

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

DOJOLVI® (triheptanoína) líquido para administración vía oral
Aprobación inicial en EE. UU: 2020

-----**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**-----
Dosis y administración (2.4) 10/2023

-----**INDICACIONES Y USO**-----
DOJOLVI es un triglicérido de cadena media indicado como fuente de calorías y ácidos grasos para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LC-FAOD, por sus siglas en inglés) confirmada molecularmente.

-----**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**-----

- Evalúe los requisitos metabólicos, determinando su ingesta calórica diaria (ICD) antes de calcular la dosis de DOJOLVI. (2.1)
- En el caso de los pacientes que reciben otro producto de triglicéridos de cadena media, deben suspenderlo antes de la primera dosis de DOJOLVI. (2.3)
- La dosis diaria objetivo recomendada de DOJOLVI es de hasta el 35 % de la ICD total recetada del paciente dividida por lo menos en cuatro dosis y mezclándola bien con alimentos/líquidos semisólidos o alimentos/fórmulas nutricionales médicas en las comidas o con refrigerios. (2.2)
- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre cómo calcular el volumen por dosis, inicie y ajuste la dosis para alcanzar el objetivo, y prepare y administre DOJOLVI. (2.2, 2.3, 2.4)

-----**FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**-----
Líquido para administración vía oral, 100 % p/p de triheptanoína. (3)

-----**CONTRAINDICACIONES**-----
Ninguna.

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

- Disfunción de la sonda de alimentación: Monitoree con regularidad la sonda de alimentación para garantizar que el funcionamiento y la integridad sean los adecuados. (5.1)
- Malabsorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática: Los niveles bajos o la ausencia de enzimas pancreáticas pueden reducir la absorción de DOJOLVI. Evite la administración de DOJOLVI en pacientes con insuficiencia pancreática. (5.2)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----
Las reacciones adversas más frecuentes son (>10 %): dolor abdominal, diarrea, vómito y náuseas. (6.1)

Para reportar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Ultragenyx Pharmaceutical Inc. al 1-888-756-8657, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

-----**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**-----

- Inhibidores de la lipasa pancreática: Evite la administración concomitante debido a la posible reducción del efecto clínico de DOJOLVI. (7.1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Recomendaciones importantes antes del tratamiento con DOJOLVI
 - 2.2 Dosis recomendada
 - 2.3 Inicio y ajuste de la dosis
 - 2.4 Instrucciones para la preparación y la administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Disfunción de la sonda de alimentación
 - 5.2 Malabsorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Inhibidores de la lipasa pancreática
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico

- 11 DESCRIPCIÓN**
 - 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
 - 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**
 - 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**
- *Las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

DOJOLVI está indicado como fuente de calorías y ácidos grasos para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LC-FAOD, por sus siglas en inglés) confirmada molecularmente.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Recomendaciones importantes antes del tratamiento con DOJOLVI

Todos los pacientes tratados con DOJOLVI deben estar bajo la atención de un especialista clínico con conocimientos en el tratamiento dietético adecuado relacionado con la enfermedad basado en las recomendaciones nutricionales actuales.

Evalúe los requisitos metabólicos del paciente determinando su ingesta calórica diaria (ICD) antes de calcular la dosis de DOJOLVI.

Los pacientes que reciben otro producto de triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), deben suspenderlo antes de la primera dosis de DOJOLVI.

2.2 Dosis recomendada

La dosis diaria objetivo recomendada de DOJOLVI es hasta del 35 % de la ICD total recetada del paciente dividida por lo menos en cuatro dosis y administrada mezclándola bien con alimentos/líquidos semisólidos o alimentos/fórmulas nutricionales médicas en las comidas o con refrigerios.

Para alcanzar una dosis diaria objetivo, los pacientes pueden requerir un aumento de su ingesta total de grasas.

La población neonatal puede requerir una mayor ingesta de grasas y, por lo tanto, una cantidad mayor de DOJOLVI. Tenga en cuenta las recomendaciones nutricionales actuales al dosificar a la población neonatal.

Cálculo de la dosis diaria total

La dosis diaria objetivo de DOJOLVI (%) se convierte a un volumen de DOJOLVI (ml) que se administrará mediante el siguiente cálculo:

- Valor calórico de DOJOLVI = 8.3 kcal/ml.
- Redondee la dosis diaria total al mililitro entero más cercano.
- Divida la dosis diaria total en por lo menos cuatro dosis individuales aproximadamente iguales.

$$\text{Dosis diaria total (___ ml)} = \frac{\text{Ingesta calórica diaria (ICD)}(\text{___ kcal}) \times \text{\% objetivo de DOJOLVI}}{8.3 \text{ kcal de DOJOLVI}} \\ \text{mL}$$

Dosis omitidas

Si omite una dosis, tome la siguiente dosis lo antes posible y tome las dosis posteriores a intervalos de 3 a 4 horas. Descarte la dosis omitida si no será posible tomar todas las dosis en un día.

