

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **DOJOLVI**^{MC}

Triheptanoïne Liquide Oral
Liquide, triheptanoïne à 100 % p/p, oral

Triglycérade à chaîne moyenne, A16AX17

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
60 Leveroni Court
Novato, CA 94949, États-Unis

Date d'approbation initiale :
2021, FÉVR., 12

Importé et distribué par :
Innomar Strategies Inc.
3470 Superior Court
Oakville (Ontario)
Canada L6L 0C4

Date de révision :

N° de contrôle de la présentation : 242196

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
3.1 Considérations posologiques	4
3.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
3.3 Administration	5
3.4 Dose oubliée.....	7
4 SURDOSAGE.....	7
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
Généralités	7
Fonction hépatique/biliaire/pancréatique.....	7
6.1 Populations particulières	8
6.1.1 Femmes enceintes	8
6.1.2 Allaitement.....	8
6.1.3 Enfants.....	8
6.1.4 Personnes âgées.....	8
6.1.5 Insuffisance hépatique.....	8
6.1.6 Insuffisance rénale.....	8
7 EFFETS INDÉSIRABLES	9
7.1 Aperçu des effets indésirables	9
7.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
7.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	10
7.4 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants.....	10
7.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	10
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
8.1 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	10
8.2 Interactions médicament-médicament	11
8.3 Interactions médicament-aliment.....	11
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	11

8.5	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	11
9	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
9.1	Mode d'action	11
9.2	Pharmacodynamique.....	11
9.3	Pharmacocinétique.....	11
10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	12
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	14
11	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	14
12	ESSAIS CLINIQUES.....	15
12.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	15
12.2	Résultats de l'étude	15
13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	16
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DOJOLVI^{MC} (triheptanoïne) est indiqué comme source de calories et d'acides gras pour le traitement des adultes et des enfants atteints de troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC).

1.1 Enfants (< 18 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DOJOLVI dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les études cliniques portant sur DOJOLVI ne comprenaient pas assez de patients âgés de plus de 65 ans; il a donc été impossible de déterminer si ces patients réagissent différemment des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

La triheptanoïne est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- Évaluer les exigences métaboliques du patient en déterminant son apport calorique quotidien (ACQ) avant de calculer la dose de DOJOLVI.
- Les nouveau-nés et les nourrissons pourraient avoir besoin d'un apport en matières grasses plus élevé et, par conséquent, d'une plus grande quantité de DOJOLVI. Les recommandations nutritionnelles actuelles doivent être prises en compte lors de l'administration du produit à des nouveau-nés ou des nourrissons.

3.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie quotidienne cible recommandée de DOJOLVI représente jusqu'à 35 % de l'ACQ total prescrit pour le patient, réparti en au moins 4 doses administrées lors des repas ou des collations, à intervalles de 3 à 4 heures ou selon les directives d'un professionnel de la santé.

Pour atteindre la dose quotidienne cible, les patients pourraient devoir augmenter leur apport total en matières grasses.

La dose quotidienne totale à administrer est convertie en volume (mL) de DOJOLVI à l'aide du calcul suivant :

- Valeur calorique de DOJOLVI = 8,3 kcal/mL
- Arrondir la dose quotidienne totale au nombre entier le plus près.
- Diviser la dose quotidienne totale en au moins 4 doses approximativement égales.

$$\text{Dose quotidienne totale (___ml)} = \frac{\text{ACQ des patients (___kcal)} \times \text{___ \% cible de l'ACQ}}{8,3 \frac{\text{kcal}}{\text{ml}} \text{ de DOJOLVI}}$$

Posologie initiale et modification posologique

Pour les patients qui ne prennent pas actuellement un produit à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

Instaurer DOJOLVI à une dose quotidienne totale d'environ 10 % de l'ACQ, répartie en au moins 4 doses par jour, puis augmenter jusqu'à la dose quotidienne totale recommandée de 35 % de l'ACQ sur une période de 2 à 3 semaines.

Pour les patients qui passent d'un autre produit à base de TCM à DOJOLVI

Cesser l'administration des autres produits à base de TCM avant d'instaurer DOJOLVI.

Instaurer DOJOLVI à la dernière dose quotidienne tolérée de TCM, répartie en au moins 4 doses par jour. Augmenter la dose quotidienne totale d'environ 5 % de l'ACQ tous les 2 à 3 jours jusqu'à ce que la dose cible maximale de 35 % de l'ACQ soit atteinte.

Tolérabilité

Si un patient a de la difficulté à tolérer 1/4 de la dose quotidienne totale à la fois, des doses plus fréquentes peuvent être envisagées.

Surveiller l'ACQ des patients pendant l'ajustement posologique, en particulier chez les patients présentant des effets indésirables gastro-intestinaux et ajuster tous les composants du régime alimentaire au besoin.

