

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KYGEVVI 2 g/2 g прах за перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 2 g доксецитин (doxecitine) и 2 g доксрибтимин (doxribtimine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор

Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KYGEVVI е показан за лечение на педиатрични и възрастни пациенти с генетично потвърден дефицит на тимидин киназа 2 (thymidine kinase 2 deficiency, TK2d) с поява на симптомите на или преди 12-годишна възраст.

4.2 Дозировка и начин на приложение

KYGEVVI е предназначен за употреба съгласно указанията и под наблюдението на лекари специалисти с опит в лечението на пациенти с митохондриални нарушения.

Дозировка

Дозирането на KYGEVVI се определя от теглото на пациента; преоценка на теглото трябва да се извърши от предписващия лекар.

KYGEVVI се титрира и дозира въз основа на индивидуалната поносимост на пациента, до максималната препоръчителна поддържаща доза 400 mg/kg/ден доксецитин и 400 mg/kg/ден доксрибтимин.

KYGEVVI трябва да се прилага всеки ден на 3 равни дози с храна.

Таблица 1: Препоръчителна схема на прилагане на KYGEVVI¹:

Начална доза	130 mg/kg/ден доксецитин и 130 mg/kg/ден доксрибтимин
Междинна доза на Ден 14	260 mg/kg/ден доксецитин и 260 mg/kg/ден доксрибтимин)
Поддържаща доза на Ден 28	400 mg/kg/ден доксецитин и 400 mg/kg/ден доксрибтимин

¹При пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане трябва да се използва по-бавно титриране (да има поне 4 седмици между всяко повишаване на дозата).

В таблици 2, 3, 4 и 5 е показан подходящият брой сашета с KYGEVVI прах и необходимият обем вода за разредяване, според телесното тегло, за получаване на препоръчителните дозови нива.

Закъснение на приема или пропусната доза

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро. Ако обаче до следващата доза останат до 2 часа, тя не трябва да се приема. Пациентът трябва да приеме следващата доза в обичайното време. Не трябва да се приема двойна или допълнителна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако дозата бъде изплюта или ако има съмнение, че цялото количество от лекарството е прието, не трябва да се приема допълнителна доза. Изчакайте до следващата предвидена доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани специфични фармакокинетични оценки при пациенти в старческа възраст. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст, въз основа на ограничени данни при пациенти на 65 и повече години.

Бъбречно увреждане

Няма опит с употребата на доксецитин и доксрибтимин при пациенти с ТК2d с бъбречно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 60 и ≤ 90 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане. Не могат да се направят специфични препоръки за дозировката при пациенти с умерена (eGFR ≥ 30 и ≤ 59 ml/min/1,73 m²) или тежка степен (eGFR ≥ 15 и ≤ 29 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Поради потенциал за висока експозиция при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2), трябва да се използва по-бавно титриране (да има поне 4 седмици между всяко повишаване на дозата), за да се направи оценка на поносимостта на дозата и да се смекчат потенциалните последици, свързани с безопасността на тази висока експозиция на KYGEVVI.

Чернодробно увреждане

Има ограничен опит от употребата на доксецитин и доксрибтимин при пациенти с чернодробно увреждане. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (критерии на Националния институт по рака – Работна група по органна дисфункция (NCI-ODWG)) (вж. точка 4.4). Няма достатъчно данни, за да се предостави препоръка за коригиране на дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Начин на приложение

KYGEVVI е за перорално приложение.

Приготвеният перорален разтвор, разделен на равни дози, трябва да се приема с храна 3 пъти дневно, приблизително през 6 часа \pm 2 часа.

Таблица 2: Препоръчителна начална доза 130 mg/kg/ден доксецитин и 130 mg/kg/ден докстрибтимин перорален разтвор, приготвяне и дозиране въз основа на телесното тегло

Телесно тегло (kg)	Приготвяне на перорален разтвор за деня		Обем на всяка отделна доза (ml) (прилага се 3 пъти дневно)
	Брой саше(а) за реконституиране ^b	Обем на водата (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	2,5
3,5 - 3,9			3
4,0 – 4,4			3,5
4,5 – 4,9			4
5,0 - 5,9			4,5
6,0 – 6,9			5,5
7,0 – 7,9			6
8,0 – 8,9			7
9,0 – 10,4			8
10,5 – 11,9			10
12,0 – 13,9			11
14,0 – 15,9			13
16,0 – 17,4			2
17,5 – 18,9	16		
19,0 – 20,9	17		
21,0 – 24,9	20		
25,0 – 27,9	22		
28,0 – 31,9	25		
32,0 – 34,9	3	120	
35,0 – 37,9			30
38,0 - 41,9			35
42,0 – 47,9			40
48,0 - 54,9	4	160	45
55,0 – 61,9			50
62,0 - 72,9			55 ^c
73,0 – 84,9	5	200	65
85,0 – 92,9	6	240	75
93,0 - 109,9	7	280	85
110,0 - 120,0	8	320	100

^aОбем вода за реконституиране на праха за приготвяне на доза реконституиран перорален разтвор за деня.
^bЧислото показва броя сашета, необходими за приготвяне след реконституиране на разтвор за перорално приложение за един ден.
^cОбемът на всяка отделна доза, умножен по три, може да не съответства на посочения общ дневен обем вода; това не е грешка. Крайният обем на реконституирания перорален разтвор ще се увеличи, след като прахът от предписания брой сашета се добави към обема вода.

Таблица 3: Препоръчителна междинна доза на ден 14: 260 mg/kg/ден доксецитин и 260 mg/kg/ден доксрибтимин перорален разтвор, приготвяне и дозиране въз основа на телесното тегло

Телесно тегло (kg)	Приготвяне на перорален разтвор за деня		Обем на всяка отделна доза (ml) (прилага се 3 пъти дневно)
	Брой саше(а) за реконституиране ^b	Обем на водата (ml) ^a	
3,0 - 3,4	1	40	5,5
3,5 - 3,9			6,5
4,0 - 4,4			7,5
4,5 - 4,9			8
5,0 - 5,9			9,5
6,0 - 6,9			11
7,0 - 7,9			13
8,0 - 8,9	2	80	14
9,0 - 10,4			17
10,5 - 11,9			19
12,0 - 13,9			22
14,0 - 15,9			26
16,0 - 17,4	3	120	29
17,5 - 18,9			30
19,0 - 20,9			35
21,0 - 24,9			40
25,0 - 27,9	4	160	45
28,0 - 31,9			50
32,0 - 34,9			55 ^c
35,0 - 37,9	5	200	65
38,0 - 41,9			70 ^c
42,0 - 47,9	6	240	75
48,0 - 54,9	7	280	90
55,0 - 61,9	8	320	100
62,0 - 72,9	9	360	115
73,0 - 84,9	10	400	135 ^c
85,0 - 92,9	11	440	155 ^c
93,0 - 109,9	13	520	175 ^c
110,0 - 120,0	15	600	200

^aОбем вода за разтваряне на праха за реконституиране на еднократна доза реконституиран перорален разтвор.
^bЧислото показва броя сашета, необходими за приготвяне след реконституиране на разтвор за перорално приложение за един ден.
^cОбемът на всяка отделна доза, умножен по три, може да не съответства на посочения общ дневен обем вода; това не е грешка. Крайният обем на реконституирания перорален разтвор ще се увеличи, след като прахът от предписания брой сашета се добави към обема вода.