2.3 Inicio y ajuste de la dosis

Para pacientes que actualmente no toman un producto de MCT

Inicie DOJOLVI con una dosis diaria total aproximadamente del 10 % de la ICD dividida por lo menos en cuatro veces por día. Aumente la dosis diaria total recomendada en aproximadamente el 5 % de la ICD cada 2 a 3 días hasta alcanzar la dosis objetivo de hasta 35 % de la ICD.

Para pacientes que cambian de otro producto de MCT

Suspenda el uso de productos de MCT antes de iniciar DOJOLVI.

Inicie DOJOLVI con la última dosis diaria tolerada (ml) de MCT dividida por lo menos en cuatro veces por día. Aumente la dosis diaria total en aproximadamente el 5 % de la ICD cada 2 a 3 días hasta alcanzar la dosis objetivo de hasta 35 % de la ICD.

Tolerabilidad

- Considere dosis más pequeñas y más frecuentes si un paciente tiene dificultad para tolerar 1/4 de la dosis diaria total en un solo momento en función de las reacciones adversas gastrointestinales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].
- Monitoree la ingesta calórica total del paciente durante el ajuste de la dosis, especialmente en los pacientes con reacciones adversas gastrointestinales, y ajuste todos los componentes de la dieta según sea necesario.
- Si un paciente experimenta reacciones adversas gastrointestinales, considere reducir la dosis hasta que los síntomas gastrointestinales se resuelvan [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].
- Si un paciente no puede alcanzar la dosis diaria objetivo de hasta 35 % de la ICD durante el ajuste de la dosis, mantenga al paciente con la dosis máxima tolerada.

2.4 Instrucciones para la preparación y la administración

Administre DOJOLVI mezclándolo bien con alimentos semisólidos/líquidos (administración por vía oral) o con alimentos/fórmulas nutricionales médicas (administración por sonda de alimentación). No administre DOJOLVI solo para evitar malestar gastrointestinal y degradación de la sonda de alimentación [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Prepare o administre DOJOLVI utilizando recipientes, jeringas orales o vasos dosificadores hechos de materiales compatibles, como acero inoxidable, vidrio, polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés), polipropileno, polietileno de baja densidad, poliuretano y silicona.

No prepare ni administre DOJOLVI utilizando recipientes, jeringas orales o vasos dosificadores hechos de poliestireno o plásticos de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés).

Monitoree con regularidad los recipientes, los componentes de dosificación o los utensilios que están en contacto con DOJOLVI para garantizar que el funcionamiento y la integridad sean los adecuados.

Preparación y administración oral

- Use una jeringa oral o un vaso dosificador hecho de materiales compatibles, según se indicó anteriormente, para extraer el volumen recetado de DOJOLVI del frasco.
- DOJOLVI se puede mezclar con alimentos blandos o líquidos, como por ejemplo:
 - yogur natural o endulzado artificialmente sin grasa
 - leche, fórmula o queso cottage sin grasa
 - cereal caliente de granos enteros
 - pudín bajo en carbohidratos y sin grasa, batidos, puré de manzana o alimento para bebés
- Agregue la cantidad recetada de DOJOLVI a un tazón, recipiente o envase limpios, fabricados con los materiales compatibles que se indicaron anteriormente, que contenga una cantidad adecuada de alimentos o líquidos semisólidos, tomando en cuenta la edad, el tamaño y las necesidades de líquidos del paciente para garantizar la administración de la dosis completa.
- Mezcle bien DOJOLVI con el alimento o líquido.
- La mezcla no utilizada se puede guardar en refrigeración máximo durante 24 horas.
- Si no se usa en un plazo de 24 horas, deseche la mezcla de DOJOLVI en la basura. No la vierta en el fregadero. No la guarde para más adelante.

Preparación y administración mediante una sonda de alimentación

DOJOLVI se administra como un medicamento en bolo oral o enteral. No agregue DOJOLVI a la bolsa de alimentación, ya que el equipo de alimentación se puede degradar con el tiempo.

