVI basal comprendida en el intervalo de  $> 5\%$  y  $\leq 30\%$ , evaluado mediante ERM.
- Grupo B (59 pacientes): sujetos con una FG-MVI basal fuera del intervalo indicado anteriormente (al igual que con otros criterios).

Se aplicó un tratamiento con la dosis basada en el peso. La dosis inicial fue en un principio de 17,7-62 mg de givinostat oral dos veces al día, con una dosis reducida de 11,8-41,4 mg dos veces al día. Posteriormente, se hizo una enmienda al protocolo para reducir la dosis de inicio para los nuevos participantes a 11,8-41,4 mg dos veces al día, lo que permitió otra reducción más de 9,4-33,1 mg dos veces al día.

La variable primaria del Grupo A (población principal del análisis preespecificada) fue el cambio del tiempo en el test de 4 escalones (4SC) a los 18 meses.

La variable primaria se cumplió: givinostat redujo de forma significativa ( $p = 0,035$ ) la disminución de la prueba 4SC, en comparación con el placebo, según el análisis logarítmico especificado previamente (Tabla 4). Cuando se analizaron los resultados en una escala no logarítmica, el 4SC medio aumentó 1,25 segundos en el grupo de givinostat, frente a los 3,03 segundos en el grupo de placebo (ver Tabla 4). Por tanto, el efecto terapéutico (variación respecto al valor basal, givinostat menos placebo) fue de -1,78 segundos ( $p = 0,037$ ).

**Tabla 4. Estudio EPIDYS: Tiempo (segundos) transcurrido hasta lograr la 4SC, variación respecto al momento basal a los 18 meses (Grupo A)**

| Tiempo hasta 4SC                                                                                                      | Givinostat <sup>§</sup><br>(N = 81)      | Placebo <sup>§</sup><br>(N = 39) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Análisis con la escala logarítmica*</b>                                                                            |                                          |                                  |
| Media de los LSM (escala logarítmica EL)<br>(IC del 95 %)                                                             | 1,27 (0,040)<br>(1,172, 1,372)           | 1,48 (0,058)<br>(1,317, 1,657)   |
| Cociente de las medias de los LSM<br>(givinostat/placebo) (escala logarítmica EL)<br>(IC del 95 %)<br>valor de la $p$ | 0,86 (0,071)<br>(0,745, 0,989)<br>0,0345 |                                  |
| <b>Análisis sin escala logarítmica</b>                                                                                |                                          |                                  |
| Media de LS<br>(IC del 95 %)                                                                                          | 1,25<br>(0,311, 2,181)                   | 3,03<br>(1,666, 4,394)           |
| Diferencia de las medias de LS (givinostat-placebo)<br>(IC del 95 %)<br>valor de la $p$                               | -1,78<br>(-3,462, -0,106)<br>0,0374      |                                  |

\* Se llevó a cabo un análisis con la escala logarítmica puesto que los datos no estaban distribuidos de forma normal.

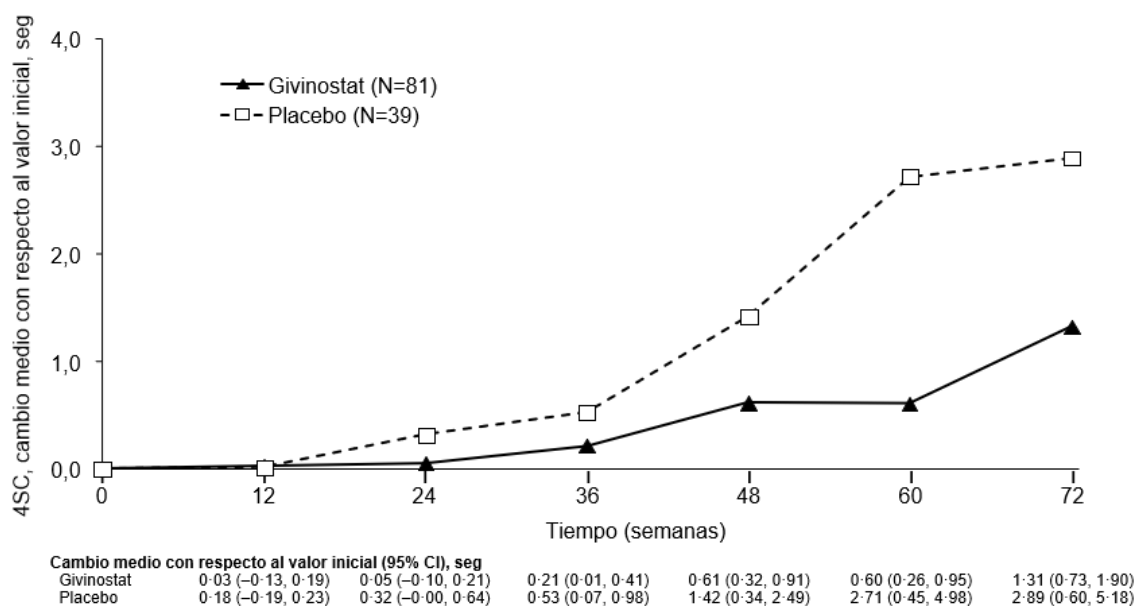
§ Givinostat o el placebo se administraron además de una dosis estable de corticoesteroides a lo largo del estudio.