Таблица 4: Препоръчителна поддържаща доза на ден 28: 400 mg/kg/ден доксецитин и 400 mg/kg/ден доксеритимин перорален разтвор, приготвяне и дозиране въз основа на телесното тегло

Телесно тегло (kg)	Приготвяне на перорален разтвор за деня		Обем на всяка отделна доза (ml) (прилага се 3 пъти дневно)
	Брой саше(а) за реконституиране ^b	Обем на водата (ml) ^a	
3,0 - 3,4	1	40	9
3,5 - 3,9			10
4,0 - 4,9			12
5,0 - 5,9	2	80	15
6,0 - 6,9			17
7,0 - 7,9			20
8,0 - 8,9			22
9,0 - 10,4			26
10,5 - 11,9	3	120	30
12,0 - 13,9			35
14,0 - 15,9			40
16,0 - 17,4	4	160	45
17,5 - 18,9			50
19,0 - 20,9			55 ^c
21,0 - 24,9	5	200	60
25,0 - 27,9			70 ^c
28,0 - 31,9	6	240	80
32,0 - 34,9	7	280	90
35,0 - 37,9	8	320	100
38,0 - 41,9			110 ^c
42,0 - 47,9	9	360	120 ^c
48,0 - 54,9	10	400	140 ^c
55,0 - 61,9	12	480	160
62,0 - 72,9	13	520	180 ^c
73,0 - 85,0	15	600	210 ^c

^aОбем вода за разтваряне на праха за приготвяне на едnodневна доза реконституиран перорален разтвор.
^bЧислото показва броя сашета, необходими за реконституиране на след реконституиране на разтвор за перорално приложение за един ден.
^cОбемът на всяка отделна доза, умножен по три, може да не съответства на посочения общ дневен обем вода; това не е грешка. Крайният обем на реконституирания перорален разтвор ще се увеличи, след като прахът от предписания брой сашета се добави към обема вода.

ЗАБЕЛЕЖКА: Има много ограничен опит с пациенти с тегло > 85 kg. В случай на пациент с тегло > 85,0 kg, общият дневен обем ще надвиши 640 ml и **индивидуалната доза** перорален разтвор трябва да **се приготвя три пъти дневно**, вместо разтворът да се приготвя веднъж дневно.

Когато обемът на индивидуалната доза надвиши 225 ml, той трябва да се раздели на две отделни порции, приемани веднага една след друга. За точно отмерване и прилагане на всяка порция трябва да се използва мерителната чашка от комплекта за приложение.

Таблица 5: Препоръчителна поддържаща доза на ден 28 за приготвяне и дозиране на перорален разтвор KYGEVVI за пациенти с тегло > 85,0 kg

Телесно тегло (kg)	Брой саше(а) за приготвяне ^b	Обем на водата (ml) ^a	Обем на всяка отделна доза (ml) (прилага се 3 пъти дневно)
85,1 – 92,9	6	240	230
93,0 – 99,9			250 ^c
100,0 – 109,9	7	280	270
110,0 – 120,0	8	320	300

^aОбем вода за разтваряне на праха за приготвяне на реконституиран перорален разтвор.
^bЧислото показва броя сашета, необходими за приготвяне след реконституиране на разтвор за перорално приложение за един ден
^cОбемът на всяка отделна доза може да не съвпада с посочения общ обем вода, това не е грешка. Крайният обем на реконституирания перорален разтвор ще се увеличи, след като прахът от предписания брой сашета се добави към обема вода.

Ако пациентът не може да преглъща, предписаната доза KYGEVVI може да се приложи през сонда за хранене. Следвайте указанията на сондата за хранене, за да приложите лекарството.

- Пригответе пероралния разтвор, като използвате предложения комплект за приложение.
- Разтворете предписания брой сашета с прах с вода, която е със стайна температура.
 - Използвайте 40 ml вода за всяко саше.
 - Не смесвайте с други лекарствени продукти, течности, прахове или храни.
- Пригответе всяка сутрин дневен запас от перораления разтвор или ако общият обем за деня е над 640 ml при пациентите с тегло > 85,0 kg, разтворът трябва да се приготвя за всяка индивидуална доза поотделно.
 - Първо изсипете предписаното количество вода в бутилката за смесване. След това добавете праха от сашетата.
 - Затворете бутилката за смесване с мерителната чашка и я обърнете с дъното нагоре и после обратно надолу поне 20 пъти, за да се смеси.
 - След приложение съхранявайте бутилката за смесване на стайна температура или в хладилник.
- Преди всяко приложение бавно обърчайте бутилката за смесване с дъното нагоре и после обратно надолу поне 3 пъти.

Изхвърлете остатъка след приема на третата доза за деня.

За подробни указания относно разтварянето и приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са повишени чернодробни ензими и чернодробна дисфункция/недостатъчност като клинична проява на ТК2d. В клинични проучвания са наблюдавани повишения на аланин аминотрансфераза [ALT] и/или аспартат аминотрансфераза [AST] при пациенти с ТК2d след лечение с KYGEVVI. Нивата на трансаминазите трябва да се проверяват преди започване на лечението, а промените в чернодробната функция да се проследяват периодично по време на лечението с KYGEVVI и съгласно рутинното лечение на пациента.

Диарията е симптом, свързан с ТК2d, както и известен нежелан ефект на KYGEVVI (вж. точка 4.8). Диарията може да се лекува съгласно рутинното лечение на пациента, включително с антидиарийни лекарства. В зависимост от тежестта на диарията, дозата KYGEVVI трябва да се намали или временно да се спре, докато диарията се подобри или дозата да се върне до

изходно ниво, след което да се възобнови постепенно (вж. точка 4.2) - до поносимо дозово ниво.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействия при възрастни или педиатрични пациенти. Някои цитотоксични и антивирусни лекарства (напр. цедазуридин, цисплатин, типирацил, бривудин, ставудин, рибаварин, флударабин) могат да взаимодействат с доксецитин и доксрибтимин, повлиявайки ензимите, които метаболизират доксецитин или доксрибтимин, или нуклеозидните транспортери. Такива взаимодействия не са наблюдавани при пациенти с ТК2d, лекувани с доксецитин и доксрибтимин; тяхното клинично значение е неизвестно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на доксецитин и доксрибтимин при бременни жени. Ендогенните пиримидинови нуклеозиди се транспортират през плацентата чрез плацентарни нуклеозидни транспортери, за да се подсигурят нуждите на фетуса от нуклеозиди. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на KYGEVVI при планиране на бременност и по време на бременност може да се обмисли, ако клиничната полза надвишава риска.

Кърмене

Не е известно дали доксецитин и доксрибтимин се екскретират в кърмата, но ендогенните пиримидинови нуклеозиди и нуклеотиди присъстват естествено в кърмата. При терапевтични дози KYGEVVI не се очакват ефекти при кърмените новородени. KYGEVVI може да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на доксецитин и доксрибтимин върху фертилитета при хора не е оценяван. Проучванията върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Доксецитин и доксрибтимин нямат или оказват незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Честотата на нежеланите реакции се основава на сборните данни от клинични проучвания (MT-1621-101 и ТК0102) с 50 пациенти, които са с експозиция на KYGEVVI с медиана на продължителността 78,2 месеца (мин. 4, макс. 157), с медиана на поддържащата доза 387,2 mg/kg/ден доксецитин и 387,2 mg/kg/ден доксрибтимин (мин. 170; макс. 400).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (86%), повръщане (28%), коремна болка (включително болка в горната част на корема) (26%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клинични проучвания се класифицират според системно-органен клас по MedDRA, предпочитан термин и честота, като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). Малкото разпространение на TK2d и малкият размер на базата данни за безопасност на лекарствените продукти не позволяват откриването на нежелани реакции, които са класифицирани като редки или много редки.

Таблица 6: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, Повръщане, Коремна болка (включително болка в горната част на корема)

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения като диария, повръщане и коремна болка (включително болка в горната част на корема) са много често съобщавани нежелани реакции при лечение с доксецитин и докстрибтимин. В сборната популация за безопасност 37 от 50 участници (74%) са получили диария скоро след започване на лечението (< 3 месеца). По-голямата част от случаите на диария са леки до умерени по степен на тежест и като цяло самоограничаващи се или са се подобрили при временно намаляване на дозата. От 133 събития на диария при 12% (16/133) се е налагало намаляване на дозата при медиана на продължителността 80 дни (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Никой от 50-те участници не е прекратил участието си поради стомашно-чревни нарушения, включително диария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма данни за симптоми, свързани с предозиране.

В клинични проучвания са прилагани дози от 130 mg/kg/ден доксецитин и 130 mg/kg/ден докстрибтимин, титрирани до поддържаща доза от 400 mg/kg/ден доксецитин и 400 mg/kg/ден докстрибтимин с междинна доза от 260 mg/kg/ден доксецитин и 260 mg/kg/ден докстрибтимин в 3 равни дневни дози, без дозо-лимитираща токсичност.

