

DO

Descubra el primer y único tratamiento aprobado por la FDA para LC-FAOD.

DOJOLVI está disponible para niños y adultos que viven con

LC-FAOD

CPT I

CACT

CPT II

VLCAD

TFP

LCHAD

ENZYME DEFICIENCIES

¿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 (long-chain fatty acid oxidation disorders, LC-FAOD) en niños y adultos.

Consulte en las páginas interiores la Información importante sobre seguridad y la Información de prescripción completa adjunta, incluida la hoja de información del paciente.

DOJOLVI[®]
TRIHEPTANOIN
Oral Liquid

WE DO

nos

preparamos

para

los retos.

Michael y Janelle,
padres de Hanna
que vive con CACT



¿QUÉ ES LC-FAOD?

Los trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LC-FAOD) son trastornos poco frecuentes que impiden que el cuerpo descomponga ácidos grasos de cadena larga en energía durante el metabolismo.

Las personas que padecen LC-FAOD tienen dificultades para producir suficiente energía debido a la incapacidad de su organismo para utilizar los ácidos grasos de cadena larga como fuente de energía en momentos de:

- Dieta absoluta
- Enfermedad
- Ejercicio prolongado

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

¿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 (PVC)**, un material plástico sólido. Controle la sonda de alimentación para asegurarse de que funciona correctamente.
- **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 son:
 - dolor de estómago (abdominal)
 - diarrea
 - vómito
 - 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 informar efectos secundarios a Ultragenyx Pharmaceutical Inc. 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.

Consulte la información de prescripción completa adjunta, incluida la hoja de información del paciente, para obtener información adicional importante sobre seguridad.



I DO *lucho*

**para
alcanzar
mis
objetivos.**

¿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 (long-chain fatty acid oxidation disorders, LC-FAOD) en niños y adultos.

Alexandra, vive con LCHAD



¿CÓMO FUNCIONA DOJOLVI?

- **DOJOLVI proporciona una fuente alternativa de energía.** Es un triglicérido sintético de cadena media impar de 7 carbono (C7).
- **DOJOLVI evita las deficiencias enzimáticas** que permiten que LC-FAOD proporcione una fuente de calorías y ácidos grasos que se pueden convertir en energía.

Hable con su equipo de atención médica para obtener más información sobre DOJOLVI.

DOSIFICACIÓN INDIVIDUAL PARA SATISFACER SUS NECESIDADES

Una vez que comience su tratamiento con DOJOLVI, su equipo de atención médica trabajará con usted para encontrar la dosis adecuada.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE (continuación)

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 al 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 de todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Consulte la información de prescripción completa adjunta, incluida la hoja de información del paciente, para obtener información adicional importante sobre seguridad.



¡ DO encuentro valor en la comunidad.

Ultragenyx está comprometido con los pacientes con enfermedades poco frecuentes, por lo que hemos creado UltraCare®, un conjunto de servicios diseñados para ayudarlos en cada paso de su experiencia con DOJOLVI.

Daniel, vive con CPT II

APOYO AL PACIENTE

Una vez que se le haya recetado DOJOLVI, trabajaremos para ayudarlo a obtener y mantener el acceso al medicamento. Nuestras guías de UltraCare están formadas para ayudarlo a:



Comprender su **cobertura de seguro** y explicar sus beneficios.



Acceder a los recursos de nuestro **Programa de apoyo al paciente.**



Navegar por los **programas disponibles de asistencia financiera y al paciente** que puedan ayudar a cubrir los copago y otros gastos de bolsillo.



Hacer la transición desde la terapia existente y mantener su **plan de tratamiento DOJOLVI** (basado en la orientación de su equipo de atención médica).

ASISTENCIA FINANCIERA

El **Programa de asistencia para el copago de Ultragenyx** puede ayudar a aquellos con seguro comercial que reúnan los requisitos para cubrir los copago y otros gastos de bolsillo.

UltraCare[®]

Póngase en contacto con nuestro equipo de UltraCare Guides al **1-888-756-8657** (de lunes a viernes, de 6:00 A. M. a 5:00 P. M., hora del Pacífico)

Obtenga más información sobre nuestros servicios para pacientes en **UltraCareSupport.com**

CONSEJOS DE VIAJE

Hable con su equipo de atención médica y el equipo de **UltraCare** antes de viajar; pueden ofrecerle consejos o sugerencias para ayudarlo a facilitar los viajes mientras recibe DOJOLVI.

Los nuevos pacientes pueden recibir un estuche de viaje de DOJOLVI para llevar las dosis diarias, vayan donde vayan.



DOJOLVI[®]

TRihePTANOIN

Oral Liquid

Hable con su equipo de atención médica sobre el **primer y único** tratamiento aprobado por la FDA para niños y adultos con LC-FAOD.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE (continuación)

¿Cómo debo tomar DOJOLVI?