Nota: Las medias de los mínimos cuadrados (LS), los intervalos de confianza (IC) y los valores de la  $p$  se obtuvieron a partir de un análisis del modelo de la covarianza (ANCOVA) sobre el cambio respecto al momento basal en la prueba 4SC en el Mes 18.

El cambio de las medias de mínimos cuadrados generalizados (LSM) se debe interpretar como una variación del cociente (fin del estudio [FE]/momento basal).

En la Figura 1 se describe el tiempo medio observado en realizar la prueba de 4SC durante las 72 semanas de tratamiento en los dos grupos.

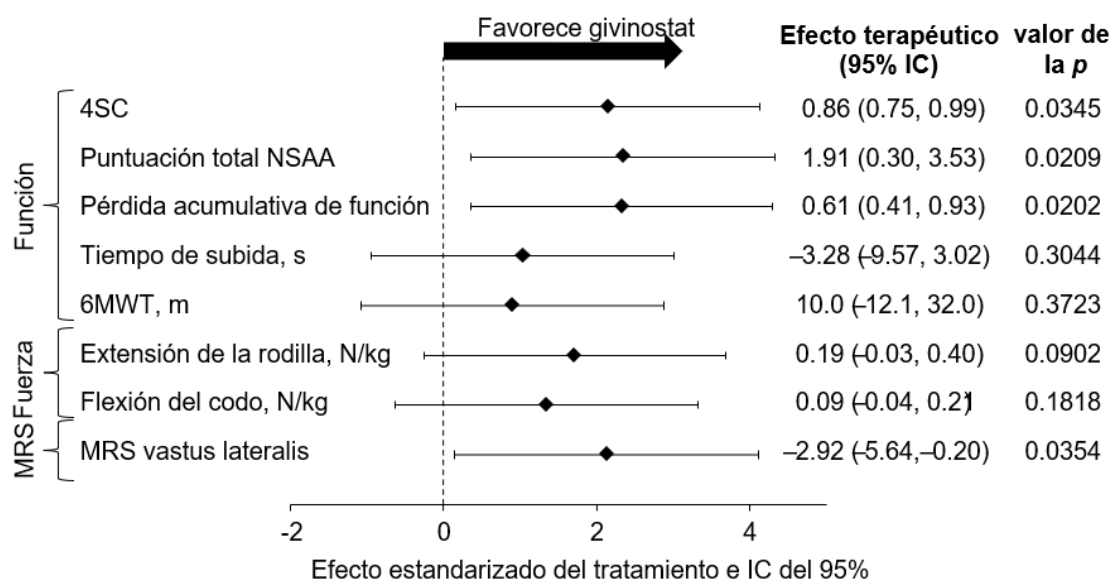
**Figura 1. Estudio 48: Variación media observada en segundos en realizar la prueba 4SC según el tratamiento a lo largo del tiempo (Grupo A)**



\* Givinostat o el placebo se administraron además de una dosis estable de corticoesteroides a lo largo del estudio.

Las principales variables secundarias de la eficacia en el Grupo A fueron el cambio respecto al valor basal hasta los 18 meses en la función física, evaluada mediante la Evaluación North Star de la deambulación (NSAA, por sus siglas en inglés, *North Star Ambulatory Assessment*) y el tiempo para levantarse del suelo (TTR); la distancia recorrida en la prueba de deambulación de 6 minutos (6MWT); la fuerza muscular evaluada mediante la extensión de la rodilla y la flexión del codo medidas mediante una miometría manual (MM); y la fracción grasa del vago lateral evaluada mediante la técnica de espectroscopia por resonancia magnética (ERM). En términos generales, los resultados de las variables secundarias principales que evaluaban la función, la fuerza y la morfología muscular no lograron una significación estadística según el análisis de Hochberg preespecificado, aunque todos los resultados favorecían al givinostat (Figura 2).

**Figura 2. Estudio EPIDYS: Variables primarias y secundarias principales de eficacia de givinostat, frente al placebo (Grupo A)<sup>§</sup>**



<sup>§</sup> Givinostat o el placebo se administraron además de una dosis estable de corticoesteroides a lo largo del estudio.

La seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la eficacia de givinostat se están evaluando en un estudio de extensión a largo plazo (EELP), prospectivo, abierto, denominado ESTUDIO 51. Los pacientes que finalizaron el estudio en fase II de givinostat (ESTUDIO 43) y los que finalizaron los estudios en fase III (EPIDYS) fueron incluidos en el ESTUDIO 51. Además, 30 pacientes que no habían recibido previamente givinostat también fueron incluidos en la cohorte EELP. En total, se incluyó a 207 pacientes varones que recibieron givinostat con una pauta posológica basada en el peso corporal que oscilaba entre 9,4 mg dos veces al día y 62 mg dos veces al día. Antes de la inclusión, todos los pacientes llevaban una dosis estable de corticoesteroides, cuyo tratamiento mantuvieron a lo largo de todo el estudio.

No se ha determinado la relación beneficio/riesgo de givinostat, en ausencia de un tratamiento simultáneo con corticoesteroides, en pacientes con DMD.

No se ha determinado la relación beneficio/riesgo de givinostat en pacientes que no sean ambulantes.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Duvyzat en uno o más grupos de la población pediátrica en DMD

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año, y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (FT) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Givinostat se absorbe bien después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas medias aumentan de forma proporcional a la dosis, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 2-3 horas después de la administración. Una comida normal elevada en grasas tuvo como resultado cierto aumento de la exposición (un aumento de alrededor del 30 % del área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo [AUC] y de aproximadamente el 20 % en la concentración plasmática máxima [ $C_{max}$ ]), así como un retraso en el tiempo transcurrido para obtener la concentración máxima ( $T_{max}$ ) de 2 a 3 horas. Las concentraciones en estado estacionario se logran en los 5-7 días posteriores de la administración de una vez y dos veces al día. Después de la administración de dos veces al día, se observó una acumulación moderada de menos del doble. Un análisis farmacocinético basado en la fisiología, que incluyó los datos de voluntarios sanos, predijo una biodisponibilidad oral en humanos de  $\geq 50$  % después de la administración oral única en el intervalo de dosis de 44,3 a 177,2 mg.

### Distribución

Givinostat se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente el 96 % y se reparte ligeramente en los eritrocitos (cociente sangre/plasma = 1,3).

### Biotransformación

En los estudio *in vitro* llevados a cabo con preparaciones enzimáticas de origen humano, junto con el metabolismo animal *in vitro* e *in vivo*, se mostró que givinostat se metaboliza ampliamente y forma diversos metabolitos. El sistema del citocromo P450 y las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) no están implicadas en las reacciones metabólicas principales. Las enzimas formantes de los metabolitos primarios solo se han identificado parcialmente. Se han caracterizado cuatro metabolitos principales, que son inactivos, en humanos y especies animales, aunque con cantidades cuantitativas distintas.

### Eliminación

En el plasma, givinostat muestra un perfil de eliminación bifásico, con una fase de eliminación terminal aparente media (semivida) de alrededor de 6 horas. La eliminación de givinostat depende probablemente del metabolismo, seguido de la excreción renal y biliar. La excreción urinaria de givinostat y de los metabolitos principales en humanos se ha evaluado en voluntarios sanos después de dosis únicas y repetidas de givinostat. El porcentaje de givinostat inalterado recuperado en la orina fue muy bajo después de la administración diaria de dos veces al día única y repetida ( $< 3$  % de la dosis).

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de givinostat es lineal, ya que el AUC, obtenida después de la administración única, es comparable a la obtenida con la administración repetida de una vez al día, con una posible acumulación aparente del principio activo con el paso del tiempo (intervalo de cocientes de acumulación encontrados: 1,0-1,7).

La linealidad se analizó después de la administración única de dosis de 44,3-354,4 mg y la administración múltiple de dosis de 44,3-177,2 mg.

### Peso

Según los análisis de farmacocinética (FC) poblacional, se obtuvo que el peso afectaba ligeramente al aclaramiento de givinostat.

El efecto no es lineal, es decir, que el efecto es mayor con pesos menores y menor en pesos a partir de 30 kg. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis en función del peso.

#### Características en grupos específicos

Los análisis de FC poblacional muestran que la edad o la administración conjunta con corticoesteroides no afectan a la farmacocinética de givinostat.

La farmacocinética de givinostat se ha evaluado en pacientes masculinos con DMD a partir de 6 años de edad.

#### *Insuficiencia hepática*

Givinostat no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En este tipo de pacientes, se debe extremar la precaución cuando se administre y se supervise el fármaco.