В случай на предозиране се препоръчва пациентите да бъдат внимателно наблюдавани за всякакви признаци и симптоми на нежелани реакции и незабавно да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, различни лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX29

Механизъм на действие

Основният механизъм на действие на доксецитин и докстрибтимин е вмъкването на нуклеозидите дезоксицитидин (dC) и дезокситимидин (dT) в митохондриална дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) на скелетните мускули, за да се възстанови броят на копията на митохондриалната ДНК и да се подобри функцията на скелетните мускули при пациенти с ТК2d. Доксецитин и докстрибтимин вероятно използват остатъчна ТК2 активност, както и цитозолни фосфорилиращи пътища, като тимидин киназа 1 и дезоксицитидин киназа, за да увеличат количеството на митохондриалните ДНК прекурсори дезоксицитидин трифосфат и дезокситимидин трифосфат в митохондриите.

Фармакодинамични ефекти

Не са провеждани официални фармакодинамични проучвания с доксецитин и докстрибтимин. Ефектите на доксецитин и докстрибтимин върху сърдечната електрофизиология не са установени в официално клинично изпитване, тъй като доксецитин и докстрибтимин са химически идентични с обичайните ендогенни нуклеозиди.

Клинична ефикасност

Данните от две клинични проучвания (MT-1621-101 и ТК0102) са обединени, за да се проучи ефикасността и безопасността на доксецитин и докстрибтимин при пациенти с генетично потвърден ТК2d.

MT-1621-101, ретроспективно проучване с преглед на медицински карти, събра данни за 38 лекувани в проучването педиатрични и възрастни участници с ТК2d, лекувани с пиримидинови нуклеозиди и нуклеотиди. ТК0102 е отворено, клинично проучване с едно рамо при участници с ТК2d, лекувани преди това с пиримидинови нуклеозиди и нуклеотиди. Общо 47 участници в проучването са включени в ТК0102; 35 са от MT-1621-101. След включване в проучване ТК0102 участниците в проучването са започнали лечение с (или преминали към него) доксецитин и докстрибтимин.

Заедно MT-1621-101 и ТК0102 включват 39 участници с възраст с поява на симптомите на ТК2d ≤ 12 години. Общо 26 пациенти (67%) са мъже; медианата на възрастта, при която се появяват симптомите на ТК2d е 1,89 години (Q1, Q3 = 1,2; 2,7), а медианата на продължителността на лечението е 91,4 месеца (Q1, Q3 = 80,2; 117,8; всички лекувани >5 години).

Етапите в двигателното развитие, механичната белодробна вентилация и хранителната поддръжка са сравнени преди и след лечението.

Етапи в двигателното развитие

Таблица 7 представя данни за загубата и възстановяването на етапи от двигателното развитие преди и след лечението при подгрупа от популацията на лечение в MT-1621-101 + ТК0102, при която възрастта на поява на симптомите на ТК2d е ≤ 12 години .

Таблица 7: Загубени и възстановени етапи от двигателното развитие в оценяваната популация в MT-1621-101 + ТК0102, при която възрастта на поява на симптоми на ТК2d е ≤ 12 години,

	ЗАГУБЕНИ		ВЪЗСТАНОВЕНИ	
	Преди началото на лечението ^(a)	След началото на лечението ^(b)	Преди началото на лечението ^(b)	След началото на лечението ^(c)
Способности ≥ 1 етап	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Способност за развитие на двигателните етапи				
Държане на главата изправена, без помощ	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)

Таблица 7: Загубени и възстановени етапи от двигателното развитие в оценяваната популация в МТ-1621-101 + ТК0102, при която възрастта на поява на симптоми на ТК2d е ≤ 12 години,

	ЗАГУБЕНИ		ВЪЗСТАНОВЕНИ	
	Преди началото на лечението ^(a)	След началото на лечението ^(b)	Преди началото на лечението ^(b)	След началото на лечението ^(c)
Способности ≥1 етап	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Седене изправени, без помощ	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Стоене с помощ	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
без помощ	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Ходене с помощ	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
без помощ	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Изкачване на стълби с помощ	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9 /19 (47,4%)
без помощ	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Тичане	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a) За обобщението преди лечението, знаменателят представлява броя на участниците, които първоначално са постигнали двигателен етап в развитието в периода преди лечението.

^(b) За обобщението след лечението, знаменателят представлява броя на участниците, които първоначално са постигнали двигателен етап в развитието преди лечението и не са го загубили преди лечението или са постигнали двигателен етап след лечението.

^(c) Знаменателят представлява броя на участниците, които първоначално са постигнали двигателен етап в развитието и са го загубили в периода преди лечението.

^(d) Знаменателят представлява броя на участниците, които са загубили двигателен етап в развитието преди лечението и не са го възстановили преди лечението или са загубили двигателен етап след лечението.

Механична вентилация и хранителна поддръжка

В популацията на лечение в МТ-1621-101 + ТК0102, при която възрастта на поява на симптоми на ТК2d е ≤ 12 години, преди началото на лечението, при 18/39 (46%) от участници е иницирана механична вентилация и при нито един участник не е прекратена механичната вентилация. След започване на терапията: при 5/21 (24,0%) участници е иницирана механична вентилация, докато при 5/23 (22%) е прекратена.

По отношение на хранителната поддръжка, преди началото на лечението на 12/39 (31%) от участниците е поставена хранителна сонда. След започване на лечението, при 4/28 (14%) от участниците е започната хранителна поддръжка, като при 2 от тези участници впоследствие тя е прекратена.

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на доксецитин и доксрибтимин са проучени при здрави доброволци, при участници с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, както и при педиатрични и възрастни участници с ТК2d. Фармакокинетиката на доксецитин и доксрибтимин се характеризира с умерена до висока интра- и интериндивидуална вариабилност.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на доксецитин и доксрибтимин при хора не е известна, но се очаква да бъде ниска (<10%). След перорално приложение на доксецитин и доксрибтимин, средните пикови концентрации (C_{max}) на dC и dT се достигат в рамките на приблизително 1,5 часа (T_{max}) на гладно. Системните експозиции (коригирани спрямо C_{max} и AUC_{0-t} на изходното ниво) след увеличаване на единичните перорални дози доксецитин и доксрибтимин (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg и 266,6 mg/kg) при здрави доброволци се увеличават по-малко от пропорционално на дозата за dC (средни геометрични [%geoCV] стойности на AUC_{0-t} съответно 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] и 30,79 [76,5] ng*hr/ml) и повече от пропорционално на дозата за dT (средни геометрични [%geoCV] стойности на AUC_{0-t} съответно 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] и 91,15 [94,1] ng*hr/ml).

Прилагането на 266,6 mg/kg доксецитин и доксрибтимин с храна с високо съдържание на мазнини и калории е увеличило коригираните спрямо изходното ниво C_{max} и AUC_{0-t} съответно със 79% и 137% за плазмения dC и съответно с 27% и 74% за плазмения dT в сравнение с приема на гладно, което потвърждава, че храната има значим ефект. Храната с високо съдържание на мазнини и калории е има тенденцията да удължава T_{max} на dC и dT до средни стойности от 2,02 часа за dC и 4,00 часа за dT, съответно.

KYGEVVI трябва да се приема с храна, за да се осигури по-висока бионаличност на доксецитин и доксрибтимин и да се сведе до минимум вариабилността във фармакокинетиката поради непоследователно прилагане с храна и на гладно.

Разпределение

Свързването на доксецитин и доксрибтимин с плазмените протеини е относително слабо (по-малко от 10% свързване).

Биотрансформация

Дезоксицитидинът и dT се разграждат (катаболизират) предимно от цитидин деаминаза и тимидин фосфорилаза, съответно, до нуклеобазии и 2-дезокси- α -Д-рибоза-1-фосфатна част. Междинните продукти на катаболизма на дезоксицитидина са дезоксиуридин, урацил и дихидроурацил с крайни продукти β -аланин, амоняк и CO_2 . Тиминът, пиримидинова нуклеобаза на дезокситимидин, впоследствие се катаболизира до дихидротимин и в крайна сметка до γ -амино-изобутирова киселина и CO_2 . Доксецитинът и доксрибтимин не са субстрати на известни CYP ензими.

Елиминиране

Балансът на масите на dC и dT след перорално приложение на доксецитин и доксрибтимин не е определен. Хепаталният и екстрахепаталният метаболизъм се считат за основен път на очистване на dC и dT при плазмени концентрации, съответстващи на предложения дозов диапазон на доксецитин и доксрибтимин.