- Consulte las “Instrucciones de uso” detalladas al final de la 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 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.**

Consulte la Información de prescripción completa adjunta, incluida la hoja de información del paciente, para obtener Información adicional importante sobre seguridad.



[DOJOLVI.COM](https://www.dojolvi.com)

© 2023 Ultragenyx Pharmaceutical. Todos los derechos reservados.
DOJOLVI y UltraCare son marcas comerciales registradas de
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
MRCP-UX007-00140 04/2023

ultragenyx

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar DOJOLVI de forma segura y eficaz. Consultar la información de prescripción completa para DOJOLVI.

Líquido oral DOJOLVI® (triheptanoína)
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2020

INDICACIONES Y USO

DOJOLVI es un triglicérido de cadena media que se indica como una fuente de calorías y ácidos grasos para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con trastornos de la oxidación del ácido graso de cadena larga confirmada molecularmente (LC-FAOD).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Evaluar los requisitos metabólicos mediante la determinación de la ingesta diaria de calorías (daily caloric intake, DCI) antes de calcular la dosis de DOJOLVI. (2.1)
- En el caso de los pacientes que reciban otro producto de triglicéridos de cadena media, se interrumpirá su administración antes de la primera dosis de DOJOLVI. (2.1)
- La dosis objetivo diaria recomendada de DOJOLVI es de hasta el 35 % de la DCI total prescrito del paciente dividido en al menos cuatro dosis y administrado por vía oral diluido con alimentos, líquidos o leche infantil (fórmula) a través de una sonda de alimentación de silicona o poliuretano. (2.1, 2.3)
- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre cómo calcular el volumen por dosis; iniciar y ajustar la dosis para lograr el objetivo; y preparar y administrar DOJOLVI. (2.1, 2.2, 2.3)

-----VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES-----
Líquido oral, 100 % p/p de triheptanoína. (3)

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

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

- Disfunción del tubo de alimentación: Monitorear regularmente el tubo para asegurar su correcto funcionamiento e integridad. (5.1)
- Malabsorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática: La ausencia o un nivel bajo de enzimas pancreáticas puede reducir la absorción de DOJOLVI. Evitar la administración de DOJOLVI en pacientes con insuficiencia pancreática. (5.2)

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

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Ultragenyx Pharmaceutical Inc. llamando al 1-888-756-8657 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

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

- Inhibidores de la lipasa pancreática: Evitar la administración simultánea debido al potencial de reducción del efecto clínico de DOJOLVI. (7.1)

Consultar la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE en la sección 17 y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 11/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Dosis recomendada
 - 2.2 Inicio y ajuste de la dosis
 - 2.3 Instrucciones de preparación y administración
- 3 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Disfunción del tubo 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 NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

DOJOLVI se indica como una fuente de calorías y ácidos grasos para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con trastornos de la oxidación del ácido graso de cadena larga confirmada molecularmente (LC-FAOD).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

Evaluar los requisitos metabólicos del paciente mediante la determinación de su ingesta diaria de calorías (DCI) antes de calcular la dosis de DOJOLVI.

En el caso de los pacientes que reciban otro producto de triglicéridos de cadena media (MCT), se interrumpirá la administración antes de la primera dosis de DOJOLVI.

La dosis objetivo diaria recomendada de DOJOLVI es de hasta el 35 % del total de la DCI prescrita del paciente dividida en, al menos, cuatro dosis y administrado a las comidas o con refrigerios.

Para alcanzar una dosis diaria objetivo, los pacientes pueden necesitar un aumento en su ingesta total de grasa. Todos los pacientes tratados con DOJOLVI deben estar bajo la atención de un especialista clínico con conocimientos del tratamiento dietético apropiado relacionado con la enfermedad, de acuerdo con las recomendaciones nutricionales actuales.

La población neonatal puede requerir una mayor ingesta de grasa y, por consiguiente, una mayor cantidad de DOJOLVI. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones nutricionales actuales cuando se administre la dosis a la población neonatal.

La dosis diaria total se convierte en un volumen de DOJOLVI que se administrará en ml utilizando el siguiente cálculo:

- Valor calórico de DOJOLVI = 8.3 kcal/ml
- Redondear la dosis diaria total al número entero más cercano.
- Dividir la dosis diaria total en al menos cuatro dosis individuales aproximadamente iguales.

$$\text{Dosis diaria total (___ml)} = \frac{\text{DCI de los pacientes (___kcal)} \times \text{Dosis del ___ \% objetivo de la DCI}}{8.3 \frac{\text{kcal}}{\text{ml}} \text{ de DOJOLVI}}$$

2.2 Inicio y ajuste de la dosis

Para pacientes que actualmente no reciben un producto MCT

Iniciar la administración de DOJOLVI a una dosis diaria total del 10 %, aproximadamente, de la DCI dividida en, al menos, cuatro veces por día y aumentar hasta la dosis diaria total recomendada de hasta el 35 % de la DCI en el transcurso de 2 a 3 semanas.