#### *Insuficiencia renal*

Givinostat no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, no se prevé que la insuficiencia renal tenga ningún efecto negativo en la exposición a givinostat puesto que la excreción renal no es una vía importante de eliminación de dicho fármaco.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de givinostat llevados a cabo en ratas y monos, se ha observado una reducción dependiente de la dosis en los recuentos de leucocitos, acompañada de atrofia de los órganos linfáticos (timo, ganglios linfáticos y bazo), los recuentos de eritrocitos y plaquetas, así como en la celularidad de la médula ósea. También se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas. En monos, también se vio inducida la hiperplasia de los conductos biliares. Por lo general, estas toxicidades fueron reversibles tras la suspensión del fármaco, pero progresaron con exposiciones más bajas de givinostat en animales a quienes se les administró la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH).

#### Genotoxicidad y carcinogenicidad

Givinostat mostró ser positivo en las mutaciones del patrón de lectura con dosis elevadas *in vitro* en bacterias (prueba de Ames), negativo en células de mamíferos (TK+/- en células de linfoma de ratón) y negativo *in vivo* en ratas transgénicas Big Blue® y en el locus Pig-a.

En conclusión, givinostat no posee un potencial genotóxico importante *in vivo*.

En la actualidad, no se dispone de datos de estudios de carcinogenicidad con givinostat.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Givinostat produjo reducciones dependientes de la dosis en el tamaño y el peso de los órganos reproductores accesorios masculinos incluso ya con la dosis más baja. Los animales que recibieron dosis leves y elevadas mostraron un aumento en el intervalo precoital y un menor número de tapones de apareamiento debido, probablemente, a la alteración en la producción del esperma. No obstante, los parámetros del esperma y el número de hembras preñadas no se vieron afectados.

Con niveles de dosis altos se observaron efectos adversos maternos en los estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal y en el pre y posnatal. Los efectos en la gestación, el desarrollo embriofetal y los parámetros de la camada se consideraron secundarios a la toxicidad materna. No obstante, los

efectos en el desarrollo embrionario y los parámetros de las crías ya se habían observado con niveles de dosis medias en el estudio sobre el desarrollo embrionario realizado en ratas y conejos, así como en el grupo de dosis baja del estudio sobre el desarrollo pre/postnatal. No se observó ningún efecto en el comportamiento, el crecimiento neurológico, la maduración sexual y la función reproductora de la camada.

En términos generales, los efectos en la toxicidad para la reproducción se observaron con las exposiciones más bajas a givinostat en animales que llegaron a la DMRH, a excepción del estudio sobre el desarrollo embrionario en conejos que se llevó a cabo con un margen de seguridad de aproximadamente 10 respecto a la exposición humana con la DMRH.

#### Toxicidad juvenil

En las ratas, se observaron algunos efectos en los parámetros hemáticos y los órganos linfáticos con los niveles de dosis altos, que fueron total o parcialmente reversibles. Estos efectos se observaron en animales con exposiciones de givinostat más bajas que las alcanzadas con la DMRH. No se observó ningún efecto relacionado con el tratamiento en el crecimiento, la maduración sexual, la función reproductiva y el comportamiento neuroconductual de los animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Polisorbato 20 (E-432)

Glicerol (E-422)

Goma de tragacanto (E-413)

Benzoato de sodio (E-211)

Aroma de melocotón: aromatizantes naturales, aromatizantes, propilenglicol (E-1520)

Aroma de crema: aromatizantes naturales, aromatizantes, propilenglicol (E-1520)

Sacarina sódica (E-954)

Sorbitol líquido (E-420)

Ácido tartárico (E-334)

Hidróxido de sodio (E-524)

Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

Tras la primera apertura: 60 días.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de color ámbar de tereftalato de polietileno, que contiene 140 ml de suspensión oral, cerrado con tapón a prueba de niños de polietileno de alta densidad, con adaptador de jeringa de polietileno de baja densidad.

Cada envase contiene un frasco y una jeringa oral graduada de 10 ml.

La jeringa de 10 ml está graduada de 1 a 10 ml, con aumentos de 0,5 ml.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milán

Italia

Teléfono: (+39) 02 64431

[info@italfarmacogroup.com](mailto:info@italfarmacogroup.com)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1930/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 6/junio/2025

Fecha de la última renovación: 21/mayo/2026

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

o

Italfarmaco S.p.A.  
Viale F. Testi, 330  
20126 Milán  
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quarter</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fecha límite                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| A fin de confirmar la eficacia y la seguridad de givinostat en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne en pacientes ambulatorios, a partir de 6 años de edad, y en tratamiento corticoesteroide simultáneo, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes ambulatorios con distrofia muscular de Duchenne, de acuerdo con el protocolo acordado.     | 31 de julio de 2033                 |
| A fin de confirmar la eficacia y la seguridad a largo plazo de givinostat en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne en pacientes ambulatorios, a partir de 6 años de edad, y en tratamiento corticoesteroide simultáneo, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados finales de un estudio no intervencionista basado en los datos procedentes de los centros o el registro de pacientes, de acuerdo con el protocolo acordado. | Informe final:<br>diciembre de 2037 |

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA DE CARTÓN

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensión oral  
givinostat

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mililitro contiene 8,86 mg de givinostat (en forma de hidrocloreuro monohidrato).