Уринната екскреция на непроменен dC и dT е изключително ниска (< 1% от дозата) при здрави доброволци след еднократно перорално приложение на доксецитин и доксрибтимин. Въпреки това, като се има предвид очакваната ниска перорална бионаличност, бъбречното елиминиране може да бъде по-изразено. Бъбречното елиминиране на непроменен dC и dT вероятно е второстепенен път в предложения дозов диапазон.

Специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, възрастта (диапазон: от 0,8 до 81 години), полът и расата не са значими ковариати на вариабилността във фармакокинетиката на доксецитин и доксрибтимин; възрастта е значима ковариата на изчислените изходни

плазмени концентрации на dT. Не се препоръчва коригиране на дозата според възрастта, пола или расата.

Бъбречно увреждане

В специално клинично проучване, бъбречното увреждане е свързано със значително повишаване на системните експозиции (C_{max} , AUC_{0-t}) на dC и dT след еднократно перорално приложение на 266,6 mg/kg доксецитин и доксрибтимин (133,3 mg/kg доксецитин и 133,3 mg/kg доксрибтимин) при възрастни доброволци без ТК2d с умерена (eGFR между ≥ 30 и ≤ 59 ml/min/1,73 m²) или тежка степен (eGFR ≥ 15 и ≤ 29 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане в сравнение със съответстващи здрави доброволци с нормална бъбречна функция. Системните експозиции на dC и dT се характеризират с висока вариабилност между отделните участници. Плазмената AUC_{0-t} (средно геометрична стойност) на dC, коригирана спрямо изходното ниво, е съответно със 122% (56,4 спрямо 25,4 ng*hr/ml) и 66% (52,8 спрямо 31,8 ng*hr/ml) по-висока при участници с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, в сравнение със съответстващите контролни групи от здрави участници в проучването. Плазмената AUC_{0-t} (средно геометрична стойност) на dT, коригирана спрямо изходното ниво, е съответно с 447% (23,7 спрямо 4,34 ng*hr/ml) и 148% (31,5 спрямо 12,7 ng*hr/ml) по-висока при участници с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, в сравнение със съответстващите здрави участници. Уринната екскреция на интактни dC и dT е ниска (< 1% от дозата) във всички групи. Въпреки това, се очаква абсолютната перорална бионаличност да бъде ниска и следователно влиянието на бъбречната функция може да бъде подценено, ако оценката се основава само на данните за екскрецията в урината.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано специално проучване за оценка на фармакокинетиката на доксецитин и доксрибтимин при чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

На педиатрични участници с ТК2d в клиничната програма са прилагани доксецитин и доксрибтимин със същата дозова схема (базирана на телесното тегло), както при възрастни. Систематични разлики в експозициите на dC и dT не са очевидни между педиатричните и възрастните участници, когато се взема предвид интериндивидуалната вариабилност и ограниченият брой участници. Не може да се изключи влиянието на процесите на съзряване, засягащи метаболитните пътища.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При потомството на зайци са наблюдавани повишена честота на дилатирана аорта, стеснен белодробен ствол, деформирани сегменти на гръдната кост и непълно осифицирани тела на шийните прешлени. Все пак, тези малформации и скелетни промени са наблюдавани при експозиции, значително надвишаващи максималната експозиция при хора и са се появявали само при фетуси, родени от майки, при които е установена токсичност за майката. Освен това, не е установена ембриофетална токсичност при плъхове. Затова се счита, че тези ефекти имат малко отношение към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, течности, прахове или храни.

6.3 Срок на годност

30 месеца

След разтваряне

Да не се съхранява над 25 °С. Може да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С). Да не се замразява.

Ако не се използва в рамките на 16 часа, пероралният разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Саше от ламинирано фолио, изработено от PET/Al/полиетилен с ниска плътност.

Вид опаковка: 30 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне

- Пригответе пероралния разтвор на доксецитин и доксрибтимин на стайна температура.
- Използвайте бутилката за смесване и чашката („дозираща система“), предоставени в комплекта за приложение.
- Разтворете предписания брой сашета с прах с вода, която е със стайна температура.
 - Всяко саше съдържа 2 g доксецитин и 2 g доксрибтимин.
 - Използвайте 40 ml вода за всяко саше.
- Пригответе всяка сутрин необходимото количество за деня перорален разтвор или ако общият обем за деня е над 640 ml при пациентите с тегло > 85,0 kg, разтворът трябва да се приготвя за всяка индивидуална доза поотделно.
 - Първо изсипете предписаното количество вода в бутилката за смесване. След това добавете праха от сашетата.
 - Затворете бутилката за смесване с мерителната чашка и я обърнете с дъното нагоре и после обратно надолу поне 20 пъти, за да се смеси.
- След приготвяне, пероралният разтвор трябва да се приеме в рамките на 16 часа.
- Преди всяко приложение бавно обръщайте бутилката за смесване с дъното нагоре и после обратно надолу поне 3 пъти.
- Изхвърлете остатъка след приема на третата доза за деня.

Сонди за хранене

Реконституираният перорален разтвор KYGEVVI е съвместим с най-често използваните назогастрални и гастростомични сонди (полиуретан, поливинилхлорид, силикон), с размер 4 French и нагоре, с максимална дължина 125 cm. За промиване на сондата е достатъчна една стъпка на промиване с обем вода, еквивалентен на обема на зареждане на сондата. Следвайте инструкциите на сондата, за да приложите лекарството.

Реконституираният разтвор е опалесциращ и безцветен и може да съдържа остатъци от прах на дъното или повърхността.

Вижте указанията за употреба, предоставени в края на листовката.

Изхвърляне

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2013/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДД/ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(и) за освобождаването на партидата

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 and 2
73614, Schorndorf
Baden-Württemberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Актуализиран ПУР трябва да се подаде до {срок, съгласуван със CHMP}.

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Краен срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): TK0109: да опише безопасността и клиничните резултати от лечението с доксецитин и доксеритимин при пациенти с дефицит на тимидин киназа, при които възрастта на поява на симптоми на 2 (TK2d) е 12 години или по-рано.	Годишно (с годишна преоценка)
За да се осигури адекватно наблюдение на безопасността и ефикасността на Kugevvi при лечението на пациенти с дефицит на тимидин киназа 2 (TK2d), ПРУ ще предоставя ежегодни актуализации с всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на Kugevvi.	Годишно (с годишна преоценка)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КΥGЕVVI 2 g/2 g прах за перорален разтвор
доксецитин/доксрибтимин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 2 g доксецитин и 2 g доксрибтимин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след разтваряне.

Натиснете и повдигнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Приготвен перорален разтвор: да се използва в рамките на 16 часа.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Приготвен перорален разтвор: да не се съхранява над 25 °C. Може да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma S.A. (лого)
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2013/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

kygevv 2 g/2 g

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

KYGEVVI 2 g/2 g прах за перорален разтвор
доксецитин/доксрибтимин
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ ПО ТЕГЛО, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

KYGEVVI 2 g/2 g прах за перорален разтвор доксецитин/доксрибтимин (doxecitine/doxribtimine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KYGEVVI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете KYGEVVI
3. Как да приемате KYGEVVI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KYGEVVI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KYGEVVI и за какво се използва

KYGEVVI съдържа активните вещества доксецитин и доксрибтимин. KYGEVVI е известен като нуклеозидна терапия.

KYGEVVI се използва при деца и възрастни, при които симптомите на заболяването са се появили на или преди 12-годишна възраст за лечение на дефицит на тимидин киназа 2 (TK2d), рядка форма на наследствен синдром на изчерпване и делеция на митохондриална ДНК. Митохондриите са части от клетката, които произвеждат енергия за нуждите на клетката и носят собствен генетичен материал, наречен митохондриална ДНК. TK2d е резултат от мутации (промени) в ген, наречен TK2, който предоставя инструкции за образуването на протеин, известен като тимидин киназа 2. Този протеин помага на митохондриите да функционират правилно. Мутациите в гена TK2 водят до синтез на дефектен протеин. В резултат на това митохондриите не могат да направят достатъчно копия на собствената си ДНК, което води до постепенна загуба на енергия при пациенти с TK2d. TK2d засяга главно мускулите, причинявайки слабост, особено в мускулите, използвани за движение, дишане и преглъщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете KYGEVVI

Не приемайте KYGEVVI

- ако сте алергични към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете KYGEVVI, ако:

- Имате или сте имали чернодробни проблеми, тъй като по време на лечение с KYGEVVI може да се наблюдава повишаване на чернодробните функционални показатели. Вашият лекар ще проверява черния Ви дроб както преди, така и по време на лечението с KYGEVVI.
- Имате диария, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви.