DOJOLVI se puede administrar mediante sondas de alimentación oral o enteral hechas de silicona o poliuretano. No utilice sondas de alimentación hechas de cloruro de polivinilo (PVC). El desempeño y la funcionalidad del dispositivo de alimentación se pueden degradar con el tiempo en función del uso y de las condiciones ambientales. Monitoree con regularidad la sonda de alimentación para garantizar que el funcionamiento y la integridad sean los adecuados [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

- Use una jeringa oral o un vaso dosificador hecho de materiales compatibles, según se indicó anteriormente, para extraer el volumen recetado de DOJOLVI del frasco.
- Agregue la cantidad recetada de DOJOLVI a un tazón, recipiente o envase limpios, fabricados con los materiales compatibles que se indicaron anteriormente, que contenga una cantidad adecuada de alimentos/fórmulas nutricionales médicas, tomando en cuenta la edad, el tamaño y las necesidades de líquidos del paciente para garantizar la administración de la dosis completa.
- Mezcle bien DOJOLVI con el alimentos/fórmulas nutricionales médicas antes de administrarlo a través de la sonda de alimentación, el conector en Y o la extensión de la sonda de alimentación hechos de silicona o poliuretano.
- Extraiga la cantidad completa de la mezcla de DOJOLVI con una jeringa de punta deslizante.
- Retire el aire residual de la jeringa y conecte la jeringa directamente en el puerto de la sonda de alimentación.
- Empuje el contenido de la jeringa hacia el puerto de la sonda de alimentación, aplicando presión constante hasta que esté vacía.
- Enjuague las sondas de alimentación con 5 ml a 30 ml de agua. El volumen de enjuague se debe modificar en función de las necesidades específicas del paciente y en los casos de restricción de líquidos.
- Deseche la mezcla de DOJOLVI no utilizada en la basura. No la vierta en el fregadero. No la guarde para usarla más adelante.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Líquido para administración vía oral: líquido cristalino, incoloro a amarillo claro, suministrado en un frasco de 500 ml que contiene 100 % p/p de triheptanoína.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Disfunción de la sonda de alimentación

El desempeño y la funcionalidad de la sonda de alimentación se pueden degradar con el tiempo en función del uso y de las condiciones ambientales. En ensayos clínicos, se reportó disfunción de la sonda de alimentación en pacientes que recibieron triheptanoína. No se puede descartar la contribución de DOJOLVI. No administre DOJOLVI en sondas de alimentación fabricadas con cloruro de polivinilo (PVC) [*consulte Posología y administración (2.4)*]. Monitoree con regularidad la sonda de alimentación para garantizar que el funcionamiento y la integridad sean los adecuados.

5.2 Malabsorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática

Las enzimas pancreáticas hidrolizan la triheptanoína y liberan heptanoato como ácidos grasos de cadena media en el intestino delgado. Los niveles bajos o la ausencia de enzimas pancreáticas pueden provocar una reducción de la absorción del heptanoato, lo que causará que la suplementación

de ácidos grasos de cadena media sea insuficiente. Evite la administración de DOJOLVI en pacientes con insuficiencia pancreática.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad incluyó a 79 pacientes con LC-FAOD expuestos a DOJOLVI en dos estudios: un estudio abierto de 78 semanas de DOJOLVI en 29 pacientes (Estudio 1) seguido de un estudio de extensión abierto (Estudio 2). Veinticuatro pacientes del Estudio 1 continuaron en el Estudio 2. La edad de los pacientes estuvo en el rango de 4 meses a 63 años, y el 52 % de la población era de sexo masculino. De los 79 pacientes, 87 % eran blancos, 5 % eran de raza negra o afroamericanos, 4 % eran asiáticos y 4 % eran de otra raza. La dosis diaria de DOJOLVI estuvo en el rango de 12 % a 41 % de la ICD (que corresponde a 0.7 g/kg/día a 6.0 g/kg/día en el caso de los pacientes pediátricos, y a 0.5 g/kg/día a 1.3 g/kg/día en el caso de los pacientes adultos) por una duración media de 23 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes a DOJOLVI reportadas en la población de seguridad agrupada del Estudio 1 y el Estudio 2 fueron gastrointestinales (GI), e incluyeron dolor abdominal (molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal en la parte superior, dolor GI) [60 %], diarrea [44 %], vómito [44 %] y náuseas [14 %].

Reacciones adversas gastrointestinales (GI)

En el Estudio 1 y el Estudio 2, la mediana del tiempo hasta el inicio de una primera aparición de una reacción adversa GI fue de 7.3 semanas. Las reacciones adversas GI provocaron reducciones de la dosis en el 35 % y el 12 % de los pacientes en el Estudio 1 y el Estudio 2, respectivamente.

En el Estudio 3, un estudio de 4 meses, doble ciego, aleatorizado y controlado, las reacciones adversas reportadas con frecuencia con la triheptanoína fueron similares a las reportadas en el Estudio 1 y el Estudio 2.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores de la lipasa pancreática

La administración concomitante de triheptanoína con un inhibidor de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat) puede reducir la exposición al metabolito de la triheptanoína, heptanoato, y reducir el efecto clínico de la triheptanoína [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Se debe evitar la administración concomitante de DOJOLVI con inhibidores de la lipasa pancreática.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de triheptanoína en mujeres embarazadas para evaluar un riesgo asociado con el medicamento de defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción animal realizados en ratas y conejas preñadas a las que se administró triheptanoína durante el período de organogénesis, el efecto toxicológico principal (disminución del aumento de peso corporal) se consideró específico de la disminución del consumo de alimento relacionada con la aversión al gusto en los animales y, por lo tanto, no es relevante para el uso clínico en las poblaciones previstas.