Si un patient présente des effets indésirables gastro-intestinaux, envisager une réduction de la posologie jusqu'à ce que les symptômes gastro-intestinaux soient disparus. Maintenir la dose maximale tolérée par le patient jusqu'à ce qu'elle atteigne 35 % de l'ACQ.

3.3 Administration

Administrer DOJOLVI par voie orale, mélangé à des aliments semi-solides ou à des liquides, ou par voie entérale. Ne pas administrer DOJOLVI seul afin d'éviter les malaises gastro-intestinaux.

DOJOLVI n'est pas compatible avec certains plastiques. Préparer ou administrer DOJOLVI en utilisant un contenant, une seringue de dosage ou une mesurette fait d'un matériau compatible

tel que l'acier inoxydable, le verre, le polyéthylène haute densité (PEHD), le polypropylène, le polyéthylène basse densité, le polyuréthane et le silicone.

Ne pas préparer ni administrer DOJOLVI à l'aide de contenants, de seringues de dosage ou de mesurette fait de polystyrène ou de poly(chlorure de vinyle) (PVC).

Surveiller régulièrement le contenant, la seringue de dosage ou la mesurette qui entre en contact avec DOJOLVI afin d'assurer le bon fonctionnement et l'intégrité du produit.

Préparation et administration orale

- À l'aide d'une seringue de dosage ou d'une mesurette faite d'un matériau compatible comme indiqué ci-dessus, retirer du flacon le volume prescrit de DOJOLVI.
- DOJOLVI peut être mélangé aux aliments semi-solides et aux liquides.
- Ajouter la quantité prescrite de DOJOLVI à un bol, à une tasse ou à un contenant propre, fait d'un matériau compatible comme indiqué ci-dessus, contenant une quantité adéquate de nourriture semi-solide ou de liquide en fonction de l'âge, de la taille et de la consommation moyenne du patient afin d'assurer l'administration de la dose complète.
- Bien mélanger DOJOLVI avec la nourriture ou le liquide.
- Le mélange peut être conservé jusqu'à 24 heures dans des conditions réfrigérées.

Préparation et administration par tube d'alimentation

DOJOLVI peut être administré par voie orale ou par des tubes d'alimentation entérique faits de silicone ou de polyuréthane. Ne pas utiliser des tubes d'alimentation faits de PVC. Le rendement et la fonctionnalité du tube d'alimentation peuvent se dégrader au fil du temps selon l'utilisation et le milieu environnant.

Vérifier régulièrement le tube d'alimentation pour assurer son bon fonctionnement et son intégrité.

- À l'aide d'une seringue de dosage ou d'une mesurette faite d'un matériau compatible comme indiqué ci-dessus, retirer du flacon le volume prescrit de DOJOLVI.
- Ajouter la quantité prescrite de DOJOLVI à un bol, à une tasse ou à un contenant propre, fait d'un matériau compatible comme indiqué ci-dessus, qui contient une quantité de préparation en fonction de l'âge, de la taille et de la consommation moyenne du patient afin d'assurer l'administration de la dose complète.
- Bien mélanger DOJOLVI avec la préparation.
- Aspirer toute la quantité de la préparation de DOJOLVI dans une seringue à embout lisse.
- Enlever l'air résiduel de la seringue et la raccorder directement dans le port du tube d'alimentation.
- Pousser le contenu de la seringue dans le port du tube d'alimentation en exerçant une pression constante jusqu'à ce que la seringue soit vide.
- Rincer les tubes d'alimentation avec 5 à 30 mL d'eau. Le volume de purge doit être modifié en fonction des besoins particuliers du patient et en cas de restriction de la quantité de liquide.
- Jeter toute portion inutilisée de la préparation de DOJOLVI. Ne pas conserver pour une utilisation ultérieure.

3.4 Dose oubliée

Si une dose a été oubliée (une des portions prises tout au long de la journée), prenez la prochaine dose dès que possible. Sauter la dose oubliée s'il n'est pas possible de prendre toutes les doses dans la journée.

4 SURDOSAGE

Le potentiel de surdosage de DOJOLVI n'a pas été évalué dans le cadre d'études chez l'humain. En cas de surdosage, le traitement approprié doit être instauré en fonction des signes et symptômes cliniques du patient.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
voie orale	Liquide, 100 % p/p	S/O

DOJOLVI (triheptanoïne) est un liquide transparent incolore ou jaune clair offert dans des flacons de 500 mL contenant 100 % p/p de l'ingrédient actif, la triheptanoïne.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Mauvais fonctionnement du tube d'alimentation