Други лекарства и KYGEVVI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, способни да убиват клетки, като ракови клетки, и антивирусни лекарства (напр. цезауридин, цисплатин, типирацил, бривудин, ставудин, рибаварин, флударабин)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство.

Ефектите на KYGEVVI по време на бременност не са известни, така че не приемайте това лекарство, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, освен ако Вашият лекар изрично не Ви го препоръча.

Ако планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство. Това е така, защото не е известно дали лекарството преминава в кърмата, въпреки че не се очаква да има ефекти върху бебето.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство няма или почти не оказва ефект върху шофирането и работата с машини.

3. Как да приемате KYGEVVI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на митохондриални нарушения.

Дозирание KYGEVVI

- Дозата KYGEVVI се основава на Вашето тегло. Вашият лекар ще Ви каже броя на сашетата и обема вода, които трябва да използвате за приготвяне на дневната си доза.
- Препоръчителната начална дневна доза е 130 mg доксецитин и 130 mg доксрибтимин за всеки kg телесно тегло на ден.
- Вашият лекар може да коригира дозата Ви в зависимост от това колко добре я понасяте.
- Вашият лекар може да промени броя на сашетата, за да постигне препоръчителната доза, въз основа на промените в теглото Ви.
- Винаги приемайте това лекарство с храна.

Приготвяне на KYGEVVI

- Използвайте предложената система за дозирование (бутилка за смесване и чаша), за да пригответе пероралния разтвор.
- KYGEVVI трябва да се приготвя само с вода със стайна температура (между 15°C и 25°C).

- Не смесвайте праха KYGEVVI с други лекарства, течности, прахове или храни.
- Трябва внимателно да прочетете и да следвате приложените „Указания за употреба“ за това как да приготвите и приемате KYGEVVI.

Прием на KYGEVVI

- Разтворът се приема през устата (перорално), разделен на равни дози 3 пъти дневно приблизително през 6 часа ± 2 часа,
- Трябва да приемате KYGEVVI с храна.
- Ако пропуснете доза или не сте сигурни, че сте приели цялото количество лекарство, не приемайте друга доза. Изчакайте до следващата планирана доза.
- Ако е необходимо, това лекарство може да се приложи през сонда за хранене по време на или след хранене (вижте раздел „Използване на сонда за хранене“).

Използване на сонда за хранене

- Пероралният разтвор KYGEVVI е съвместим с повечето често използвани сонди за хранене (от полиуретан, поливинилхлорид, силикон) от 4 French и нагоре с максимална дължина 125 cm.
- Уверете се, че KYGEVVI се дава по време на или след хранене.
- Ако приемате или давате KYGEVVI през сонда за хранене, уверете се, че следвате инструкциите на производителя. За повече информация, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза KYGEVVI

Ако подозирате, че случайно сте приели по-висока доза KYGEVVI от предписаната, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да приемете KYGEVVI

Ако пропуснете доза, трябва да я приемете веднага щом се сетите. Ако обаче до следващата планирана доза остават до 2 часа, пропуснете пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време. Не трябва да се приема двойна или допълнителна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на KYGEVVI

Прекъсването или спирането на лечението с това лекарство може да доведе до повторна поява на симптомите. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете приема на KYGEVVI. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар може също да поиска да Ви наблюдава внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария,
- Повръщане,
- Коремна (абдоминална) болка

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за**

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате KYGEVVI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и картонената опаковка след „EXP“ или "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Приготвен разтвор

След приготвяне, разтворът трябва да се използва в рамките на 16 часа.

Да не се съхранява над 25 °C. Може да се съхранява в хладилник (между 2 °C и 8 °C). Да не се замразява.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KYGEVVI

- Активните вещества са доксецитин и доксерибтимин. Едно саше съдържа 2 g доксецитин и 2 g доксерибтимин.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b).

Как изглежда KYGEVVI и какво съдържа опаковката

KYGEVVI е бял до почти бял прах за перорален разтвор, предоставен в саше. Всяка картонена опаковка съдържа 30 сашета.

Притежател на разрешението за употреба

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Белгия

Производител

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2
Schorndorf, Baden-Württemberg, 73614
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 294 900

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Указания за употреба

Съдържание

- **Указания за употреба**
 - Важна информация
- **Преди да започнете**
 - Необходими консумативи за приготвяне и прием или даване на KYGEVVI
- **Важна информация**
 - Какво трябва да знаете, преди да пригответе и приемете или да дадете KYGEVVI
- **Приготвяне на дневната Ви доза KYGEVVI**
 - Подгответе необходимите материали
 - Измерете водата и добавете сашетата с прах
 - Смесете и проверете лекарството
- **Методи на дозиране**
 - Как да измерите индивидуалната си доза
- **Индивидуални дози, равни или по-големи от 50 ml**
 - Измерете и приемете съответната индивидуална доза или я дайте, на този, за който е предназначена
- **Индивидуални дози, по-малки от 50 ml**
 - Измерете и приемете индивидуалната си доза или я дайте на този, за когото е предназначена
- **Между индивидуалните дози**
 - Почистете след първата и втората индивидуална доза
- **Почистване в края на деня**
 - Изсипете и почистете след третата индивидуална доза
- **Грижа за мерителната чашка**
 - Подмяна на уплътнението, ако е изгубено или повредено
- **Информация за връзка**
 - Свържете се с Вашия медицински специалист или фармацевт

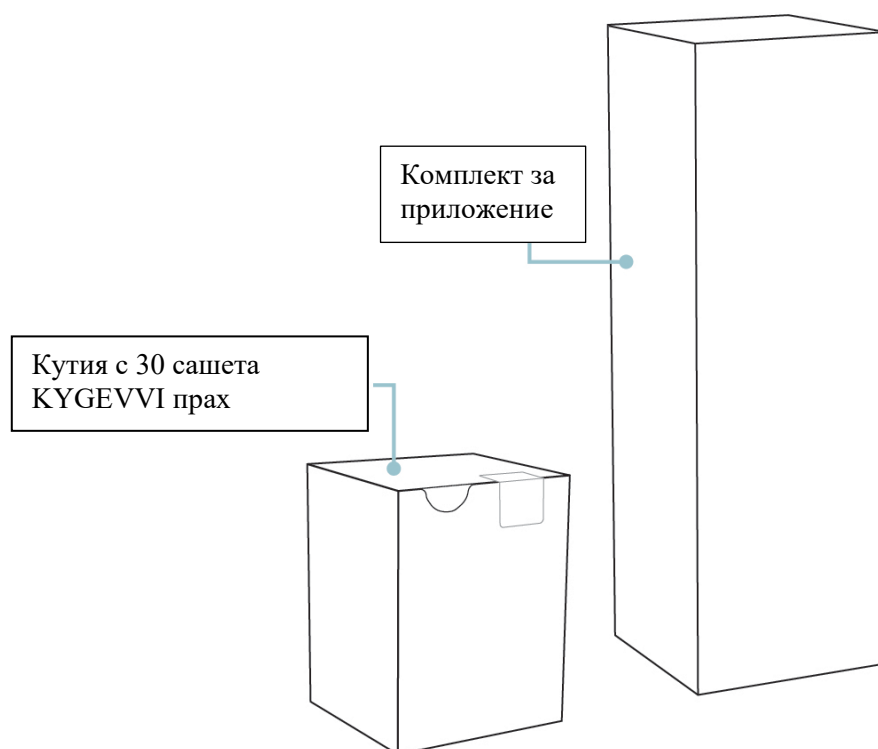
Инструкции за употреба

Важна информация

Тези инструкции за употреба съдържат информация как да пригответе и приемете „или дадете“ дневна доза KYGEVVI.