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: benzoato de sodio (E-211) y sorbitol (E-420). Para mayor información, consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral.

Frasco de 140 ml con una jeringa dosificadora graduada de 10 ml.

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Agitar, girando la botella arriba y abajo unas 40 veces, durante al menos 30 segundos hasta que el líquido sea homogéneo.



Si desea consultar el prospecto, escanee este código o visite la página [www.duvyzat.eu](http://www.duvyzat.eu).

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Una vez abierto, usar en el plazo de 60 días.

Fecha de la primera apertura:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330

20126 Milán

Italia

Teléfono: (+39) 02 64431

[info@italfarmacogroup.com](mailto:info@italfarmacogroup.com)

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1930/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Duvyzat

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Duvyzat 8,86 mg/ml suspensión oral  
givinostat

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada mililitro contiene 8,86 mg de givinostat (en forma de hidrocloreuro monohidrato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: benzoato de sodio (E-211) y sorbitol (E-420).  
Para mayor información, consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión oral.  
140 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Agitar antes de usar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:  
Una vez abierto, usar en el plazo de 60 días.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Italfarmaco S.p.A.  
Viale F. Testi, 330  
20126 Milán  
Italia  
Teléfono: (+39) 02 64431  
[info@italfarmacogroup.com](mailto:info@italfarmacogroup.com)

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/25/1930/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Duvyzat 8,86 mg/ml suspensión oral givinostat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Duvyzat y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duvyzat
3. Cómo tomar Duvyzat
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Duvyzat
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Duvyzat y para qué se utiliza

Duvyzat contiene el principio activo givinostat, que se emplea para tratar la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes a partir de 6 años de edad que puedan caminar y que estén en tratamiento con corticoesteroides.

La causa de la DMD reside en las mutaciones del gen *DMD*. Estos cambios que se producen en el gen comprometen la función de las células musculares y provocan la degeneración progresiva del músculo. Al bloquear la actividad de las enzimas HDACs (histonas desacetilasas) en las células del músculo, Duvyzat impide la degeneración muscular.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Duvyzat

##### No tome Duvyzat

- si usted (o su hijo) es alérgico a givinostat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Duvyzat.

Duvyzat reduce el número de las células de la sangre, sobre todo, el recuento de plaquetas, que son las responsables de la coagulación sanguínea (un trastorno conocido como *trombocitopenia*).

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar los niveles de plaquetas antes del tratamiento y de forma periódica durante todo el tratamiento con Duvyzat.

Su médico podría reducir la dosis que le haya prescrito para aumentar el recuento de plaquetas o interrumpir el tratamiento con Duvyzat si la trombocitopenia persiste.

Si sufre cualquier sangrado inesperado, informe a su médico.

Duvyzat podría estar relacionado con un aumento de los niveles de grasas (triglicéridos) de la sangre. Antes de que comience el tratamiento con Duvyzat, su médico le hará análisis de sangre, al igual que durante el tratamiento de forma periódica, para comprobar los niveles de triglicéridos.

En el caso de que los niveles de triglicéridos (grasas) en sangre permanezcan elevados, podrían reducirle la dosis de givinostat.

Si a pesar de adoptar medidas de control de la dieta y reducir la dosis del medicamento, los niveles de grasas (triglicéridos) en la sangre no se reducen, su médico podría interrumpir el tratamiento.

Durante el tratamiento con Duvyzat, puede padecer diarrea y vómitos.

Es posible que su médico ajuste la dosis de Duvyzat en función de la intensidad de la diarrea o que interrumpa el tratamiento si la diarrea y los vómitos no mejoran.

Su médico podría contemplar el uso de medicamentos para tratar los vómitos y la diarrea y evitar la pérdida excesiva de líquidos.

Las dosis elevadas de Duvyzat (5 veces más que la dosis recomendada) podrían provocar un latido irregular del corazón. Si existe un aumento del riesgo de un latido cardíaco anómalo, concentraciones anómalas de los minerales del cuerpo o está tomando de forma simultánea otros medicamentos, su médico considerará si puede usar Duvyzat.

Si padece una enfermedad del corazón (preexistente) o si usa medicamentos que puedan provocar un latido cardíaco irregular, es posible que su médico compruebe la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento con Duvyzat.

Su médico podría contemplar la interrupción del tratamiento con Duvyzat si descubre que su corazón late de forma irregular.