Existe un estudio de seguridad en el embarazo para DOJOLVI. Si una paciente queda embarazada mientras recibe DOJOLVI, los proveedores de atención médica deben reportar la exposición a

DOJOLVI llamando a Ultragenyx Pharmaceutical Inc. al 1-888-756-8657.

Se desconoce el riesgo de base de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se han realizado estudios de desarrollo embrionario con triheptanoína en ratas y conejos después de la administración por vía oral del 10 % (3.2 g/kg), el 30 % (9.7 g/kg) y el 50 % (16 g/kg) de la ICD en ratas, y del 10 % (1.2 g/kg), el 20 % (2.3 g/kg) y el 30 % (3.5 g/kg) de la ICD en conejos durante el período de organogénesis. Se observó una reducción del aumento de peso corporal, asociado con una disminución del consumo de alimento, en ratas y conejas preñadas después de la administración de la mezcla de alimentos con triheptanoína, y se atribuyó a la aversión al gusto. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) para esta toxicidad materna (falta de aumento de peso corporal) fue del 10 % de la ICD tanto para ratas como para conejas. La administración de triheptanoína en la dieta a ratas preñadas en dosis aproximadamente 2 veces mayores, y a conejas preñadas en dosis aproximadamente iguales a la dosis clínica objetivo del 35 % de la ICD, produjo un aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas y una disminución del peso de las crías en ambas especies, así como una disminución de la cantidad de crías viables en conejos. Los efectos adversos en el desarrollo embrionario de ratas y conejos se asociaron con la reducción del aumento de peso corporal observada en animales preñados. El NOAEL para la toxicidad en el desarrollo embrionario fue del 30 % y el 20 % de la ICD para las ratas y los conejos, respectivamente. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observó una disminución del peso al nacer y retraso de la maduración sexual en las crías con una ICD del 50 %, y se consideraron secundarios a las reducciones en el aumento de peso corporal en las ratas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de triheptanoína o sus metabolitos en la leche humana o de animales, los efectos sobre un lactante ni los efectos sobre la producción de leche. Los triglicéridos de cadena media y otros ácidos grasos son componentes normales de la leche materna, y la composición de la leche materna varía en cada alimentación, durante las etapas de la lactancia y entre las madres y las poblaciones debido a factores maternos que incluyen la genética, el entorno y la dieta. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para la salud y para el desarrollo junto con la necesidad clínica de DOJOLVI; así como, cualquier posible efecto adverso en el lactante provocado por DOJOLVI o por el padecimiento materno subyacente.

8.4 Uso pediátrico

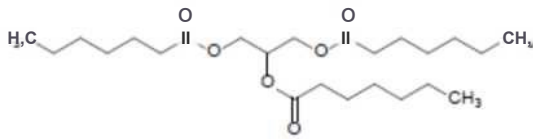
La seguridad y la efectividad de DOJOLVI se han establecido en pacientes pediátricos [*consulte Reacciones adversas (6.1), Estudios clínicos (14)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de DOJOLVI no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes adultos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

DOJOLVI (triheptanoína) es un triglicérido sintético de cadena media impar (C7) suministrado como líquido cristalino, incoloro a amarillo claro para administración vía oral. El nombre químico de la triheptanoína es éster del ácido heptanoico 1,1',1''-(1,2,3-propanetriil). La fórmula empírica es C₂₄H₄₄O₆ y su peso molecular es de 428.6 g/mol. La estructura química es la siguiente:



El valor calórico de la triheptanoína es de 8.3 kcal/ml. El contenido de grasa es de 0.96 g/ml.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La triheptanoína es un triglicérido de cadena media que consta de tres ácidos grasos de 7 carbonos de cadena impar (heptanoato) que proporciona una fuente de calorías y ácidos grasos para evitar las deficiencias enzimáticas de FAOD de cadena larga para la producción y el reemplazo de energía.

12.2 Farmacodinámica

No se han realizado estudios formales de farmacodinámica con DOJOLVI.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración por vía oral, las lipasas pancreáticas en los intestinos hidrolizan ampliamente la triheptanoína a heptanoato y glicerol. La exposición de la triheptanoína en el plasma humano es mínima. La farmacocinética del heptanoato muestra una alta variabilidad entre pacientes. La exposición al heptanoato aumenta en forma más que proporcional a la dosis en el intervalo de dosis entre 0.3 y 0.4 g/kg de triheptanoína.