Le rendement et la fonctionnalité du tube d'alimentation peuvent se dégrader au fil du temps selon l'utilisation et le milieu environnant. Dans le cadre des essais cliniques, un mauvais fonctionnement du tube d'alimentation a été signalé chez des patients recevant DOJOLVI. On ne peut pas exclure la possibilité que DOJOLVI ait contribué à ces événements. Ne pas administrer DOJOLVI dans un tube d'alimentation fait de PVC. Vérifier régulièrement le tube d'alimentation pour assurer son bon fonctionnement et son intégrité.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Malabsorption intestinale chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique

Les enzymes pancréatiques hydrolysent la triheptanoïne et libèrent dans l'intestin grêle l'heptanoate comme source d'acides gras à chaîne moyenne. Un faible taux d'enzymes pancréatiques ou une absence de ces enzymes peuvent réduire l'absorption de l'heptanoate et entraîner une supplémentation insuffisante d'acides gras à chaîne moyenne. Éviter l'administration de DOJOLVI chez les patients présentant une insuffisance pancréatique.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de la triheptanoïne chez les femmes enceintes qui permette d'évaluer le risque lié au médicament que des anomalies congénitales majeures, des fausses couches ou des effets indésirables pour la mère ou le fœtus puissent survenir. Lors d'études sur la reproduction animale menées chez des rates et des lapines gravides auxquelles la triheptanoïne avait été administrée pendant la période d'organogenèse, l'effet toxicologique primaire (diminution du gain de poids corporel) a été considéré comme spécifique à une diminution de la consommation alimentaire liée à l'aversion du goût chez les animaux (voir TOXICOLOGIE du développement et de la reproduction).

6.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de triheptanoïne ou de ses métabolites dans le lait humain ou animal, sur ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Les triglycérides à chaîne moyenne et les autres acides gras sont des composants normaux du lait maternel, dont la composition varie en fonction des boires et des stades de la lactation, et en fonction de chaque femme et de chaque population, en raison de facteurs liés à la mère comme la génétique, l'environnement et le régime alimentaire. Il faut tenir compte des bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé ainsi que du besoin clinique de DOJOLVI et de tout effet indésirable possible de DOJOLVI ou de l'affection sous-jacente sur le nourrisson allaité.

6.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de DOJOLVI dans la population pédiatrique ont été démontrées.

6.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur DOJOLVI ne comprenaient pas assez de patients âgés de plus de 65 ans; il a donc été impossible de déterminer si ces patients réagissent différemment des patients plus jeunes.

6.1.5 Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la triheptanoïne et de ses métabolites chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

6.1.6 Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la triheptanoïne et de ses métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de DOJOLVI les plus courants signalés dans les populations soumises à l'évaluation de l'innocuité dans les études 1 et 2 regroupées étaient de nature gastro-intestinale, notamment des douleurs abdominales (malaise abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur gastro-intestinale) [60 %], de la diarrhée [44 %], des vomissements [44 %] et des nausées [14 %].

Dans les populations soumises à l'évaluation de l'innocuité (études 1 et 2), 5 (6 %) sujets ont présenté des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) menant à l'interruption de la dose, y compris une myalgie, un reflux gastro-œsophagien pathologique, de la douleur, de la diarrhée, des vomissements et des rhabdomyolyses; les 3 derniers événements sont considérés comme étant liés à la triheptanoïne.

On a procédé à une réduction de la dose chez 20 sujets (25,3 %), dont 12 sujets (41 %) dans l'étude 1 et 9 sujets (12 %) dans l'étude 2. Parmi ceux-ci, des effets indésirables gastro-intestinaux ont entraîné des réductions de la dose chez 35 % et 12 % des patients dans les études 1 et 2, respectivement, et comprenaient des douleurs abdominales (28 %), de la diarrhée (24 %) et des nausées (3 %) dans l'étude 1 et de la diarrhée (7 %) et des douleurs abdominales (5 %) dans l'étude 2.

On a procédé à une interruption de la dose de triheptanoïne chez 16 sujets (20 %), dont 10 sujets (34 %) dans l'étude 1 et 8 sujets (11 %) dans l'étude 2. Parmi ceux-ci, des effets indésirables gastro-intestinaux ont entraîné des interruptions de la dose chez 3 sujets (10 %) dans l'étude 1 en raison de diarrhée (7 %), de douleurs abdominales (7 %), de nausées (3 %) et de vomissements (3 %) et chez 5 sujets (7 %) dans l'étude 2 en raison de vomissements (5 %) et de diarrhée (1 %).