Para los pacientes que cambien de otro producto MCT

Interrumpir el uso de productos MCT antes de comenzar la administración de DOJOLVI.

Iniciar la administración de DOJOLVI a la última dosis diaria tolerada de MCT dividida en, al menos, cuatro veces por día. Aumentar la dosis diaria total un 5 % de la DCI cada 2 a 3 días hasta que se alcance la dosis objetivo de hasta el 35 % de la DCI.

Tolerabilidad

Si un paciente tiene dificultades para tolerar 1/4 de la dosis diaria total de una vez, se pueden considerar dosis más pequeñas con mayor frecuencia [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Monitorear la ingesta calórica total de los pacientes durante el ajuste de la dosis, especialmente en pacientes con reacciones adversas gastrointestinales, y ajustar todos los componentes de la dieta según sea necesario.

Si un paciente experimenta reacciones adversas gastrointestinales, considerar la reducción de la dosis hasta que se resuelvan los síntomas gastrointestinales [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Si un paciente no consigue alcanzar la dosis diaria objetivo de un DCI de hasta el 35 % durante el ajuste posológico, mantener al paciente a la dosis máxima tolerada.

2.3 Instrucciones de preparación y administración

Administre la dosis de DOJOLVI mezclada con alimentos semisólidos o líquidos por vía oral o enteral a través de una sonda de alimentación de silicona o poliuretano. No administre la dosis de DOJOLVI sola para evitar el malestar gastrointestinal.

Prepare o administre DOJOLVI usando recipientes, jeringas de administración o tazas de medición compuestas de materiales compatibles tales como acero inoxidable, vidrio, polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno, polietileno de baja densidad, poliuretano y silicona.

DOJOLVI no es compatible con ciertos plásticos. No debe preparar o administrar DOJOLVI usando recipientes, jeringas de administración o tazas de medición hechas de plástico de poliestireno o cloruro de polivinilo (PVC).

Monitoree regularmente los recipientes, los componentes de administración o los utensilios que estén en contacto con DOJOLVI para asegurar su correcto funcionamiento e integridad.

Preparación y administración oral

- Utilice una jeringa oral o una taza de medición de materiales compatibles como se enumera anteriormente para retirar el volumen prescrito de DOJOLVI del frasco.
- DOJOLVI puede mezclarse con los siguientes alimentos semisólidos y líquidos:
 - yogur descremado natural o endulzado artificialmente
 - leche descremada, leche infantil o requesón descremados
 - cereal integral caliente
 - pudín sin grasa y bajo en carbohidratos, batidos, puré de manzana, comida para bebés, etc.
- Añada la cantidad prescrita de DOJOLVI a un tazón, taza o recipiente limpio, hecho de los materiales compatibles enumerados anteriormente, que contenga una cantidad adecuada de comida semisólida o líquido teniendo en cuenta la edad, el tamaño y el consumo promedio del paciente para garantizar la administración de la dosis completa.
- Mezcle DOJOLVI íntegramente con el alimento o el líquido.
- La mezcla puede conservarse durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración.

Preparación y administración del tubo de alimentación

DOJOLVI puede administrarse por medio de tubos de alimentación oral o enteral fabricados de silicona o poliuretano. No se deben usar tubos de alimentación fabricados de cloruro de polivinilo (PVC). El rendimiento y la funcionalidad del dispositivo de alimentación pueden degradarse con el tiempo, dependiendo del uso y de las condiciones ambientales. Monitoree regularmente la sonda de alimentación para asegurar su correcto funcionamiento e integridad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Instrucciones de preparación y administración