Прочетете тези указания за употреба, преди да приемете или дадете KYGEVVI и всеки път, когато получите ново количество. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия медицински специалист относно Вашето здравословно състояние или лечение.

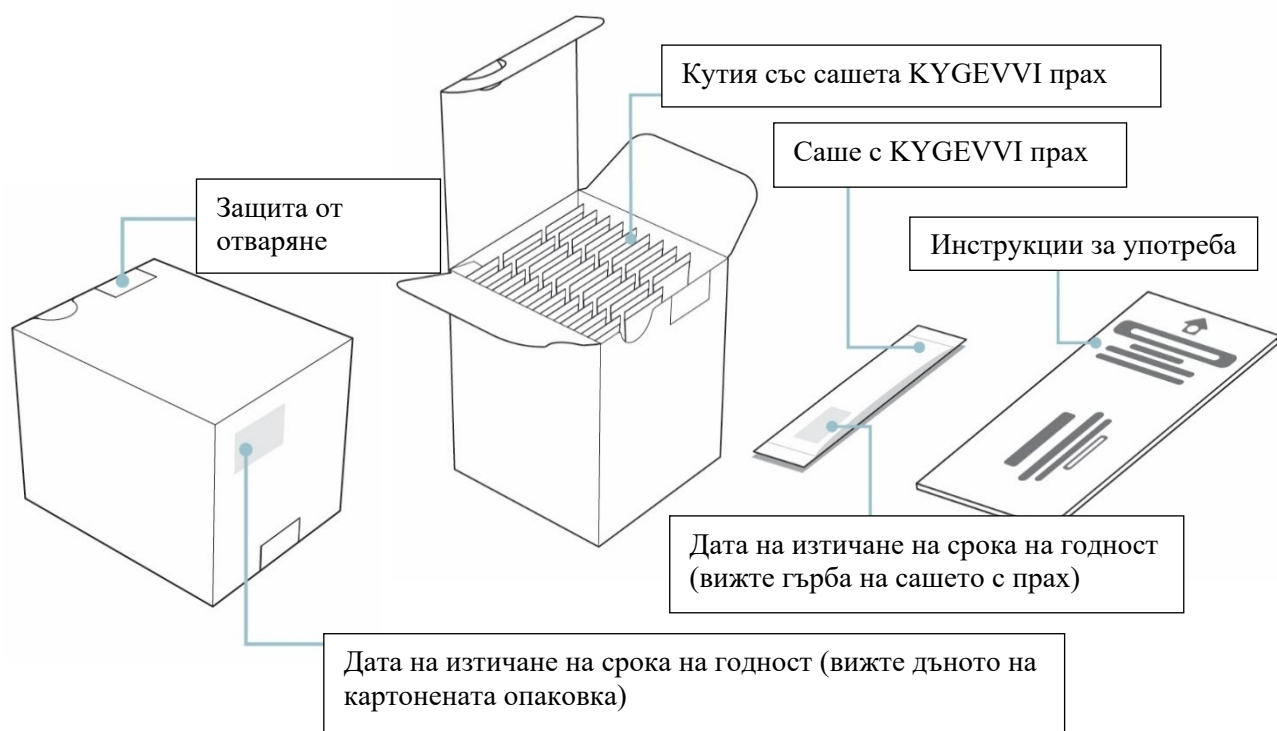
Когато Ви бъде предписан KYGEVVI за първи път, ще ви бъдат предоставени кутия(и) с 30 сашета с KYGEVVI прах и комплект за приложение (вижте **Фигура А**).



Фигура А

Преди да започнете

Необходими консумативи за приготвяне и прием или даване на KYGEVVI Кутия с 30 сашета прах KYGEVVI



Преди да започнете

Необходими консумативи за приготвяне и прием или даване на KYGEVVI

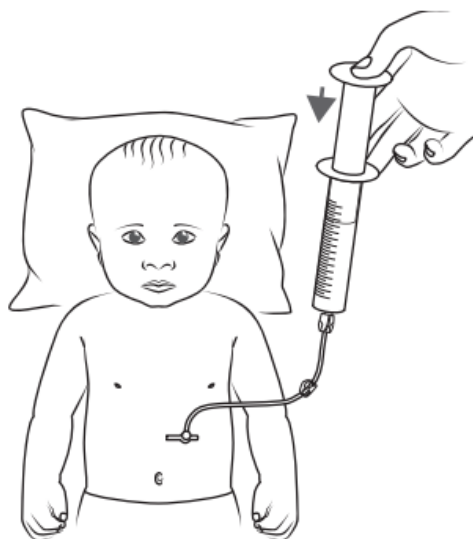


Важна информация

Какво трябва да знаете, преди да пригответе и приемете или да дадете KYGEVVI

- Ще пригответе всяка сутрин необходимото **количество за деня** от перорален разтвор KYGEVVI, който да се приема през деня, разделен на **3 равни дози** (през около **6 часа**).
- Ако Вие или пациентът, за когото се грижите, тежи(те) повече от 85,0 kg, Вашият лекар може да Ви каже, че трябва да пригответе 3-те си дневни дози поотделно. Важно е да уточните с Вашия лекар подробните стъпки при приготвяне, ако има такива.
- KYGEVVI трябва да се приготвя и прилага само от възрастни.
- Използвайте само мерителната чашка, бутилката за смесване и спринцовките за перорални форми, предоставени с Вашия комплект за приложение.
- Всеки комплект за приложение включва две спринцовки за перорални форми. Запазете втората спринцовка за перорални форми като резервна.
- Изплакнете и подсушете бутилката за смесване и мерителната чашка преди първа употреба. **Не** използвайте мерителната чашка, бутилката за смесване или спринцовката за перорални форми, ако изглеждат замърсени или повредени.
- Всеки комплект за приложение може да се използва в продължение на 6 месеца. Свържете се с Вашия доставчик на медицински грижи, когато се нуждаете от подмяна.
- Свържете се с Вашия доставчик на медицински грижи или с фармацевт за подмяна, ако Вашата бутилка за смесване, мерителната чашка или спринцовката за перорални форми е повредена или ако деленията липсват или вече не са четливи.
- **Не** използвайте сашетата с прах, ако защитата от отваряне е нарушена.
- Смесвайте праха KYGEVVI само с вода със стайна температура. **Не** смесвайте праха KYGEVVI със студена или гореща вода, мляко на прах или други течности или храни. Може да Ви остане неизползвано количество от пероралния разтвор KYGEVVI след приема на 3-те индивидуални дози. Изхвърляйте останалото количество от пероралния разтвор на KYGEVVI в края на всеки ден.
- Ако прахът се разсипе от сашето преди употреба, **не** го използвайте. Изхвърлете го и използвайте ново саше с прах KYGEVVI.

Пероралният разтвор KYGEVVI е съвместим с повечето сонди за хранене. Следвайте стъпките в тази брошура с инструкции, за да пригответе дозата KYGEVVI за деня, а след това следвайте инструкциите, отнасящи се за сондата за хранене, за да дадете KYGEVVI с помощта на сонда за хранене.



Приготвяне на дневната Ви доза KYGEVVI

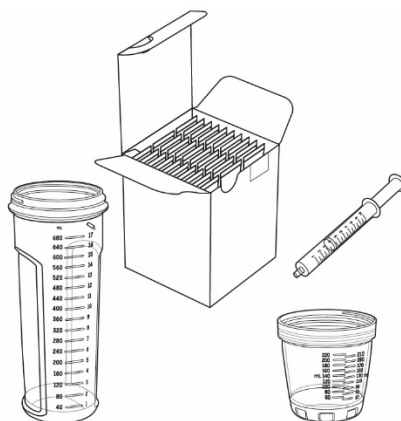
Подгответе необходимите материали

Стъпка 1

- а) Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- б) Поставете бутилката за смесване, мерителната чашка и спринцовката за перорални форми (ако имате нужда от такава, за да отмерите индивидуалната си доза) върху чиста, добре осветена, равна работна повърхност. Ако мерителната чашка е прикрепена към бутилката за смесване, развийте я от бутилката и я поставете върху работната повърхност (вижте **фигура Б**).
- в) Когато отваряте картонената опаковка на KYGEVVI за първи път, скъсайте защитата от отваряне.
- г) Извадете от картонената опаковка предписания брой сашета с прах KYGEVVI, необходими за дневната Ви доза. Дневната Ви доза KYGEVVI ще бъде разделена на 3 отделни дози.
- д) **Не** отваряйте сашетата с KYGEVVI прах до Стъпка 2.