Si aparece alguno de los trastornos mencionados anteriormente, póngase en contacto con su médico, quien podría interrumpir el tratamiento con Duvyzat.

### **Otros medicamentos y Duvyzat**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Duvyzat puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos provocados por otros medicamentos al aumentar la cantidad de estos en la sangre. Algunos de estos medicamentos incluyen:

- carbamazepina, fenitoína (un medicamento que se utiliza para tratar la epilepsia)
- amitriptilina (un medicamento que se emplea para tratar el estado anímico bajo y la depresión)
- digoxina (un medicamento que se usa para tratar la insuficiencia cardíaca y el ritmo irregular del corazón)
- metformina (un medicamento para controlar la diabetes de tipo 2)
- amilorida (un medicamento para tratar la tensión arterial alta)
- antagonistas del receptor de tipo 2 de histamina (un medicamento empleado para tratar las úlceras gastroduodenales y el ardor de estómago común)

Se recomienda tener precaución cuando se administre Duvyzat con medicamentos de los que se sepa que provocan anomalías en el latido del corazón.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Duvyzat, consulte a su médico inmediatamente. No debe utilizarse Duvyzat durante el embarazo ni la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede provocar mareo o cansancio. Si se siente mareado o cansado, no conduzca ni utilice máquinas.

## Duvyzat contiene sorbitol, benzoato de sodio y sodio

### Sorbitol:

Este medicamento contiene 400 mg de sorbitol en cada mililitro.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

### Benzoato de sodio:

Este medicamento contiene 4,4 mg de benzoato de sodio en cada mililitro.

El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

### Sodio:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mililitro; esto es, esencialmente «exento de sodio».

## 3. Cómo tomar Duvyzat

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Duvyzat se debe tomar por la boca con la ayuda de una jeringa. Se debe tomar dos veces al día. La dosis recomendada de Duvyzat depende de su peso corporal, tal como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1. Dosis recomendada**

| Peso (kg)                | Volumen de Duvyzat suspensión oral que debe tomar dos veces al día |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Entre $\geq 15$ y $< 20$ | 2,5 ml                                                             |
| Entre $\geq 20$ y $< 40$ | 3,5 ml                                                             |
| Entre $\geq 40$ y $< 60$ | 5,0 ml                                                             |
| $\geq 60$                | 6,0 ml                                                             |

Si aparecen determinados síntomas (ver apartado *Advertencias y precauciones*), es posible que su médico tenga que reducir la dosis (ver Tabla 2):

- recuento de plaquetas disminuido
- diarrea moderada o grave (más de 4 deposiciones al día)
- niveles elevados de grasas en la sangre

**Tabla 2. Primera reducción de la dosis**

| Peso (kg)                | Volumen de Duvyzat suspensión oral que debe tomar dos veces al día |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Entre $\geq 15$ y $< 20$ | 2,0 ml                                                             |
| Entre $\geq 20$ y $< 40$ | 2,5 ml                                                             |
| Entre $\geq 40$ y $< 60$ | 3,5 ml                                                             |
| $\geq 60$                | 4,5 ml                                                             |

Si las anomalías anteriores no mejoran, es posible que su médico reduzca aún más la dosis (ver Tabla 3).

**Tabla 3. Segunda reducción de la dosis**

| Peso (kg)                | Volumen de Duvyzat suspensión oral que debe tomar dos veces al día |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Entre $\geq 15$ y $< 20$ | 1,5 ml                                                             |
| Entre $\geq 20$ y $< 40$ | 2,0 ml                                                             |
| Entre $\geq 40$ y $< 60$ | 3,0 ml                                                             |
| $\geq 60$                | 4,0 ml                                                             |

Si estas anomalías siguen persistiendo o si sufre un latido del corazón irregular, es posible que su médico contemple la interrupción del tratamiento con Duvyzat.

### Forma de administración

Duvyzat se administra por vía oral.

La suspensión oral se debe agitar con la mano unas 40 veces durante al menos 30 segundos girando el frasco continuamente arriba y abajo hasta que la suspensión oral se mezcle bien y tenga una apariencia uniforme.

La suspensión se dosifica con la jeringa oral graduada.

Información importante sobre la dosificación de Duvyzat:

Hable con su médico o farmacéutico para que le muestren cómo se mide su dosis recetada.

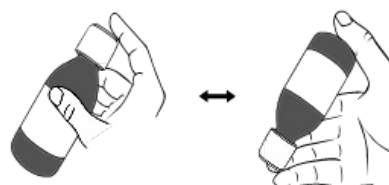
- Tome Duvyzat tal como le haya indicado su médico (ver Tablas 1, 2 y 3).
- La dosis recomendada de Duvyzat se toma por la boca dos veces al día.
- Tome Duvyzat tal como se presenta (no se debe diluir con agua ni con otros líquidos).
- Tome Duvyzat con alimentos para reducir el gusto amargo de givinostat.
- Tome siempre Duvyzat con la jeringa oral (10 ml) proporcionada con el medicamento.