- Utilice una jeringa oral o una taza de medición de materiales compatibles como se enumera anteriormente para retirar el volumen prescrito de DOJOLVI del frasco.
- Añada la cantidad prescrita de DOJOLVI a un tazón, taza o recipiente limpio, hecho de materiales compatibles como se enumera anteriormente, que contenga una cantidad adecuada de leche infantil teniendo en cuenta la edad, el tamaño y el consumo promedio del paciente para garantizar la administración de la dosis completa.
- Mezcle DOJOLVI íntegramente con la leche infantil.
- Extraiga la cantidad completa de la mezcla de leche infantil y DOJOLVI en una jeringa de punta deslizante.
- Retire el aire residual de la jeringa y conecte la jeringa directamente en el puerto de alimentación por sonda.
- Empuje el contenido de la jeringa en el puerto de alimentación usando presión constante hasta que esté vacío.
- Enjuague los tubos de alimentación con entre 5 ml y 30 ml de agua. El volumen de descarga debe modificarse en función de las necesidades específicas del paciente y en los casos de restricción de fluidos.
- Deseche toda porción no usada de la mezcla de leche infantil y DOJOLVI. No la guarde para uso posterior.
- Administre DOJOLVI durante 15 a 20 minutos para los pacientes que reciben bolo de alimentación enteral. En el caso de los pacientes que reciben alimentación continua, administre DOJOLVI durante 30 a 60 minutos alternando solo con leche infantil.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis, tomar la siguiente lo antes posible con las dosis posteriores tomadas en intervalos de 3 a 4 horas. Saltar la dosis omitida si no se podrá tomar las cuatro dosis del día.

3 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES

Líquido oral: líquido transparente, incoloro a amarillo claro suministrado en frascos de 500 ml con 100 % p/p de triheptanoína.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Disfunción del tubo de alimentación

El rendimiento y la funcionalidad del tubo de alimentación pueden degradarse con el tiempo, dependiendo del uso y de las condiciones ambientales. En ensayos clínicos, se notificó disfunción del tubo de alimentación en pacientes que recibieron triheptanoína. No se puede excluir la contribución de DOJOLVI. No se debe administrar DOJOLVI en tubos de alimentación fabricados

con cloruro de polivinilo (PVC) [*consulte* Posología y administración (2.3)].
Monitorear regularmente el tubo de alimentación para asegurar su correcto funcionamiento e integridad.

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. La ausencia o un nivel bajo de enzimas pancreáticas pueden provocar una reducción de la absorción de heptanoato, lo que deriva en un aporte insuficiente de ácidos grasos de cadena media. Evitar 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 variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En la población de seguridad se incluyó a 79 pacientes con CL-FAOD expuestos a DOJOLVI en dos estudios: un estudio abierto de 78 semanas de DOJOLVI en 29 pacientes (estudio 1; NCT01886378) seguido de un estudio de extensión abierto (estudio 2; NCT02214160). Veinticuatro pacientes del Estudio 1 continuaron en el Estudio 2. Los pacientes tenían entre 4 meses y 63 años y la población era un 52 % masculina. De los 79 pacientes, el 87 % eran blancos, el 5 % eran negros o afroamericanos, el 4 % eran asiáticos y el 4 % otros. La dosis diaria de DOJOLVI oscilaba entre el 12 % y el 41 % de la DCI (que corresponde a 0.7 g/kg/día a 6.0 g/kg/día para pacientes pediátricos y 0.5 g/kg/día a 1.3 g/kg/día en pacientes adultos) durante una media de 23 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes a DOJOLVI notificadas en la población de seguridad agrupada del estudio 1 y el estudio 2 fueron relacionadas con el tracto gastrointestinal (GI) e incluyeron dolor abdominal (molestias abdominales, dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, dolor GI) [60 %], diarrea [44 %], vómitos [44 %] y náuseas [14 %].

Reacciones adversas gastrointestinales (GI)

En el estudio 1 y el estudio 2, la mediana del tiempo hasta la aparición de una primera reacción adversa gastrointestinal fue de 7,3 semanas. Las reacciones adversas GI condujeron a reducciones de la dosis en el 35 % y el 12 % de los pacientes del estudio 1 y del estudio 2, respectivamente.

En el estudio 3 (NCT01379625), un estudio controlado aleatorizado doble ciego de 4 meses de duración, las reacciones adversas notificadas con frecuencia con triheptanoína fueron similares a las notificadas en el estudio 1 y en el estudio 2.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores de la lipasa pancreática

La administración conjunta de triheptanoína con un inhibidor de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat) puede reducir la exposición al metabolito de triheptanoína, heptanoato y reducir el efecto clínico de triheptanoína [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Evitar la administración conjunta de la dosis 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 el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción en animales realizados en ratas y conejos preñados a los que se les administró triheptanoína durante el período de organogénesis, el efecto toxicológico principal (reducción del aumento de peso corporal) se consideró específico para la reducción del consumo de alimentos relacionado con la aversión del gusto en animales y, por tanto, no es relevante para el uso clínico en las poblaciones previstas.

Aconsejar a las mujeres que notifiquen sus embarazos a Ultragenyx Pharmaceutical, Inc. al 1-888-756-8657.