Забележка: Бутилката за смесване има деления от предната ѝ страна на стъпки по 40 ml, като всяка стъпка съответства на едно саше с лекарство.

Мерителната чашка има деления отпред и отзад на стъпки по 10 ml, които са изместени едно спрямо друго, за да може да се отмерват по 5 ml.



Фигура Б

Приготвяне на дневната Ви доза KYGEVVI

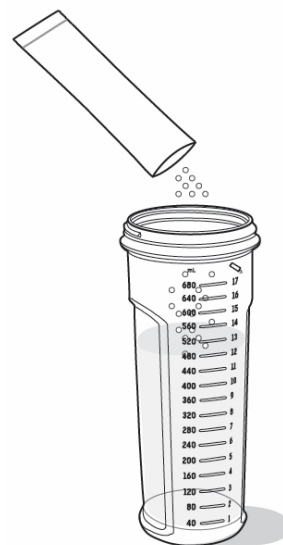
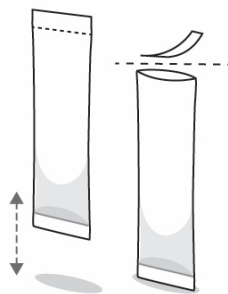
Отмерете водата и добавете сашетата с прах

Стъпка 2

- а) Върху равна повърхност изсипете предписаното количество вода със стайна температура в бутилката за смесване (вижте **фигура В**).
 - **Не** изливайте водата в мерителната чашка.
 - **Важно: Не** добавяйте сашета с прах в бутилката за смесване преди тази стъпка.
- б) Проверете дали бутилката за смесване е напълнена с вода до делението, което съответства на количеството, предписано от Вашия лекар. Делението трябва също да съответства на броя сашета, необходими за дневната доза (вижте **фигура В**).
- в) Проверете дали сте преброили правилно броя на сашета с KYGEVVI прах, необходими за дневната доза, както е показано на Вашата рецепта.
- г) Потупайте със сашето с прах върху твърда повърхност, за да падне прахът на дъното му, така че да е далеч от пунктираната линия (вижте **фигура Г**).
- д) Внимателно сгънете и разкъсайте или отрежете по пунктираната линия (вижте **фигура Д**). Ако разсипете прах, **не** го използвайте. Изхвърлете сашето с прах и използвайте ново саше.
- е) Изсипете цялото съдържание на сашето с прах в бутилката за смесване, съдържаща вода. Внимавайте да не изпуснете сашето с прах в бутилката за смесване (вижте **фигура Е**).
- ж) Изсипвайте наведнъж само по едно саше с прах в бутилката за смесване. Повторете **стъпки 2г до 2е** за всяко саше с прах, докато изсипете предписания брой сашета с прах за необходимото количество за деня.



Проверете нивото на водата в бутилката за смесване



Фигура В

Фигура Г

Фигура Д

Фигура Е

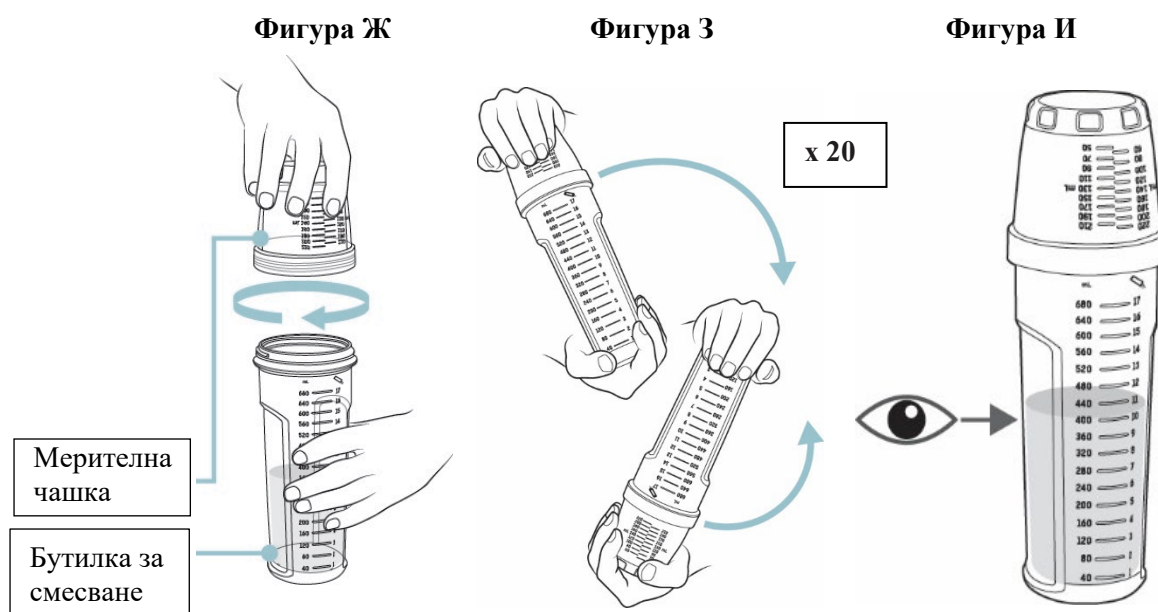
Приготвяне на дневната Ви доза KYGEVVI

Смесете и проверете лекарството

Стъпка 3

- Завийте плътно мерителната чашка върху бутилката за смесване (вижте **фигура Ж**).
- Поставете едната ръка в края на бутилката за смесване, а другата – в края на мерителната чашка. Бавно обърнете бутилката с дъното нагоре и после обърнете обратно. **Повторете поне 20 пъти** (вижте **фигура З**).
- Проверете разтвора. Ако видите бучки, продължете да обръщате, докато изчезнат (вижте **фигура И**).
- Разтворът ще бъде мътен и ще има остатъци от прах на дъното или на върха, това е нормално.



Вече сте приготвили необходимото количество за деня от перорален разтвор KYGEVVI, състоящ се от **3 индивидуални дози** или Вашата индивидуална доза, ако Вашият лекар Ви е казал да приготвяте индивидуалните си дози поотделно. Приемайте пероралния разтвор KYGEVVI с лека закуска или при хранене.



Методи на дозиране

Как да измерите съответната индивидуална доза

Има 2 различни метода за прием или даване на перорален разтвор KYGEVVI в зависимост от Вашата индивидуална доза. Използвайте таблицата по-долу, за да определите кои стъпки трябва да следвате:

Дози, равни или по-големи от 50 ml	Дози, по-малки от 50 ml (мерителна чашка, използвана само за приготвяне на дозата)
<p data-bbox="309 528 507 560">Пример 100 ml</p>  <p data-bbox="280 792 536 824">Следвайте стъпка 4</p>	<p data-bbox="772 528 970 560">Пример 14 ml</p>  <p data-bbox="737 792 992 824">Следвайте стъпка 5</p>

Индивидуални дози, равни или по-големи от 50 ml

Измерете и премете съответната индивидуална доза или я давайте, на този, за който е предназначена

Ще трябва да използвате мерителната чашка, за да измерите и приемете индивидуална доза или да дадете на този, за когото е предназначена

Стъпка 4. Индивидуални дози, равни или по-големи от 50 ml

- а) Проверете дали мерителната чашка е плътно завита върху бутилката за смесване и смесете вече приготвения перорален разтвор, като бавно обръщате бутилката за смесване с дъното нагоре и после обратно надолу поне 3 пъти.
- б) Развийте мерителната чашка от бутилката за смесване и я поставете върху равна повърхност.
- в) Изсипете пероралния разтвор KYGEVVI от бутилката за смесване в мерителната чашка, докато достигне маркировката на мерителната чашка за предписаната Ви индивидуална доза (вижте **фигура Й**). **Забележка:** Вашата доза може да е различна от дозата, показана на фигура Й.
- г) Изпийте или дайте цялото количество перорален разтвор от мерителната чашка (вижте **фигура К**).
- д) Когато дойде време за **втората или третата индивидуална доза**, повторете **стъпки 4а** до **4г** за всяка индивидуална доза.
- е) След **първата или втората индивидуална доза** преминете към **стъпка 6** относно инструкции как да почистите консумативите си и да съхранявате пероралния разтвор KYGEVVI. След **третата индивидуална доза** преминете към **стъпка 7** за инструкции относно как да почистите консумативите си и да изхвърлите остатъка от пероралния разтвор KYGEVVI.