7.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'évaluation des effets indésirables était fondée sur une population d'innocuité qui comprenait 79 patients atteints de TOAG-LC exposés à DOJOLVI dans le cadre de deux études : une étude ouverte à un seul groupe de 78 semaines sur DOJOLVI menée auprès de 29 patients (étude 1 [UX007-CL201]) suivie d'une étude de prolongation ouverte (étude 2 [UX007-CL202]). Vingt-quatre patients de l'étude 1 ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude 2. Les autres patients (n = 19) n'avaient jamais reçu le traitement ou provenaient d'essais commandités par le chercheur ou d'un autre essai clinique (n = 31). Les patients étaient âgés de 4 mois à 63 ans, dont 52 % étaient de sexe masculin. Parmi les 79 patients, 87 % étaient blancs, 5 % étaient noirs ou afro-américains, 4 % étaient asiatiques et 4 %, d'autres origines ethniques. La dose quotidienne moyenne de DOJOLVI par patient était de 25 % de l'ACQ (intervalle de 5 % à 40 % de l'ACQ) ce qui correspond à de 0,3 g/kg/jour à 5,2 g/kg/jour pour les

enfants et à de 0,1 g/kg/jour à 1,2 g/kg/jour pour les adultes, administrée pendant une durée moyenne de 30 mois.

Les effets indésirables de DOJOLVI les plus courants signalés dans les populations soumises à l'évaluation de l'innocuité dans les études 1 et 2 regroupées étaient de nature gastro-intestinale (tableau 2).

Tableau 2 : Effets indésirables signalés chez les patients atteints de TOAG-LC dans le cadre des études 1 et 2

Effets indésirables	DOJOLVI n = 79 (%)
Douleur abdominale ^a	60
Diarrhée	44
Vomissements	44
Nausées	14

^a La douleur abdominale regroupe les termes suivants : malaise abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur gastro-intestinale.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité grave (1 %), modérée (22 %) et légère (77 %).

L'étude 3 était une étude contrôlée à double insu avec répartition aléatoire d'une durée de 4 mois chez 32 patients adultes et pédiatriques ayant reçu un diagnostic confirmé de TOAG-LC. Les effets indésirables fréquemment signalés avec la triheptanoïne étaient similaires à ceux observés dans les études 1 et 2.

7.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sans objet.

7.4 Effets indésirables observés dans les essais cliniques – enfants

Le profil d'innocuité de la triheptanoïne dans la population pédiatrique semble comparable à celui qui a été observé dans la population adulte.

7.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

On ne dispose d'aucune donnée après la mise en marché.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* montrent que l'heptanoate n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. L'heptanoate et le bêta-

hydroxypentanoate (BHP) ne sont pas des substrats des cytochromes (CYP) ni des UDP-glucuronosyltransférases (UGT). L'heptanoate augmente la fraction libre de l'acide valproïque d'environ deux fois.

8.2 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la lipase pancréatique

L'utilisation concomitante de la triheptanoïne associée à un inhibiteur de la lipase pancréatique (comme orlistat) peut réduire l'exposition générale à l'heptanoate (métabolite de la triheptanoïne) et peut réduire l'efficacité de la triheptanoïne. Éviter l'administration concomitante de DOJOLVI et d'inhibiteurs de la lipase pancréatique.

8.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

8.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

9 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La triheptanoïne est un triglycéride à chaîne moyenne composé de trois chaînes d'acides gras à 7 carbones (heptanoates), un nombre impair d'atomes de carbone. Elle constitue une source d'acides gras à chaîne impaire pouvant pallier le manque d'enzyme entraînant des TOAG à longue chaîne et un substitut pour la production d'énergie.

9.2 Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique formelle n'a été menée avec DOJOLVI.

9.3 Pharmacocinétique

Après l'administration orale, la triheptanoïne est fortement hydrolysée en heptanoate et en glycérol dans les intestins par les lipases pancréatiques. La présence de la triheptanoïne dans le plasma humain est minime. La pharmacocinétique de l'heptanoate présente une variabilité élevée entre les patients. L'exposition à l'heptanoate augmente plus abruptement que la proportionnalité à la dose de triheptanoïne dans l'intervalle posologique de 0,3 à 0,4 g/kg.

Absorption : la pharmacocinétique de l'heptanoate chez des patients adultes en bonne santé après l'administration orale de DOJOLVI mélangé à des aliments est résumée dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'heptanoate après l'administration orale d'une dose unique et de doses multiples de DOJOLVI chez des

adultes en bonne santé (n = 13)

	Dose de DOJOLVI	C _{max} (µM) Moyenne (É-T)	T _{max} (h) Médiane (min.- max.)	Délai avant ^a le premier pic de concentration (h) Médiane (min.-max.)	ASC _{0-8 h} (µm*h) Moyenne (É-T)	Cl/F (l/h/kg) Moyenne (É-T)
Dose unique	0,3 g/kg	178,9 (145)	0,67 (0,42- 6,47)	0,50 (0,42- 0,97)	336,5 (223)	6,05 (2,80)
	0,4 g/kg	259,1 (134)	1,17 (0,42- 8,33)	0,82 (0,42- 6,40)	569,1 (189)	4,31 (1,02)
Doses multiples	0,3 g/kg administrée 4 fois par jour pendant 2 jours (dose quotidienne totale de 1,3 g/kg/jour)	319,9 (164)	1,42 (0- 8,42)	1,17 (0-2,42)	789,8 (346)	S/O

^a Après l'administration orale de DOJOLVI, plusieurs pics de concentration d'heptanoate sont observés.