Se desconoce el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo general de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se han realizado estudios de desarrollo embriofetal con triheptanoína en ratas y conejos tras la administración oral del 10 % (3.2 g/kg), 30 % (9.7 g/kg) y 50 % (16 g/kg) de la DCI en ratas y 10 % (1.2 g/kg) de la DCI, 20 % (2,3 g/kg) y 30 % (3.5 g/kg) de la DCI en conejos durante el período de organogénesis. Se observó reducción del aumento de peso corporal, asociada con una disminución del consumo de alimentos, en ratas y conejos preñados tras la administración de la mezcla de alimentos triheptanoína y se atribuyó a la aversión al sabor. El nivel sin efectos adversos observados NOAEL para esta toxicidad materna (falta de aumento de peso corporal) fue de la DCI del 10 % tanto para ratas como para conejos. La administración de triheptanoína dietética en las ratas preñadas a dosis 2 veces superiores, aproximadamente, y conejos preñados, igual a la dosis clínica objetivo de la DCI del 35 %, aproximadamente, dio lugar a una mayor incidencia de malformaciones óseas y menor peso de las camadas en ambas especies y reducción del número de camadas viables en conejos. Los efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos se asociaron con la reducción del aumento de peso corporal observado en animales gestantes. El NOAEL para la toxicidad del desarrollo embriofetal fue del 30 % y del 20 % DCI para ratas y conejos, respectivamente. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observó una reducción del peso en el nacimiento y de la maduración sexual retardada en las crías con un DCI del 50 % y se consideró secundario a las reducciones del aumento de peso corporal en ratas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de triheptanoína o sus metabolitos en la leche humana o animal, los efectos en el lactante o 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 conforme a la alimentación, a lo largo de las etapas de la lactancia y entre las madres y las poblaciones debido a factores maternos, como la genética, el medio ambiente y la

dieta. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia, junto con la necesidad clínica de DOJOLVI y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a DOJOLVI o a la afección subyacente.

8.4 Uso pediátrico

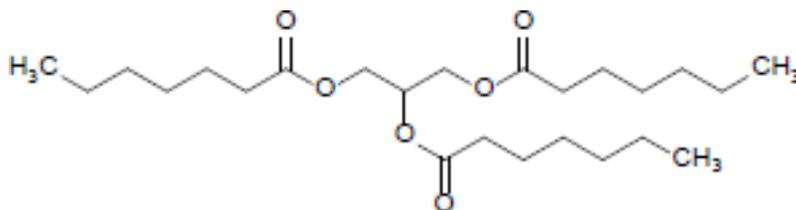
La seguridad y efectividad de DOJOLVI se han establecido en pacientes pediátricos desde recién nacidos y mayores [consulte *Reacciones adversas (6.1)*, *Estudios clínicos (14)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de DOJOLVI no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

DOJOLVI (triheptanoína) es un triglicérido sintético de cadena impar media (C7) que se suministra como líquido oral transparente de incoloro a amarillo claro. El nombre químico de triheptanoína es el ácido heptanoico, 1,1',1''-(1,2,3- propanetriilo) éster. La fórmula empírica es $C_{24}H_{44}O_6$ y su peso molecular es 428.6 g/mol. La estructura química es:



El valor calórico de triheptanoína es de 8,3 kcal/ml.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La triheptanoína es un triglicérido de cadena media que consiste en tres cadenas impares de ácidos grasos de 7-carbono de longitud (heptanoato) que proporciona una fuente de calorías y ácidos grasos para evitar las deficiencias de la enzima FAOD de cadena larga para la producción y sustitución de energía.

12.2 Farmacodinámica

No se han realizado estudios farmacodinámicos formales con DOJOLVI.

12.3 Farmacocinética

Tras la administración oral, la triheptanoína se hidroliza ampliamente a heptanoato y glicerol por las lipasas pancreáticas en los intestinos. La exposición de triheptanoína en el plasma humano es mínima. La farmacocinética del heptanoato presenta una elevada variabilidad entre pacientes. La exposición a los heptanoatos aumenta más que la proporción de la dosis en el rango de dosis entre la triheptanoína 0.3 g/kg y 0.4 g/kg.

Absorción

En la Tabla 1 se resume la farmacocinética del heptanoato en sujetos adultos sanos tras una administración oral de DOJOLVI mezclado con alimentos.

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del heptanoato tras la administración oral única y múltiple de DOJOLVI en adultos sanos (N = 13)

| | Dosis de DOJOLVI | Media (desviación estándar) C _{máx.} (μmol/l) | Media (desviación estándar) ABC _{0-8 h} (μmol*h/l) | Tiempo hasta la primera concentración máxima* Mediana (rango) (horas) |
|-----------------|---|--|---|--|
| Dosis única | 0.3 g/kg | 178.9 (145) | 336.5 (223) | 0.5 (de 0.4 a 1.0) |
| | 0.4 g/kg | 259.1 (134) | 569.1 (189) | 0.8 (de 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 (de 0.0 a 2.4) |

* Luego de la administración oral de DOJOLVI, se observa más de una concentración máxima de heptanoato.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del heptanoato es del 80 %, aproximadamente, 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) de heptanoato fue de 6.05 l/h/kg y 4.31 l/h/kg, respectivamente. La semivida (t_{1/2}) del heptanoato no pudo determinarse debido a las múltiples concentraciones máximas de heptanoato observadas.

