

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 2 g doxecitin og 2 g doxribtimin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.
Hvidt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

KYGEVVI er indiceret til behandling af genetisk bekræftet thymidinkinase 2-mangel (TK2d) hos pædiatriske og voksne patienter med symptomopståen ved 12 år eller før.

4.2 Dosering og administration

KYGEVVI er beregnet til brug efter anvisning fra og med overvågning af sundhedsfaglige specialister, som har erfaring med håndtering af patienter med mitokondriesygdomme.

Dosering

Dosering for KYGEVVI er baseret på patientens vægt, revurdering af vægten bør foretages af den ordinerende læge.

KYGEVVI titreres og doseres baseret på tolerancen for den enkelt patient, op til en maks. anbefalet dosis til vedligeholdelse på 400 mg/kg/dag doxecitin og 400 mg/kg/dag doxribtimin.

KYGEVVI bør administreres hver dag i 3 lige store doser samtidig med mad.

Tabel 1: Anbefalet doseringsplan for KYGEVVI¹:

Første dosering	130 mg/kg/dag doxecitin og 130 mg/kg/dag doxribtimin
Dag 14 mellemdosering	260 mg/kg/dag doxecitin og 260 mg/kg/dag doxribtimin
Dag 28 vedligeholdelsesdosis	400 mg/kg/dag doxecitin og 400 mg/kg/dag doxribtimin

¹Hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion bør en langsommere titrering anvendes (mindst 4 uger mellem hver dosisforhøjelse).

Tabellerne 2, 3, 4 og 5 viser det passende antal breve med KYGEVVI pulver og den påkrævede opløsningsvolumen efter kropsvægt for de anbefalede dosisniveauer.

Forsinket eller glemt dosis

Hvis en dosis glemmes bør den tages så hurtigt som muligt. Dosis bør dog ikke tages, hvis der er mindre end 2 timer til næste dosis. Patienten skal tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Der bør ikke tages en dobbelt- eller ekstradosis for at kompensere for den manglende dosis.

Der bør ikke tages en dosis til, hvis en dosis spyttedes ud eller det ikke er sikkert, om hele lægemidlet blev indtaget. Vent til den næste planlagte dosis.

Specielle populationer

Ældre

Der er ikke foretaget specifik farmakokinetisk vurdering hos ældre. Der anbefales ikke dosisjustering hos ældre baseret på begrænset data for patienter i alderen 65 og over.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen erfaring med brug af doxecitin og doxribtimin hos patienter med TK2d med nedsat nyrefunktion. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion i mild grad (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥ 60 and ≤ 90 ml/min/1,73 m²). Specifikke dosisbefalinger kan ikke foretages hos patienter med moderat (eGFR ≥ 30 og ≤ 59 ml/min/1,73 m²) eller alvorlig (eGFR ≥ 15 og ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

På grund af muligheden for forhøjet eksponering hos patienter med moderat eller svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2), skal en langsommere titrering (mindst 4 uger mellem hver dosisøgning) anvendes for at muliggøre vurdering af dosistolerance og for at mindske eventuelle sikkerhedskonsekvenser af denne høje eksponering for KYGEVVI.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænset erfaring med brug af doxecitin og doxribtimin hos patienter med nedsat leverfunktion. Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mild nedsat leverfunktion (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)-kriterier) (se pkt. 4.4). Der foreligger ikke tilstrækkelige data for at kunne give anbefalinger vedrørende dosisjustering hos patienter med moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion.

Administration

KYGEVVI er til oral brug.

Den rekonstituerede orale opløsning bør tages sammen med mad 3 gange om dagen i ligeligt opdelt doser, med ca. 6 timers \pm 2 timers mellemrum.

Tabel 2: Anbefalet initialdosis doxecitin på 130 mg/kg/dag og doxribtimin på 130 mg/kg/dag oral opløsning og dosering baseret på kropsvægt

Kropsvægt (kg)	Klargøring af daglig oral opløsning		Individuel dosisvolumen (ml) (administreres 3 gange dagligt)
	Antal brev(e) til rekonstitution ^b	Vandvolumen (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

^aVandvolumen til rekonstituering af pulveret til klargøring af én dags forsyning af rekonstitueret oral opløsning.
^bTallet angiver antallet af breve, der skal bruges til klargøring af én dags forsyning af rekonstitueret oral opløsning.
^cVolumen af hver enkelt dosis, når den ganges med tre, svarer muligvis ikke til den angivne samlede daglige vandvolumen, men dette er ikke en fejl. Den endelige volumen rekonstitueret oral opløsning øges, efter pulveret i den angivne mængde breve føjes til vandvolumenen.