Absorción

La farmacocinética del heptanoato en sujetos adultos sanos después de una administración por vía oral de DOJOLVI mezclado con alimentos se resume en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del heptanoato después de la administración por vía oral de dosis únicas y múltiples de DOJOLVI a adultos sanos (N = 13)

	Dosis de DOJOLVI	Media (SD) $C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{mol/l}$)	Media (SD) $AUC_{0-8\text{ h}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	Mediana del tiempo hasta la primera concentración máxima* (rango)
Uno	0.3 g/kg	178.9 (145)	336.5 (223)	0.5 (0.4 a 1.0)
Dosis	0.4 g/kg	259.1 (134)	569.1 (189)	0.8 (0.4 a 6.4)
Dosis múltiples	0.3 g/kg administrados 4 veces al día durante 2 días (dosis diaria total de 1.3 g/kg/día)	319.9 (164)	789.8 (346)	1.2 (0.0 a 2.4)

* Después de la administración por vía oral de DOJOLVI, se observa más de una concentración máxima de heptanoato.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del heptanoato es de aproximadamente 80 % y es independiente de la concentración total.

Eliminación

Después de una dosis única de 0.3 g/kg o 0.4 g/kg de triheptanoína a sujetos sanos, la depuración media aparente (CL/F) del heptanoato fue de 6.05 y 4.31 l/h/kg, respectivamente. No se pudo determinar la vida media ($t_{1/2}$) del heptanoato debido a las múltiples concentraciones máximas de heptanoato observadas.

Metabolismo

El heptanoato, que se forma por la hidrólisis de la triheptanoína, se puede metabolizar a beta-hidroxipentanoato (BHP) y beta-hidroxibutirato (BHB) en el hígado.

Eliminación

Después de repetidas dosis únicas o múltiples de triheptanoína en sujetos sanos, la triheptanoína y sus metabolitos se excretaron mínimamente en la orina.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios *in vitro*

El heptanoato no es un inhibidor de la CYP1A2, la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C9, la CYP2C19, la CYP2D6 ni la CYP3A4. El heptanoato y el BHP no son sustratos del CYP ni sustratos de la UGT. El heptanoato aumenta la fracción libre de ácido valproico aproximadamente al doble.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios preclínicos en animales en los que se evalúe la administración a largo plazo de triheptanoína para evaluar el potencial carcinogénico del medicamento. En un estudio alimentario crónico de 9 meses publicado realizado en ratas, la administración diaria de triheptanoína en niveles de dosis de hasta 1.14 g/kg se asoció con atrofia o hiperplasia de las vellosidades intestinales. En un estudio alimentario crónico de 9 meses realizado en cerdos miniatura jóvenes, el tratamiento con triheptanoína en niveles de dosis de hasta 10 g/kg fue bien tolerado, sin cambios en la histopatología que indicaran algún potencial carcinogénico.

También se evaluaron estudios publicados con triglicéridos estructuralmente similares (es decir, MCT). En un estudio alimentario de 2 años en ratas alimentadas con tricaprilina (C8 MCT) en niveles de dosis de hasta 9.5 g/kg (aproximadamente 1.2 veces la dosis clínica máxima prevista), hubo un aumento de las incidencias de hiperplasia pancreática y del estómago no glandular, y de adenomas, pero no de carcinomas. La administración crónica de una dieta que contenía aproximadamente 17 % de MCT no demostró promover efectos sobre la incidencia de tumores de colon en un modelo de tumorigenicidad en el colon inducida por azometano en ratas.

Mutagénesis

La triheptanoína no fue genotóxica en una serie de pruebas de genotoxicidad que incluyeron la mutación bacteriana inversa *in vitro* en *S. typhimurium* y *E. coli*, la prueba de aberración cromosómica en mamíferos *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana y la prueba de micronúcleos de eritrocitos de mamífero *in vivo* en médula ósea de rata.

Deterioro de la fertilidad

La triheptanoína no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad ni en ningún otro parámetro del desempeño en el apareamiento en ratas expuestas a la administración repetida en la dieta de niveles de dosis equivalentes hasta al 50 % de la ingesta calórica diaria (16 g/kg), que provocó una exposición sistémica al medicamento (AUC) del heptanoato aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada en humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de la triheptanoína como fuente de calorías y ácidos grasos se evaluó en el Estudio 3 (NCT01379625), un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, de 4 meses, en el que se comparó la triheptanoína (ácido graso de cadena de 7 carbonos) con trioctanoína (ácido graso de cadena de 8 carbonos). En el estudio se inscribieron 32 pacientes adultos y pediátricos con un diagnóstico confirmado de LC-FAOD y evidencia por lo menos de un episodio significativo de rabdomiólisis y al menos dos de los siguientes criterios de diagnóstico: elevación específica de la enfermedad de acilcarnitinas en un análisis de gota de sangre en el recién nacido o en plasma, actividad enzimática baja en fibroblastos cultivados, o una o más mutaciones patogénicas conocidas en *CPT2*, *ACADVL*, *HADHA* o *HADHB*.