Metabolismo

El heptanoato, formado por la hidrólisis de la triheptanoína, puede metabolizarse a beta-hidroxipentanoato (BHP) y beta-hidroxibutirato (BHB) en el hígado.

Excreción

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

Estudios de interacción farmacológica

Estudios in vitro

El heptanoato no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4. Heptanoato y BHP no son sustratos de CYP ni sustratos de UGT. El heptanoato aumenta la fracción libre del ácido valproico en 2 veces, aproximadamente.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios no clínicos en animales que evalúan la administración a largo plazo de triheptanoína para evaluar el potencial carcinogénico del fármaco. En un estudio dietético crónico publicado de 9 meses realizado en ratas, la administración diaria de triheptanoína a niveles de dosis de hasta 1.14 g/kg se asoció a atrofia o hiperplasia de la villa intestinal. En un estudio dietético crónico de 9 meses realizado en cerdos minipig jóvenes, el tratamiento con triheptanoína a niveles de dosis de hasta 10 g/kg se toleró bien sin cambios en la histopatología que indicaran ningún potencial carcinogénico.

También se evaluaron estudios publicados con triglicéridos estructuralmente similares (es decir, MCT). En un estudio dietético de 2 años de ratas alimentadas con tricapryina (C8 MCT) a niveles de

dosis de hasta 9.5 g/kg (1.2 veces, aproximadamente, la dosis clínica máxima prevista), hubo mayores incidencias de hiperplasia pancreática y de la panza, pero no de carcinomas. La administración crónica de una dieta que contenía un 17 %, aproximadamente, de MCT no demostró promover los efectos sobre la incidencia del tumor de colon en un modelo de ratas con tumorigenicidad de colon inducida por azometanos.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

La triheptanoína no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad ni ningún otro parámetro del rendimiento del apareamiento en ratas expuestas a repetir la administración dietética a niveles de dosis equivalentes a una ingesta calórica diaria del 50 % (16 g/kg) que diera lugar a una exposición sistémica al fármaco (AUC) de heptanoato aproximadamente igual a la dosis máxima recomendada para humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de triheptanoína como fuente de calorías y ácidos grasos se evaluó en el estudio 3, un estudio controlado aleatorizado, doble ciego, de 4 meses de duración que comparó la triheptanoína (ácido graso de cadena de 7 carbono) con trioctanoína (ácido graso de cadena de 8 carbono). El estudio incluyó a 32 pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico confirmado de CL-FAOD y signos de, como mínimo, un episodio significativo de rabiomólisis y, como mínimo, dos de los siguientes criterios diagnósticos: elevación específica de la enfermedad de acilcarnitinas en una gota de sangre de un recién nacido o en el plasma, baja actividad enzimática en fibroblastos cultivados, o una o más mutaciones patógenas conocidas en *CPT2*, *ACADVL*, *HADHA* o *HADHB*.

La dosis del fármaco del estudio se ajustó a un objetivo especificado en el protocolo de la DCI del 20 % (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 DCI [consulte *Posología y administración* (2.1)]. La edad de los pacientes osciló entre los 7 años y los 64 años (mediana de 24 años) y 12 eran varones.

La función cardiovascular inicial en ambos grupos fue normal y dentro de la variabilidad de la prueba/repetición de la prueba normalmente observada en ecocardiogramas repetidos. Después de 4 meses, los pacientes de ambos grupos presentaron cambios medios similares desde el inicio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la masa de la pared en el ecocardiograma en reposo y tasas cardíacas máximas similares en la ergometría de cinta de correr.

Cinco pacientes experimentaron 7 acontecimientos de rabiomólisis en el grupo de triheptanoína y 4 pacientes experimentaron 7 acontecimientos de rabiomólisis en el grupo de trioctanoína.

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

El líquido oral DOJOLVI (triheptanoína) se suministra en frascos de vidrio de la siguiente manera:

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

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

Los frascos abiertos de DOJOLVI se pueden usar hasta 9 meses después de su apertura, pero no más allá de la fecha de caducidad indicada en el frasco.