**Solo para el primer uso del frasco:** saque el frasco de Duvyzat y la jeringa oral de 10 ml de la caja (ver Figura A).



**Figura A**

**Paso 1.** Compruebe que el frasco esté debidamente cerrado y agítelo unas 40 veces **durante al menos 30 segundos** girándolo continuamente arriba y abajo (ver Figura B). Cuando se haya mezclado bien Duvyzat suspensión oral y tenga un aspecto homogéneo, pare de agitar.



**Figura B**

**Paso 2.** Abra el frasco presionando el tapón y girándolo hacia la izquierda (en el sentido contrario a las agujas del reloj) (ver Figura C). No tire el tapón del frasco.

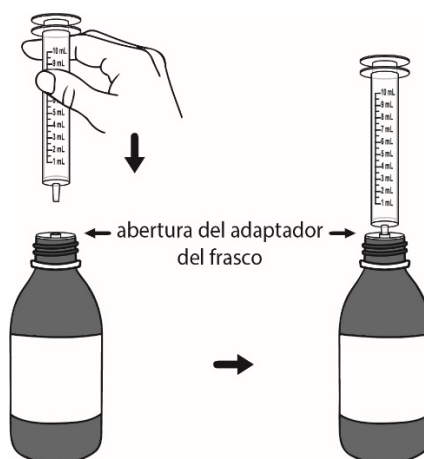


**Figura C**

**Paso 3.**

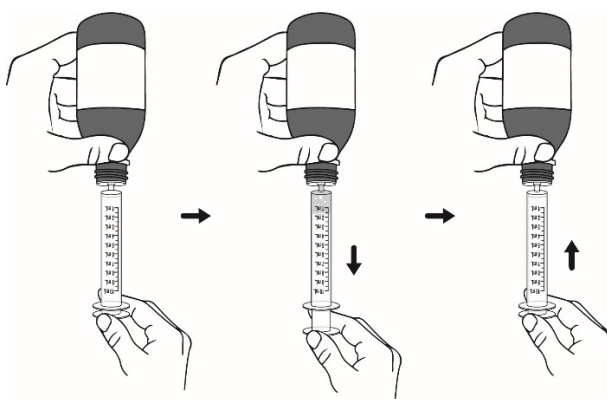
**Solo para el primer uso:** coja la jeringa oral proporcionada para su uso e inserte la punta de la jeringa oral en el orificio adaptador del frasco (ver Figura D).

**Para el resto de usos:** coja la jeringa oral proporcionada para su uso, presione el émbolo hasta el final (para extraer el aire) e inserte la punta de la jeringa oral firmemente en el orificio adaptador del frasco (ver Figura D).



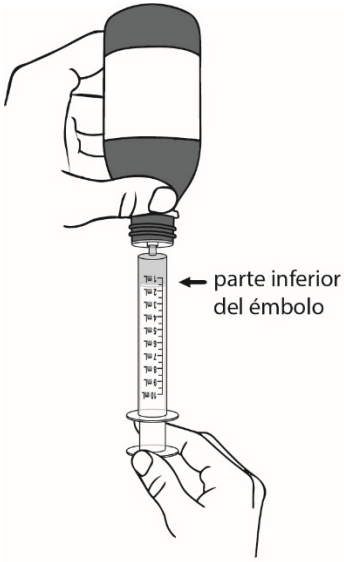
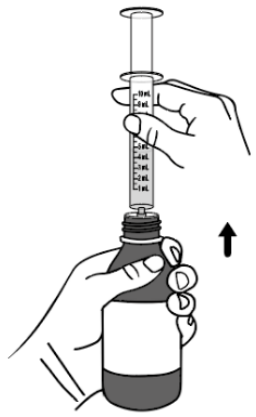
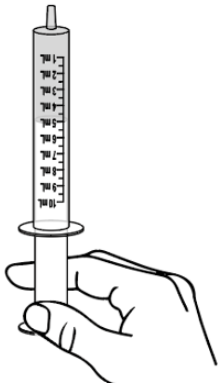
**Figura D**

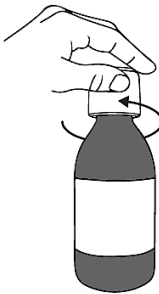
**Paso 4.** Mientras la jeringa oral está colocada en su sitio, gire el frasco bocabajo. Lentamente, tire del émbolo para extraer una pequeña cantidad de la suspensión. A continuación, presione el émbolo hasta el final para eliminar cualquier burbuja de aire que pueda haber (ver Figura E).