Distribution : le taux de fixation de l'heptanoate aux protéines plasmatiques est d'environ 80 % et ne dépend pas de la concentration totale.

Métabolisme : l'heptanoate, formé par hydrolyse de la triheptanoïne, peut être métabolisé en bêta-hydroxypentanoate (BHP) et en bêta-hydroxybutyrate (BHB) dans le foie.

Élimination : après une dose unique ou des doses multiples répétées de triheptanoïne à des sujets en bonne santé, la triheptanoïne et ses métabolites ont été légèrement excrétés dans l'urine. Après une dose unique de 0,3 g/kg ou 0,4 g/kg de triheptanoïne à des patients en bonne santé, la clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'heptanoate était de 6,05 et de 4,31 l/h/kg, respectivement. La demi-vie (t_{1/2}) de l'heptanoate n'a pu être déterminée en raison des multiples pics de concentration de l'heptanoate qui ont été observés.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez le flacon en position verticale entre 15 °C et 30 °C.

Une fois le flacon ouvert, utiliser DOJOLVI dans les 9 mois ou avant la date d'expiration indiquée sur le flacon, selon la première éventualité.

Ne pas congeler.

Les pharmaciens doivent dispenser le produit dans des flacons en verre ou en polyéthylène haute densité (PEHD) seulement.

Ne pas administrer ni conserver dans des matériaux faits de polystyrène ou de poly(chlorure de vinyle) (PVC).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

11 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

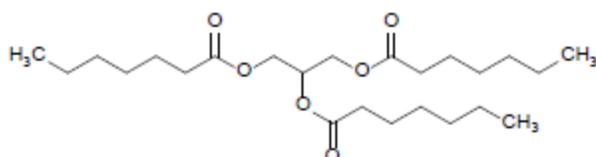
Nom propre/courant : triheptanoïne

Nom chimique : triheptanoate de 1,2,3-propanetriyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₄₄O₆

Poids moléculaire : 428,6 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : liquide transparent incolore ou jaune clair

Solubilité : solubilité dans l'eau < 0,05 mg/l à 20 °C

Valeurs de pH et de pKa : S/O

Coefficient de partage (*n*-octanol/eau) : Log P_{octanol/eau} : 8,86 à 20 °C et pH 6

Point de fusion/point de congélation : ~ -25 °C à ~1 013 hPa¹

Point d'ébullition : 232,4 °C à ~101 kPa²

Rotation optique : S/O

Indice de réfraction : 1,4440 à 1,4465

Hygroscopicité : S/O

Maximum d'absorption dans l'ultraviolet et absorptivité molaire : S/O

¹ hPa = hectopascal

² kPa = kilopascal

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche) ^a	Sexe
Étude 3	Étude de phase II contrôlée, à double insu et à répartition aléatoire	Dose cible : 20 % de l'ACQ, solution buvable, 16 semaines	32	24,8 ans (7,0 à 64,0)	12 de sexe masculin 20 de sexe féminin

12.2 Résultats de l'étude

Étude 3

L'efficacité de la triheptanoïne comme source d'acides gras à chaîne impaire a été évaluée dans le cadre de l'étude 3, une étude contrôlée de 4 mois menée à double insu avec répartition aléatoire visant à comparer la triheptanoïne (acide gras à chaîne de 7 carbones) avec la trioctanoïne (acide gras à chaîne de 8 carbones). Ont participé à l'étude 3, 32 patients (adultes et enfants) ayant reçu un diagnostic confirmé de TOAG-LC et présenté au moins 1 épisode important de rhabdomyolyse et au moins 2 des critères diagnostiques suivants : élévation propre à la maladie du taux d'acylcarnitines mesuré à partir d'une goutte de sang provenant de nouveau-nés ou dans le plasma, faible activité enzymatique dans les fibroblastes en culture, ou une ou plusieurs mutations pathogènes connues des gènes CPT2, ACADVL, HADHA ou HADHB.

La posologie du médicament à l'étude a été augmentée jusqu'à une cible de 20 % de l'ACQ (la dose quotidienne moyenne réellement atteinte a été de 16 % pour la triheptanoïne et de 14 % pour la trioctanoïne). Les patients étaient âgés de 7 à 64 ans (médiane de 22,5 ans), dont 12 étaient de sexe masculin.