No dosificar ni conservar usando materiales de poliestireno o cloruro de polivinilo (PVC) [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Farmacéutico: Dispensar solo en frascos de vidrio o HDPE.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente o al cuidador que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Preparación y administración Informe al paciente o al cuidador lo siguiente:

- Que lea las instrucciones en el *Prospecto para el paciente* en técnicas adecuadas de preparación y administración para la administración oral o mediante sonda de alimentación.
- Que mezcle DOJOLVI completamente con alimentos semisólidos, líquidos o leche infantil (fórmula).
- Que DOJOLVI no es compatible con ciertos plásticos. Que no prepare o administre DOJOLVI usando recipientes o utensilios hechos de plástico de poliestireno o cloruro de polivinilo (PVC).
- Que si se omite una dosis, se debe tomar la siguiente lo antes posible con las dosis posteriores tomadas a intervalos de 3 a 4 horas. Que se salte la dosis omitida si no es posible tomar las cuatro dosis en un día [*consulte Posología y administración (2.3)*].

Conservación

Indicar al paciente o al cuidador que conserve DOJOLVI a temperatura ambiente en el frasco en el que se dispensó [*consulte Presentación/Almacenamiento y Manipulación (16)*].

Disfunción del tubo de alimentación

Aconseje al paciente o al cuidador que inspeccionen regularmente la sonda de alimentación para comprobar su correcto funcionamiento e integridad, y que se informe al proveedor de atención médica si se identifica algún problema [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Malabsorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática

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

Embarazo

Informar a los pacientes que hay un estudio de seguridad del embarazo que recoge datos sobre los resultados del embarazo en mujeres que toman DOJOLVI durante el embarazo. Las pacientes embarazadas pueden inscribirse en el estudio llamando al 1-888-756-8657.

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

**Información para el paciente de
DOJOLVI (do-yol-vi)
(trihexanoína)
Líquido oral**

¿Qué es DOJOLVI?

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

Antes de recibir DOJOLVI, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si ocurre lo siguiente:

- está embarazada o planifica quedar embarazada. Se desconoce si DOJOLVI dañará a su bebé en gestación. **Estudio de seguridad del embarazo** Hay un estudio de seguridad del embarazo para mujeres que reciben 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 llamar al 1-888-756-8657 para inscribirse en este estudio o para obtener más información.
- Está amamantando o planifica amamantar. Se desconoce si DOJOLVI pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted recibe DOJOLVI.
- está recibiendo un inhibidor de la lipasa pancreática, como orlistat, ya que esto puede afectar el funcionamiento de DOJOLVI.

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

¿Cómo debo tomar DOJOLVI?

- Consulte las “**Instrucciones de uso**” detalladas al final de este Folleto informativo para el paciente para obtener instrucciones sobre cómo mezclar y tomar DOJOLVI oralmente con alimentos blandos o bebidas, o acerca de cómo mezclar y administrar DOJOLVI a través de sondas de alimentación.
- Tome la dosis de DOJOLVI exactamente como le indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica puede indicarle comenzar con una dosis baja de DOJOLVI y aumentar lentamente su dosis para ayudar a evitar efectos secundarios. **Si está recibiendo otro producto de triglicéridos de cadena media (MCT), interrúmpalo antes de comenzar a recibir DOJOLVI.**
- **No** mezclar o administrar DOJOLVI usando recipientes, jeringas de administración o tazas de medición hechas de poliestireno (un tipo de plástico que puede ser sólido o espuma) o cloruro de polivinilo (PVC), un material plástico sólido.
- DOJOLVI debe tomarse al menos 4 veces al día con las comidas o refrigerios y siempre mezclarse bien con alimentos blandos o bebidas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DOJOLVI?

- **Problemas con las sondas de alimentación.** Es posible que las sondas de alimentación no funcionen o que dejen de funcionar con el tiempo al administrar DOJOLVI. **No use DOJOLVI en sondas de alimentación fabricadas con cloruro de polivinilo (PVC).** Monitoree la sonda de alimentación para asegurarse de que esté funcionando correctamente.
- **Problemas de absorción intestinal en pacientes con insuficiencia pancreática.** Si tiene insuficiencia pancreática, consulte a su proveedor de atención médica, ya que esto puede afectar la eficacia de DOJOLVI.
- Los efectos secundarios más frecuentes de la dosis de DOJOLVI son los siguientes:
 - dolor de estómago (abdominal)
 - vómitos
 - diarrea
 - náuseas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DOJOLVI. Llame a su proveedor de atención médica para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a Ultragenyx al 1-888-756-8657 o a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar DOJOLVI?

- Conservar DOJOLVI a una temperatura ambiente de entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- No congelar las dosis de DOJOLVI.
- Cuando se haya abierto el frasco de DOJOLVI, utilizar en el plazo de 9 meses o antes de la fecha de caducidad del frasco, lo que suceda primero.
- No almacenar DOJOLVI en recipientes hechos de poliestireno o cloruro de polivinilo (PVC).

Información general sobre el uso seguro y efectivo de DOJOLVI.