Tabel 3: Anbefalet mellemdosering på dag 14 på 260 mg/kg/dag doxecitin og på 260 mg/kg/dag doxribtimin oral opløsning og dosering baseret på kropsvægt

Kropsvægt (kg)	Klargøring af daglig oral opløsning		Individuel dosisvolumen (ml) (administreres 3 gange dagligt)
	Antal brev(e) til rekonstitution ^b	Vandvolumen (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

^aVandvolumen til rekonstituering af pulveret til klargøring af én dags forsyning af rekonstitueret oral opløsning.
^bTallet angiver antallet af breve, der skal bruges til klargøring af én dags forsyning af rekonstitueret oral opløsning.
^cVolumen af hver enkelt dosis, når den ganges med tre, svarer muligvis ikke til den angivne samlede daglige vandvolumen, men dette er ikke en fejl. Den endelige volumen rekonstitueret oral opløsning øges, efter pulveret i den angivne mængde breve føjes til vandvolumenen.

Tabel 4: Anbefalet vedligeholdelsesdosis doxectin på dag 28 på 400 mg/kg/dag og doxribtimin på 400 mg/kg/dag oral opløsning og dosering baseret på kropsvægt

Kropsvægt (kg)	Klargøring af daglig oral opløsning		Individuel dosisvolumen (ml) (administreres 3 gange dagligt)
	Antal brev(e) til rekonstitution ^b	Vandvolumen (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
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

^a Vandvolumen til rekonstituering af pulveret til klarlægning af én dags forsyning af rekonstitueret oral opløsning.
^b Tallet angiver antallet af breve, der skal bruges til klarlægning af én dags forsyning af rekonstitueret oral opløsning.
^c Volumen af hver enkelt dosis, når den ganges med tre, svarer muligvis ikke til den angivne samlede daglige vandvolumen, men dette er ikke en fejl. Den endelige volumen rekonstitueret oral opløsning øges, efter pulveret i den angivne mængde breve føjes til vandvolumenen.

BEMÆRK: Der er meget begrænset erfaring med patienter, som vejer > 85 kg. Hvis en patient vejer > 85,0 kg vil den samlede daglige volumen overstige 640 ml og **den individuelle dosis** oral opløsning bør **klargøres tre gange dagligt** i stedet for at klarlægge opløsningen en gang dagligt. Hvis den individuelle dosisvolumen overstiger 225 ml, bør den opdeles i to separate portioner, som tages med det samme den ene efter den anden. Doseringsbægeret i sættet til administration skal bruges for at måle og administrere hver portion nøjagtigt.

Tabel 5: Anbefalet vedligeholdelsesdosis på dag 28 af KYGEVVI oral opløsning - klargøring og dosering til patienter, som vejer over 85,0 kg.

Kropsvægt (kg)	Antal brev(e) til rekonstitution ^b	Vandvolumen (ml) ^a	Individuel dosisvolumen (ml) (administreres 3 gange dagligt)
85,0,1 – 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

^aVandvolumen til rekonstituering af pulveret til klargøring af rekonstitueret oral opløsning.
^bTallet angiver antallet af breve, som er nødvendige til klargøring af rekonstitueret oral opløsning.
^cVolumen for hver individuel dosis er muligvis ikke den samme som den angivne, samlede vandvolumen, dette er ikke en fejl. Den endelige volumen rekonstitueret oral opløsning øges, efter pulveret i den angivne mængde breve føjes til vandvolumenen.

Hvis patienten ikke er i stand til at sluge kan den ordinerede dosis KYGEVVI indgives ved hjælp af sonde. Følg instruktionerne for sonden for at indgive lægemidlet.