Fonction cardiaque

Après 4 mois, les patients des deux groupes présentaient des variations moyennes similaires par rapport aux valeurs initiales relatives à la fraction d'éjection et à la masse du ventricule gauche sur l'échocardiogramme au repos et des rythmes cardiaques maximaux similaires sur le tapis roulant. Comme la fonction cardiovasculaire des patients se situait dans la plage normale au début de l'étude, l'interprétation de ces changements est limitée.

Rhabdomyolyse

Cinq patients ont présenté 7 événements de rhabdomyolyse dans le groupe traité par la triheptanoïne et 4 patients ont présenté 7 événements de rhabdomyolyse dans le groupe traité par la trioctanoïne.

Marqueurs sanguins du métabolisme

Aucune différence n'a été observée entre le groupe recevant la triheptanoïne et celui recevant la trioctanoïne en ce qui concerne les marqueurs sanguins du métabolisme, notamment le glucose, l'insuline, le lactate, le sérum total, les cétones, les acylcarnitines et les concentrations sériques d'acide gras libres.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : la toxicité d'une dose unique a été évaluée chez des rats recevant de la triheptanoïne de qualité alimentaire par gavage oral à des doses allant jusqu'à 5 mL/kg (ou 4,75 g/kg) sans qu'aucune mortalité ni aucun signe de toxicité ne soient observés dans le cadre de cette étude.

Toxicité chronique : dans des études de doses répétées, la triheptanoïne a été bien tolérée au palier posologique le plus élevé ayant été évalué dans le cadre d'études de toxicité alimentaire chronique menées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) pendant 9 mois chez des rats (jusqu'à 1,14 g/kg) et des porcs miniatures juvéniles (50 % de l'ACQ équivalant à 10 g/kg).

Carcinogénèse

L'étude de 2 ans sur la cancérogénicité chez le rat n'a pas été menée pour la triheptanoïne. Dans le cadre d'une étude de toxicité alimentaire chronique de 9 mois publiée chez le rat, l'administration quotidienne de triheptanoïne à des doses allant jusqu'à 1,14 g/kg a été associée à une atrophie ou à une hyperplasie des villi intestinaux. Dans le cadre d'une étude de toxicité alimentaire chronique menée pendant 9 mois chez des porcs miniatures juvéniles, le traitement par la triheptanoïne à des doses allant jusqu'à 10 g/kg a été bien toléré sans aucun changement histopathologique évoquant un quelconque potentiel cancérogène.

Des études publiées portant sur des triglycérides similaires sur le plan structural (c.-à-d., des TCM) ont également été évaluées. Dans le cadre d'une étude alimentaire de 2 ans menée chez des rats ayant reçu de la tricapriline (TCM à 8 carbones) dans leur nourriture à des doses allant jusqu'à 9,5 g/kg (environ 1,2 fois la dose clinique maximale prévue), on a noté une augmentation des cas d'hyperplasie du pancréas et de l'estomac antérieur, ainsi que des cas d'adénome, mais pas des cas de carcinome. L'administration chronique d'un régime contenant environ 17 % de TCM n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs du côlon dans un modèle d'évaluation du potentiel tumorigène induit par l'azométhane dans le côlon chez le rat.

Génotoxicité

La triheptanoïne n'était pas génotoxique dans une série d'essais sur la génotoxicité, notamment les tests bactériens d'induction de mutation inverse *in vitro* chez *S. typhimurium* et *E. coli*, le test d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères réalisé sur des lymphocytes du sang périphérique humains et le test du micronoyau érythrocytaire *in vivo* chez les mammifères réalisé sur la moelle osseuse de rat.

Toxicologie du développement et de la reproduction

Des études sur le développement embryofœtal ont été menées chez des rats et des lapins pendant l'organogenèse. Chez les animaux gravides, la toxicité maternelle (attribuée à l'aversion du goût qui a entraîné une diminution du poids corporel maternel et un gain de poids total corrigé plus faible) a été observée à la suite de l'administration orale de la triheptanoïne à des doses équivalentes à ≥ 30 % (chez les rats) et ≥ 20 % (chez les lapins) de l'ACQ. La dose sans effet nocif observé (DSENO) relative à la toxicité maternelle de la triheptanoïne était de 10 % de l'ACQ chez les rats et les lapins.

Selon l'incidence accrue des malformations squelettiques ainsi que la réduction du poids des portées après l'administration orale de triheptanoïne à des doses plus élevées (50 % de l'ACQ chez les rats et 30 % de l'ACQ chez les lapins), la DSENO relative à la toxicité pour le développement était de 30 % de l'ACQ chez les rats et de 20 % de l'ACQ chez les lapins. La toxicité développementale découlait probablement de la toxicité maternelle.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez les rats, les effets liés à l'administration d'une dose de triheptanoïne à 50 % de l'ACQ pendant la phase post-sevrage à la génération F1 se manifestaient sous forme de réductions du poids corporel moyen et des gains de poids corporel, ainsi que d'un retard de la maturation sexuelle. Ces effets secondaires étaient probablement liés à la toxicité maternelle chez les rats.