La dosis del fármaco del estudio se ajustó a un objetivo especificado por el protocolo del 20 % de la ICD (la dosis diaria media real alcanzada fue del 16 % para triheptanoína y del 14 % para trioctanoína). La dosis objetivo recomendada de DOJOLVI es de hasta el 35 % de la ICD [*consulte Posología y administración (2.2)*]. La edad de los pacientes estuvo en el rango de 7 años a 64 años (mediana de 24 años), y 12 eran hombres. De los 32 pacientes, el 100 % eran blancos y el 3 % eran hispanos.

La función cardiovascular inicial en ambos grupos fue normal y dentro de la variabilidad de la prueba/repetición de la prueba observada normalmente en ecocardiogramas repetidos. Después de 4 meses, los pacientes de ambos grupos tuvieron cambios medios similares con respecto al inicio en la fracción de eyección ventricular izquierda y la masa en la pared en el ecocardiograma en reposo, y frecuencias cardíacas máximas similares en la ergometría en la banda sin fin.

Cinco pacientes experimentaron 7 eventos de rabdomiólisis en el grupo de triheptanoína y 4 pacientes experimentaron 7 eventos de rabdomiólisis en el grupo de trioctanoína.

No se observaron diferencias entre los grupos de triheptanoína y trioctanoína en los marcadores sanguíneos del metabolismo, incluidas las concentraciones de glucosa, insulina, lactato, suero total, cetonas, acilcarnitinas y ácidos grasos libres en suero.

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

DOJOLVI (triheptanoína), líquido para administración vía oral, se suministra en un frasco de vidrio de la siguiente manera:

Frasco de 500 ml	NDC 69794-050-50
------------------	------------------

Almacene a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten variaciones de entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada de la USP). No congelar.

DOJOLVI se puede usar hasta por un máximo de 9 meses después de haberlo abierto, pero no después de la fecha de vencimiento indicada en el frasco.

No dosifique ni almacene el producto utilizando materiales o envases hechos de poliestireno o cloruro de polivinilo (PVC) [*consulte Posología y administración (2.4)*].

Farmacéutico: Despache solo en frascos de HDPE o de vidrio.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente y/o al cuidador que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Preparación y administración

Indique al paciente o al cuidador:

- Que lea las *Instrucciones de uso* para obtener instrucciones adecuadas sobre la preparación y administración vía oral en comparación con la administración mediante sonda de alimentación.
- Antes de la administración, mezcle bien DOJOLVI con alimentos semisólidos/líquidos (orales) o alimentos/fórmulas nutricionales médicas (sonda de alimentación) a la hora de las comidas o refrigerios.
- No prepare ni administre DOJOLVI utilizando recipientes, jeringas orales o vasos dosificadores hechos de poliestireno o plásticos de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés).
- Si olvida una dosis, tome la siguiente dosis lo antes posible y las dosis posteriores en intervalos de 3 a 4 horas. Descarte la dosis omitida si no será posible tomar todas las dosis en un día

[consulte Posología y administración (2.2)].

Almacenamiento

Indique al paciente o cuidador que almacene DOJOLVI a temperatura ambiente en el frasco en el que se despachó *[consulte la sección Modo de suministro/almacenamiento y manejo (16)].*

Disfunción de la sonda de alimentación

Aconseje al paciente o al cuidador que monitoree con regularidad la sonda de alimentación para verificar que el funcionamiento y la integridad sean los adecuados e informe al proveedor de atención médica si se identifican problemas *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)].*

Malabsorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática

Informe al paciente o al cuidador que la insuficiencia pancreática puede reducir el efecto clínico de DOJOLVI. Cualquier insuficiencia pancreática conocida se le debe informar al proveedor de atención médica *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

Embarazo

Informe a las pacientes que estén expuestas a DOJOLVI durante el embarazo que existe un estudio de seguridad en el embarazo en el que se monitorean los resultados de los embarazos. Aliente a la paciente a reportar el embarazo a Ultragenyx Pharmaceutical Inc. al 1-888-756-8657 *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].*

Fabricado para: Ultragenyx
Pharmaceutical Inc.
60 Leveroni Court
Novato, CA 94949

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
DOJOLVI (doh-johl-vee)
(triheptanoína) líquido para administración vía oral

Qué es DOJOLVI?

DOJOLVI es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar los trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LC-FAOD) en niños y adultos.