**Figura E**

**Paso 5.** Lentamente, presione el émbolo hacia abajo hasta que el borde del émbolo esté al mismo nivel que las marcas de la jeringa oral de la dosis de Duvyzat recetada (ver Figura F).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  <p>parte inferior del émbolo</p> <p><b>Figura F</b></p> |
| <p><b>Paso 6.</b> Con el émbolo situado en la misma posición, ponga el frasco recto y colóquelo con cuidado en una superficie lisa. Retire la jeringa oral girándola suavemente o sacándola del orificio adaptador del frasco. <b>No</b> sujete la jeringa oral del émbolo porque podría salirse (ver Figura G).</p> <p>Tome o administre Duvyzat inmediatamente después de extraerlo con la jeringa oral. <b>No conserve</b> la jeringa oral llena.</p> |  <p><b>Figura G</b></p>                                 |
| <p><b>Paso 7.</b> Compruebe que ha extraído el volumen (ml) de Duvyzat recetado en la jeringa oral (ver Figura H).</p> <p>En la Figura H, se muestra un ejemplo de una dosis de 5 ml. Su dosis podría tener un volumen diferente.</p>                                                                                                                                                                                                                    |  <p><b>Figura H</b></p>                                |
| <p><b>Paso 8.</b> Para tomar una dosis de Duvyzat, el niño o el adulto deben estar sentados con la espalda recta. Coloque la punta de la jeringa oral contra el interior de la mejilla. Pulse el émbolo suavemente hasta el final hasta que ya no quede más medicamento en el interior de la jeringa oral.</p>                                                                                                                                           |                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                           |
| <p><b>Paso 9.</b> Después de su uso, coloque de nuevo el tapón del frasco y gírelo hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj) para cerrar el frasco (ver Figura I).</p> |  <p><b>Figura I</b></p> |
| <p><b>Paso 10.</b> Lave la jeringa oral con agua y deje que se seque.</p> <p>Conserve la jeringa oral de en un lugar limpio y seco.</p>                                               |                                                                                                           |

#### **Si toma más Duvyzat del que debe**

Si toma una cantidad superior a la dosis de Duvyzat recetada, póngase en contacto con el médico o el hospital.

Su médico decidirá la asistencia que debe recibir, lo que puede incluir una supervisión de la actividad del corazón.

#### **Si olvidó tomar Duvyzat**

Es importante tomar la dosis correcta.

Si olvida una dosis, tome la siguiente cuando esté programada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Duvyzat**

No deje de tomar Duvyzat sin hablar primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Después de tomar Duvyzat, podría experimentar uno o más de los efectos adversos siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de barriga (abdomen)
- reducción del recuento de plaquetas (trombocitopenia)
- diarrea
- niveles elevados de grasas en la sangre (hipertrigliceridemia)
- fiebre (pirexia)
- vómitos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- ansiedad
- estreñimiento
- disminución del apetito

- mareo
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- cansancio (fatiga)
- diarrea y vómitos (gastroenteritis)
- acumulación de la sangre bajo la piel (hematoma)
- aumento de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides o tiotropina (TSH) en la sangre
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- debilidad muscular
- erupción

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Duvyzat**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Una vez abierto, usar en el plazo de 60 días.

Después de haber transcurrido 60 días desde la primera apertura del frasco, deseche cualquier cantidad restante de Duvyzat sin usar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Duvyzat**

El principio activo es givinostat.

Cada mililitro de suspensión oral contiene 8,86 mg de givinostat (en forma de hidrocloreto monohidrato).

Los demás componentes son polisorbato 20 (E-432), glicerol (E-422), goma de tragacanto (E-413), benzoato de sodio (E-211), aroma de melocotón (aromatizantes naturales, aromatizantes, propilenglicol [E-1520]), aroma de crema (aromatizantes naturales, aromatizantes, propilenglicol [E-1520]), sacarina sódica (E-954), sorbitol líquido (E-420), ácido tartárico (E-334), hidróxido de sodio (E-524), agua purificada.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Duvyzat es una suspensión oral de color blanco a blanquecino o rosa pálido.

Envase de un frasco de 140 ml.

El frasco está envasado con una jeringa oral graduada de 10 ml. La jeringa oral está graduada de 1 a 10 ml, con aumentos de 0,5 ml.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Titular de la autorización de comercialización

Italfarmaco S.p.A.

Viale F. Testi, 330  
20126 Milán  
Italia

**Responsable de la fabricación**

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

o

Italfarmaco S.p.A.  
Viale F. Testi, 330  
20126 Milán  
Italia

**Escanee el código con un dispositivo móvil para obtener el prospecto en distintas lenguas.**



**O visite la URL <https://www.duvyzat.eu>**

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.