Фигура Й



Фигура К

Индивидуални дози, по-малки от 50 ml

Измерете и приемете индивидуалната си доза или я дайте на този, за когото е предназначена

Стъпка 5 – Индивидуални дози по-малки от 50 ml

Ще трябва да използвате мерителната чашка и спринцовката за перорални форми, за да измерите и приемете индивидуалната си доза или да я дадете на този, за когото е предназначена

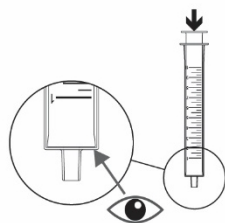
- а) Смесете вече приготвения перорален разтвор, като бавно обърнете бутилката за смесване с дъното нагоре и обратно поне 3 пъти.
- б) Развийте мерителната чашка от бутилката за смесване и я поставете върху равна повърхност.
- в) Изсипете малко повече от необходимото количество перорален разтвор за предписаната Ви индивидуална доза в мерителната чашка (вижте **фигура Л**).
- г) Натиснете буталото на спринцовката за перорални форми докрай, за да се уверите, че няма въздух в спринцовката за перорални форми, когато отмервате дозата (вижте **фигура М**).

Ако давате пероралния разтвор на малки деца, те трябва да бъдат седнали и задържани на място, за да се избегне рискът от попадане на пероралният разтвор в дихателните пътища и от задавяне.

- д) Поставете върха на спринцовката за перорални форми в мерителната чашка с пероралния разтвор. Напълнете спринцовката за перорални форми, като издърпате буталото назад, докато достигне маркировката на спринцовката за перорални форми, която съответства на предписаната Ви индивидуална доза (вижте **фигура Н**). Стъпка 5д може да се наложи да се повтори в зависимост от Вашата индивидуална доза.



Фигура Л

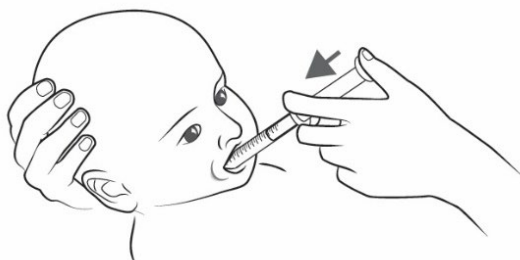


Фигура М



Фигура Н

- е) Поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата и го насочете към вътрешната страна на някоя от бузите (вижте **фигура О**).
- ж) Бавно натиснете буталото докрай, докато спринцовката за перорални форми се изпразни (вижте **фигура О**).



Фигура О

- з) Ако предписаната доза е повече от 10 ml, повторете **стъпки 5г до 5ж**, докато не приемете или дадете цялата индивидуална доза.
- и) Изсипете обратно останалия перорален разтвор от мерителната чашка в бутилката за смесване.
- й) Когато дойде време за **втората или третата индивидуална доза**, повторете стъпки **5а до 5и** за всяка индивидуална доза.
- к) След **първата или втората индивидуална доза**, преминете към **стъпка 6** за инструкции как да почистите Вашите консумативи и да съхранявате KYGEVVI. След **третата индивидуална доза**, преминете към **стъпка 7** за инструкции как да почистите Вашите консумативи и да изхвърлите KYGEVVI.

Между индивидуалните дози
Почистете след първата и втората индивидуална доза

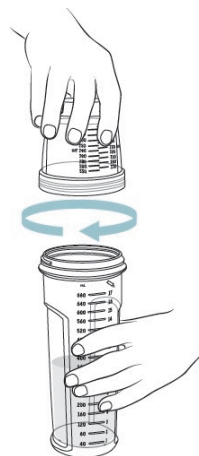
Стъпка 6.

След като приключите с първата или втората индивидуална доза:

- Изплакнете мерителната чашка със студена вода след всяка употреба (вижте **фигура П**).
- Подсушете мерителната чашка с чиста, суха кърпа.
- След като мерителната чашка изсъхне, завийте я плътно към бутилката за смесване (вижте **фигура Р**) и я съхранявайте на стайна температура или в хладилник, докато дойде време за следващата индивидуална доза.
 - Ако сте използвали спринцовка за перорални форми, почистете я със студена вода:
 - Изплакнете спринцовката за перорални форми със студена вода, като я напълните с вода и след това избутате навън (вижте **фигура С**). След това извадете буталото от цилиндъра и изплакнете буталото и цилиндъра (вижте **фигура С**) под течаща вода от чешмата, докато станат чисти.
 - Оставете цилиндъра на спринцовката за перорални форми и буталото да изсъхнат на открито. След като цилиндърът на спринцовката за перорални форми и буталото изсъхнат, поставете буталото обратно в цилиндъра.
 - **Не** мийте мерителната чашка или спринцовката за перорални форми в съдомиялна машина.



Фигура П



Фигура Р



Фигура С

Почистване в края на деня

Изсипете останалия перорален разтвор и почистете след третата индивидуална доза

Стъпка 7

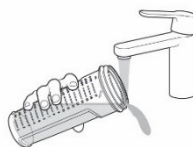
След като приемете или дадете третата индивидуална доза, изхвърлете останалия перорален разтвор KYGEVVI в мивката.

Не съхранявайте пероралния разтвор KYGEVVI за друг ден.

- Отстранете уплътнението от мерителната чашка, за да я почистите старателно (вижте **фигура Т**).
- Почистете на ръка бутилката за смесване, мерителната чашка и уплътнението със сапун и топла вода. Използвайте четка, за да отстраните всички остатъци в бутилката за смесване или в мерителната чашка (вижте **фигура У**).
- Подсушете бутилката за смесване, мерителната чашка и уплътнението с чиста кърпа. Поставете сухото уплътнение обратно в мерителната чашка, с **тънката страна на уплътнението**, обърнато към жлеба.
- Ако сте използвали спринцовка за перорални форми, почистете я със студена вода:
 - Изплакнете спринцовката за перорални форми със студена вода, като я напълните с вода и я избутате навън (вижте **фигура Ф**). След това извадете буталото от цилиндъра и изплакнете буталото и цилиндъра под течаща вода от чешмата, докато станат чисти (вижте **фигура Ф**).
 - Оставете цилиндъра на спринцовката за перорални форми и буталото да изсъхнат на открито. След като цилиндърът на спринцовката за перорални форми и буталото изсъхнат, поставете буталото обратно в цилиндъра.
- **Не** мийте бутилката за смесване, мерителната чашка, уплътнението или спринцовката за перорални форми в съдомиялна машина.
- Съхранявайте всички консумативи на чисто и сухо място, недостъпно за деца, за употреба на следващия ден.



Фигура Т



Фигура У



Фигура Ф



Поддръжка на мерителната чашка

Подмяна на уплътнението, ако е изгубено или повредено

Смяна на уплътнението на мерителната чашка

Ако загубите уплътнението на мерителната чашка или забележите теч, когато бутилката за смесване и мерителната чашка са плътно затворени, сменете уплътнението, като използвате едно от двете резервни уплътнения, предоставени в комплекта за приложение. Следвайте тези стъпки, за да смените уплътнението:

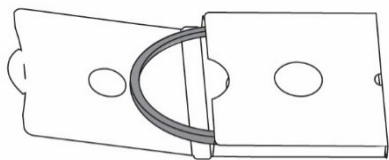
- Отстранете уплътнението от мерителната чашка (вижте **фигура X**). Пропуснете тази стъпка, ако сте загубили уплътнението.
- Измийте жлеба на мерителната чашка с топла вода (вижте **фигура Ц**).
- Вземете ново уплътнение от кутията с резервни уплътнения (вижте **фигура Ч**).
- Поставете уплътнението в жлеба на мерителната чашка с тънката страна на уплътнението, обърната към жлеба (вижте **фигура Ш**).



Фигура X



Фигура Ц



Фигура Ч



Фигура Ш

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт, ако имате въпроси относно тези указания за употреба.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.