La triheptanoïne n'a eu aucun effet sur la fertilité ni sur tout autre paramètre de la performance d'accouplement chez les rats exposés à une administration alimentaire répétée de triheptanoïne à des doses représentant jusqu'à 50 % de l'apport calorique quotidien (16 g/kg). Ces doses correspondaient à une exposition systémique (ASC) à l'heptanoate approximativement égale à la dose maximale recommandée chez l'humain.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

DOJOLVI^{MC}

Triheptanoïne Liquide Oral

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **DOJOLVI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DOJOLVI**.

Pourquoi DOJOLVI est-il utilisé?

DOJOLVI est utilisé comme source de calories et d'acides gras pour traiter les adultes et les enfants atteints de troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne (TOAG-LC).

Comment DOJOLVI agit-il?

L'organisme utilise habituellement le glucose (sucre) comme source d'énergie; cependant, lorsque tout le glucose est épuisé, l'organisme obtient également de l'énergie des graisses. Les personnes atteintes de TOAG-LC ne peuvent pas utiliser les graisses à chaîne longue comme source d'énergie. DOJOLVI est une source d'acides gras à chaîne moyenne. Il peut fournir de l'énergie à l'organisme de deux façons :

1. en contournant le processus pour décomposer les acides gras à longue chaîne en énergie; et
2. en fournissant une autre source d'énergie.

Quels sont les ingrédients de DOJOLVI?

Ingrédients médicinaux : triheptanoïne

Ingrédients non médicinaux : aucun

DOJOLVI est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Liquide : 100 % p/p de triheptanoïne

Ne prenez pas DOJOLVI si :

- vous êtes allergique à la triheptanoïne ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament, y compris les composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DOJOLVI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de sonde d'alimentation. Les sondes d'alimentation peuvent se briser au fil du temps. Il est possible que l'utilisation de DOJOLVI avec une sonde d'alimentation contribue également à sa dégradation. Vérifiez régulièrement la sonde d'alimentation pour vous assurer qu'elle n'est pas endommagée et qu'elle fonctionne correctement;
- vous êtes atteint d'insuffisance pancréatique. Il s'agit d'une affection où le pancréas ne fabrique pas suffisamment d'enzymes pour aider à digérer correctement les aliments;

- vous ou votre partenaire êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou planifiez d'allaiter.

Vous devriez également être informé de ces autres mises en garde :

Visites avec votre professionnel de la santé : Vous devriez avoir des visites régulières avec ce professionnel de la santé afin qu'il puisse :

- déterminer comment DOJOLVI fonctionne pour vous;
- ajuster votre dose; et
- discuter de votre régime alimentaire.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DOJOLVI :

- Médicaments appelés inhibiteurs de la lipase pancréatique, qui agissent sur les enzymes du tractus gastro-intestinal. Le médicament Orlistat en est un exemple.
- Médicament utilisé pour traiter les crises convulsives, les troubles bipolaires ou les migraines appelé acide valproïque.

Comment prendre DOJOLVI :

- Prenez DOJOLVI :
 - Exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé.
 - Par la bouche ou par une sonde d'alimentation. Suivez les instructions étape par étape énumérées ci-dessous. En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.
 - Quatre fois ou plus au cours de la journée avec un repas ou une collation. Vous prendrez DOJOLVI environ toutes les 3 à 4 heures.
 - Mélangez-le avec du liquide ou des aliments mous. La prise de DOJOLVI seul peut causer des effets secondaires.
- Le suivi de vos doses, surtout lorsque vous commencez à prendre DOJOLVI, peut vous aider à vous habituer à votre plan de traitement et à le poursuivre. Cela peut également aider votre professionnel de la santé à décider si des changements à votre dose sont nécessaires.
- Si vous prenez un autre produit à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM), vous devez cesser avant votre première dose de DOJOLVI.
- Votre professionnel de la santé vous dira :
 - quelle quantité de DOJOLVI prendre;
 - la quantité de liquide ou d'aliments mous à utiliser;
 - ils pourraient également vous recommander d'augmenter la quantité de matières grasses que vous consommez dans votre régime alimentaire.
- Ne pas mélanger ou administrer DOJOLVI avec des articles en plastique faits de polystyrène ou de polychlorure de vinyle (PVC).
- N'utiliser DOJOLVI qu'avec des fournitures (y compris des sondes d'alimentation) composées :
 - d'acier inoxydable;

- de verre;
- de polyéthylène à haute ou basse densité;
- de polypropylène;
- de polyuréthane; et
- de silicone.
- Vérifiez toutes vos fournitures (y compris la sonde d'alimentation, le cas échéant) régulièrement. Cela vise à s'assurer qu'elles ne sont pas brisées ou endommagées de quelque façon que ce soit et que la sonde d'alimentation fonctionne correctement.