Antes de tomar DOJOLVI, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- está embarazada o planifica quedar embarazada. Se desconoce si DOJOLVI causará daños a un bebé en gestación.
Estudio de seguridad del embarazo. Hay un estudio de seguridad del embarazo para mujeres que toman DOJOLVI durante el embarazo. El objetivo de este estudio es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Puede hablar con su proveedor de atención médica o ponerse en contacto con 1-888-756-8657 para inscribirse en este estudio u obtener más información.
- está amamantando o planifica hacerlo. Se desconoce si DOJOLVI pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma DOJOLVI.
- está recibiendo un inhibidor de la lipasa pancreática, como orlistat, ya que puede afectar el funcionamiento de DOJOLVI.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que use, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Cómo debo tomar DOJOLVI?

- Consulte las “**Instrucciones de uso**” detalladas al final de esta Hoja de información del paciente para obtener instrucciones sobre cómo mezclar y tomar DOJOLVI por vía oral en alimentos blandos o bebidas, o cómo mezclar y administrar DOJOLVI en alimentos o fórmulas nutricionales médicas a través de sondas de alimentación.
- Tome DOJOLVI exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede comenzar con una dosis baja de DOJOLVI y aumentarla lentamente para evitar efectos secundarios. **Si está tomando otro producto de triglicéridos de cadena media (medium chain triglyceride, MCT), deje de tomar el MCT antes de empezar con DOJOLVI.**
- **No** mezcle ni administre DOJOLVI utilizando recipientes, jeringas orales o vasos dosificadores hechos de poliestireno (un tipo de plástico que puede ser sólido o espuma) o de cloruro de polivinilo (PVC), un material plástico sólido.
- Tome DOJOLVI por lo menos 4 veces al día con comidas o refrigerios, y siempre mézclelo bien con alimentos blandos o bebidas, o con alimentos o fórmulas nutricionales médicas antes de tomarlo.

Cuáles son los posibles efectos secundarios de DOJOLVI?

- **Problemas con la sonda de alimentación.** Es posible que las sondas de alimentación no funcionen tan bien o dejen de funcionar con el tiempo al tomar DOJOLVI. **No utilice DOJOLVI en sondas de alimentación hechas de cloruro de polivinilo (polyvinyl chloride, PVC).** Revise la sonda de alimentación para asegurarse de que funcione correctamente y no esté en peligro de romperse.
- **Problemas de absorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática.** Si tiene insuficiencia pancreática, consulte a su proveedor de atención médica, ya que puede afectar la eficacia de DOJOLVI.
- Los efectos secundarios más frecuentes de DOJOLVI incluyen los siguientes:
 - dolor de estómago (abdominal)
 - vómito
 - diarrea
 - náuseas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DOJOLVI. Llame a su proveedor de atención médica para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede reportar los efectos secundarios a Ultragenyx llamando al 1-888-756-8657, o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar DOJOLVI?

- Almacene DOJOLVI a temperatura ambiente, entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).
- No congele DOJOLVI.
- Cuando se haya abierto el frasco de DOJOLVI, úselo en un plazo de 9 meses o antes de la fecha de caducidad indicada en el frasco, lo que ocurra primero.
- No almacene DOJOLVI en recipientes hechos de poliestireno o de cloruro de polivinilo (PVC).

Información general sobre el uso seguro y eficaz de DOJOLVI.

A veces, los medicamentos se recetan con fines que no son los indicados en una Hoja de información del paciente. No use DOJOLVI para un padecimiento para la que no fue recetado. No administre DOJOLVI a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Esto podría hacerles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre DOJOLVI escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de DOJOLVI?

DOJOLVI está hecho de triheptanoína al 100 % y no contiene otros ingredientes.

Fabricado para:

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

60 Leveroni Court

Novato, CA 94949

Para obtener más información, visite www.dojolvi.com o llame al 1-888-756-8657.

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Revisado: 10/2023

INSTRUCCIONES DE USO
DOJOLVI (doh-johl-vee)
(triheptanoína)
líquido para administración vía oral

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo tomar DOJOLVI. Lea estas Instrucciones de uso antes de comenzar a tomar DOJOLVI y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya información nueva. Estas Instrucciones de uso no reemplazan la conversación con su proveedor de atención médica sobre su padecimiento médico o tratamiento.

Información importante que debe conocer antes de tomar o administrar DOJOLVI:

- Use una jeringa oral o un vaso dosificador para medir la dosis recetada. Pida a su proveedor de atención médica o farmacéutico que le muestre cómo medir su dosis recetada.
- Mezcle o administre DOJOLVI utilizando recipientes, jeringas orales o vasos dosificadores hechos con materiales como acero inoxidable, vidrio o polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno, polietileno de baja densidad, poliuretano y silicona (tipos de materiales plásticos).
- Después de usarlos, enjuague bien los materiales y los recipientes con agua fría y seque con un paño.
- **No** mezcle ni administre DOJOLVI utilizando recipientes, jeringas orales o vasos dosificadores hechos de poliestireno (un tipo de plástico que puede ser sólido o espuma) o de cloruro de polivinilo (PVC), un material plástico sólido.
- Tome DOJOLVI por lo menos 4 veces al día con comidas o refrigerios, y siempre mézclelo bien con alimentos blandos o bebidas, o con alimentos/fórmulas nutricionales médicas antes de tomarlo.
- Si toma DOJOLVI por vía oral, mézclelo bien con alimentos blandos o bebidas, como por ejemplo:
 - yogur natural sin grasa o endulzado artificialmente
 - leche, fórmula o queso cottage sin grasa
 - cereal integral caliente
 - o pudín bajo en carbohidratos y sin grasa, batidos, puré de manzana o alimento para bebés
- Si administra DOJOLVI mediante sonda de alimentación, mezcle bien con alimentos/fórmulas nutricionales médicas.
- Su proveedor de atención médica debe asesorarlo sobre cómo mantener una dieta adecuada cuando tome DOJOLVI.
- Si omite una dosis, tome la siguiente lo antes posible. Tome las siguientes dosis con 3 a 4 horas de diferencia. Si no es posible tomar todas las dosis del día, descarte la dosis omitida.

Administración de DOJOLVI por vía oral:

1. Use una jeringa oral o un vaso dosificador hecho de los materiales indicados anteriormente para extraer el volumen recetado de DOJOLVI del frasco.
2. Agregue la cantidad recetada de DOJOLVI a un tazón, recipiente o envase limpios, hecho de los materiales indicados anteriormente, que contenga una cantidad adecuada de alimento blando o líquido, según las instrucciones de su proveedor de atención médica.
3. Mezcle bien DOJOLVI con alimentos blandos o con líquidos y trague la mezcla.
4. Para evitar malestar estomacal **no** tome DOJOLVI solo.
5. Puede conservar la mezcla de DOJOLVI no utilizada en el refrigerador durante un máximo de 24 horas.
6. Si no se usa dentro de las 24 horas, deseche (tire) la mezcla de DOJOLVI en la basura. **No** la vierta en el fregadero. **No** la guarde para más adelante.

7. Verifique con frecuencia los elementos utilizados para tomar DOJOLVI, a fin de asegurarse de que funcionen correctamente y no se estén degradando.

Administración de DOJOLVI mediante una sonda de alimentación:

1. Puede administrar DOJOLVI mediante una sonda de alimentación.
2. Mezcle DOJOLVI con alimentos/fórmulas nutricionales médicas antes de administrarlo mediante una sonda de alimentación, un conector en Y o un equipo de extensión para sonda de alimentación.
3. **Solo** administre DOJOLVI a través de una sonda de alimentación hecha de silicona o poliuretano.
4. **No** administre DOJOLVI mediante una sonda de alimentación hecha de cloruro de polivinilo (PVC), un tipo de plástico.
5. Para evitar malestar estomacal y evitar la degradación de la sonda de alimentación, **no** administre DOJOLVI solo.
6. **No** agregue DOJOLVI a la bolsa de alimentación, ya que el equipo de alimentación se puede degradar con el tiempo.
7. Use una jeringa oral o un vaso dosificador hecho de los materiales indicados anteriormente para extraer el volumen recetado de DOJOLVI del frasco.
8. Agregue la cantidad recetada de DOJOLVI a un tazón, vaso o envase limpio, elaborado con los materiales enumerados anteriormente, que contenga la cantidad adecuada de alimentos/fórmulas nutricionales médicas, según las instrucciones de su proveedor de atención médica.
9. Mezcle bien DOJOLVI con el alimento/fórmula nutricional médica y extraiga toda la cantidad de la mezcla en una jeringa de punta deslizante.
10. Retire el aire de la jeringa y conecte la jeringa directamente en el puerto de la sonda de alimentación.
11. Empuje el contenido de la jeringa (mezcla de DOJOLVI) hacia el puerto de la sonda de alimentación aplicando presión constante hasta que esté vacía.
12. Extraiga unos 5 ml a 30 ml de agua con la jeringa de punta deslizante y enjuague el puerto de la sonda de alimentación con agua.
13. Tire (deseche) toda la mezcla de DOJOLVI no utilizada en la basura. **No** la vierta en el fregadero. **No** la guarde para usarla más adelante.
14. Verifique con frecuencia la sonda de alimentación y los otros elementos utilizados para administrar DOJOLVI, a fin de asegurarse de que funcionen correctamente y no se estén degradando.

¿Cómo debo almacenar DOJOLVI?

- Almacene DOJOLVI a temperatura ambiente, entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).
- **No** congele DOJOLVI.
- Cuando se haya abierto el frasco de DOJOLVI, úselo en un plazo de 9 meses o antes de la fecha de caducidad indicada en el frasco, lo que ocurra primero.
- **No** almacene DOJOLVI en recipientes hechos de poliestireno o de cloruro de polivinilo (PVC).

Mantenga DOJOLVI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Revisado: 10/2023