Los medicamentos se recetan a veces para fines distintos a los enumerados en un folleto de información para el paciente. No utilice DOJOLVI para una afección para la que no se haya recetado. No administrar DOJOLVI a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlas. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre DOJOLVI escrita para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de DOJOLVI?

DOJOLVI está compuesto por trihexanoína al 100 % y no contiene otros componentes.

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.

**Instrucciones de uso
de DOJOLVI (do-yol-vi)
(trihexanoína)
Líquido oral**

Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a tomar DOJOLVI y cada vez que reciba un nuevo suministro. Puede haber nueva información. Este folleto no sustituye la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o tratamiento.

Información importante sobre DOJOLVI:

- Utilizar una jeringa oral o una taza de medición para medir la dosis recetada. Pida a su médico o farmacéutico que le enseñen cómo medir la dosis recetada.
- Mezclar o administrar DOJOLVI usando recipientes, jeringas dosificadoras, o tazas medidoras de materiales como acero inoxidable, vidrio o polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno, polietileno de baja densidad, poliuretano y silicona (tipos de materiales plásticos).
- **No** mezclar o administrar DOJOLVI usando recipientes, jeringas dosificadoras o tazas de medición hechas de poliestireno (un tipo de plástico que puede ser sólido o espuma) o cloruro de polivinilo (PVC), un material plástico sólido.
- DOJOLVI debe tomarse al menos 4 veces al día con las comidas o refrigerios y siempre mezclarse bien con alimentos blandos o bebidas.
- DOJOLVI puede mezclarse con las siguientes comidas blandas o bebidas:
 - yogur descremado natural o endulzado artificialmente
 - leche descremada, leche infantil o requesón descremados
 - cereal integral caliente
 - pudín sin grasa y bajo en carbohidratos, batidos, puré de manzana o comida para bebé
- La mezcla puede conservarse durante un máximo de 24 horas en el refrigerador.
- Su proveedor de atención médica puede aconsejarle mantener una dieta adecuada mientras toma DOJOLVI.
- Si omite tomar una dosis, tome la siguiente dosis lo antes posible. Tome las dosis siguientes con 3 a 4 horas de diferencia. Si no es posible tomar todas las dosis del día, sáltese la dosis omitida.

Cómo tomar DOJOLVI líquido por boca:

1. Utilizar una jeringa oral o una taza de medición hecha de los materiales que se enumeran anteriormente para medir la cantidad prescrita de DOJOLVI del frasco.
2. Añadir la cantidad prescrita de DOJOLVI a un recipiente limpio, taza o contenedor, hecho de los materiales enumerados anteriormente, con la cantidad adecuada de comida blanda o bebida según las instrucciones de su proveedor de atención médica.
3. Mezclar bien la dosis de DOJOLVI en el líquido o alimento blando y tragar la mezcla de DOJOLVI.
4. La mezcla de DOJOLVI puede conservarse durante un máximo de 24 horas en el refrigerador.

Administración de DOJOLVI líquido mediante sonda de alimentación:

1. **No** administrar DOJOLVI mediante sondas de alimentación fabricadas de cloruro de polivinilo (PVC), un tipo de plástico. DOJOLVI se puede administrar mediante tubos de alimentación hechos de silicona o poliuretano.
2. Utilizar una jeringa oral o una taza de medición hecha de los materiales que se enumeran anteriormente para medir la dosis correcta de DOJOLVI del frasco y mezclarla con leche infantil.
3. Extraer la cantidad completa de la mezcla de leche infantil y DOJOLVI en una jeringa de punta deslizante.
4. Retirar el aire de la jeringa y conectar la jeringa directamente en el puerto de alimentación por sonda.
5. Empujar el contenido de la jeringa (la mezcla de DOJOLVI y leche infantil) en el puerto de alimentación usando presión constante hasta que esté vacía.
6. Extraer de 5 ml a 30 ml de agua con la jeringa de punta deslizante y lavar el puerto de alimentación por sonda de alimentación con el agua. Desechar toda la mezcla de DOJOLVI y leche maternizada sin usar. **No** guardar para uso posterior.
7. Monitorear la sonda de alimentación a menudo para asegurarse de que esté funcionando correctamente.

¿Cómo debo conservar DOJOLVI?

- Conservar DOJOLVI a una temperatura ambiente de entre 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C).
- **No** congelar las dosis de DOJOLVI.
- Cuando se haya abierto el frasco de DOJOLVI, utilizar en el plazo de 9 meses o antes de la fecha de caducidad del frasco, lo que suceda primero.
- **No** almacenar DOJOLVI en recipientes hechos de poliestireno o cloruro de polivinilo (PVC).

Mantener 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 los EE. UU.
Aprobado: 9/2020