Préparation et prise de DOJOLVI par la bouche :

1. Rassemblez les fournitures et les renseignements requis, y compris :
 - la quantité de liquide ou d'aliments mous nécessaire, selon les directives de votre professionnel de la santé;
 - le flacon de DOJOLVI;
 - une seringue orale ou une tasse à mesurer;
 - un bol, une tasse ou un contenant propre fait de l'un des matériaux énumérés ci-dessus.
2. Mesurez :
 - la quantité requise de DOJOLVI à l'aide de la seringue orale ou de la tasse à mesurer; et
 - la quantité requise de liquide ou d'aliments mous et placez-la dans le bol, la tasse ou le contenant.
3. Ajoutez DOJOLVI au liquide ou aux aliments mous. Bien mélanger.
4. Avalez le mélange DOJOLVI.
5. Le mélange DOJOLVI peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur.

Préparation et administration d'une dose de DOJOLVI par sonde d'alimentation :

1. Rassemblez les fournitures et les renseignements requis, y compris :
 - la quantité de préparation pour gavage nécessaire, selon les directives de votre professionnel de la santé;
 - le flacon de DOJOLVI;
 - une seringue orale;
 - un bol, une tasse ou un contenant propre fait de l'un des matériaux énumérés ci-dessus;
 - une seringue à embout coulissant.
2. Mesurez :
 - la quantité requise de DOJOLVI à l'aide de la seringue orale ou de la tasse à mesurer; et
 - la quantité requise de préparation pour gavage et placez-la dans le bol, la tasse ou le contenant.
3. Ajoutez DOJOLVI à la quantité requise de préparation pour gavage. Bien mélanger.
4. À l'aide d'une seringue à embout coulissant, prélevez tout le mélange de préparation de DOJOLVI.
5. Retirez tout l'air de la seringue.
6. Connectez la seringue dans l'orifice de la sonde d'alimentation.
7. Poussez le mélange dans l'orifice de la sonde d'alimentation jusqu'à ce que la seringue soit vide.
8. Rincez l'orifice de la sonde d'alimentation en utilisant environ 5 à 30 mL d'eau dans la seringue à embout coulissant. Vous pourriez avoir besoin de plus ou moins d'eau pour le faire. Votre professionnel de la santé vous dira combien d'eau est nécessaire.

9. Jetez toute quantité restante de la préparation de DOJOLVI. **Ne pas** conserver pour une utilisation ultérieure.

Dose habituelle : La dose habituelle de DOJOLVI est différente pour tout le monde et dépendra du nombre de calories fournies habituellement dans votre nourriture.

Votre professionnel de la santé vous dira combien de DOJOLVI est nécessaire. Il pourrait vous prescrire une dose plus faible de DOJOLVI et augmenter la dose lentement sur une période de quelques jours ou semaines. Les bébés pourraient avoir besoin d'une dose plus élevée de DOJOLVI, car ils pourraient avoir besoin de plus de matières grasses dans leur alimentation.

Si vous présentez certains effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait diminuer la dose de DOJOLVI.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de DOJOLVI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose (une des portions prises tout au long de la journée), prenez la prochaine dose dès que possible. S'il n'est pas possible de prendre toutes les doses pour la journée, sautez la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DOJOLVI?

En prenant DOJOLVI, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Douleur abdominale
- Vomissements
- Diarrhée
- Nausées

Effets secondaires graves, comment réagir			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Arrêtez le médicament et obtenez immédiatement de l'aide
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes liés à la sonde d'alimentation : problèmes mécaniques, assouplissement, bris, défaillance ou autre dysfonctionnement de la sonde d'alimentation. La sonde d'alimentation pourrait ne pas fonctionner correctement ou cesser de fonctionner avec le temps lors de la prise de DOJOLVI.		x	
Problèmes d'absorption intestinale chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique : diarrhée, selles qui semblent graisseuses ou huileuses, ballonnements abdominaux, gaz, perte de poids.		x	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire un signalement en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez le flacon de DOJOLVI en position verticale entre 15 et 30 °C. **Ne pas** congeler.
- Une fois le flacon ouvert, utilisez DOJOLVI dans les 9 mois ou avant la date d'expiration indiquée sur le flacon, selon la première éventualité. Il y a un endroit sur les étiquettes DOJOLVI pour inscrire la date d'ouverture du flacon.
- **Ne pas** utiliser ou entreposer DOJOLVI dans des contenants faits de polystyrène ou de PVC.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de DOJOLVI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme les renseignements de ce médicament pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (<https://www.ultragenyx.com>) ou en téléphonant au 1-833-388-5872.

Le présent dépliant a été rédigé par Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Dernière révision le 12 février 2021