- Forbered den orale opløsning ved hjælp af det anbefalede enhedssæt til administration.
- Opløs det ordinerede antal breve med pulver med vand ved stuetemperatur.
 - Brug 40 ml vand pr. brev.
 - Må ikke blandes med andre lægemidler, væsker, pulvere eller madvarer.
- Lav én dagsration af oral opløsning hver morgen, eller for en samlet daglig volumen, som overstiger 640 ml for patienter, som vejer over 85,0 kg. Opløsningen bør klargøres separat for hver enkelt dosis.
 - Hæld først den ordinerede mængde vand på blandingsflasken. Tilføj derefter pulveret fra brevene.
 - Luk blandingsflasken med doseringsbægeret, og vend den op og ned mindst 20 gange for at blande.
 - Efter administration skal blandingsflasken opbevares ved stuetemperatur eller i køleskabet.
- Inden hver administration skal blandingsflasken vendes langsomt op og ned mindst 3 gange.

Eventuelle rester efter den tredje dagsdosis er taget skal bortskaffes.

For instruktioner om rekonstitution og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forhøjede leverenzymniveauer og leverdysfunktion/-svigt er observeret som klinisk manifestation af TK2d. Der er forekommet stigninger i alanin-aminotransferase [ALAT] og/eller aspartat-aminotransferase [AST] hos patienter med TK2d efter behandling med KYGEVVI i kliniske forsøg. Transaminaseniveauer bør kontrolleres inden behandlingens start, og ændringer i leverfunktion bør overvåges med jævne mellemrum i løbet af behandlingen med KYGEVVI og i forbindelse med rutinemæssig patienthåndtering.

Diarré er et TK2d-relateret symptom samt en kendt bivirkning af KYGEVVI (se pkt. 4.8). Diarré kan behandles i forbindelse med rutinemæssig patienthåndtering, herunder med lægemidler mod diarré. Afhængigt af sværhedsgraden af diarré bør dosis af KYGEVVI enten mindskes eller midlertidigt stoppes, indtil diarréen forbedres eller går tilbage til baseline, og derefter genoptages gradvist (se pkt. 4.2) til et tåleligt niveau.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier *in vivo* hos voksne eller pædiatriske patienter. Visse cytotoxiske og antivirale lægemidler (f.eks. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavarin, fludarabin) kan interagere med doxecitin og doxribtimin ved at påvirke enzymer, som nedbryder doxecitin eller doxribtimin, eller nukleoside transportører. Disse interaktioner er ikke observeret hos patienter med TK2d, som behandles med doxecitin og doxribtimin; den kliniske signifikans er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af doxecitin og doxribtimin til gravide kvinder. Endogene pyrimidin-nukleosider transporteres til placenta af placentale nukleosid-transportører for at hjælpe med at opfylde fosterets behov for nukleosider.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger i forbindelse med reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Anvendelsen af KYGEVVI ved planlægning af og under graviditet kan overvejes, hvis de kliniske fordele opvejer risici.

Amning

Det er ukendt, om doxecitin og doxribtimin udskilles i human mælk, men endogene pyrimidinnukleosider og -nukleotider findes naturligt i modermælk. Der forventes ingen virkning på ammede nyfødte ved behandlingsdosis med KYGEVVI. KYGEVVI kan anvendes under amning.

Fertilitet

Virkingen af doxecitin og doxribtimin på human fertilitet er ikke undersøgt. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Doxecitin og doxribtimin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på samlede data fra kliniske studier (MT-1621-101 og TK0102) hos 50 patienter, som blev behandlet med KYGEVVI i en median på 78,2 måneder (min. 4, maks. 157) med en median vedligeholdelsesdosis doxecitin på 387,2 mg/kg/dag og doxribtimin på 387,2 mg/kg/dag (min. 170; maks. 400).

De hyppigst rapporterede bivirkninger var diarré (86 %), opkastning (28 %), mavesmerter (herunder mavesmerter i den øvre del af maven) (26 %).

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og foretrukket betegnelse og hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Den lave forekomst af TK2d og lægemiddelsikkerhedsdatabasens lille størrelse gør det ikke muligt at opdage bivirkninger, som er klassificeret som sjældne eller meget sjældne.

Tabel 6: Tabeloversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, opkast, mavesmerter (herunder smerter i den øverste del af maven)

Beskrivelse af visse bivirkninger

Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen

Forstyrrelser i mave-tarm-kanalen som diarré, opkast, og mavesmerter (herunder smerter i den øverste del af maven) er meget hyppigt indberettede bivirkninger ved behandling med doxecitin og doxribtimin. I den samlede sikkerhedspopulation oplevede 37 ud af 50 deltagere (74 %) diarré tidligt efter behandlingsstart (< 3 måneder). De fleste tilfælde af diarré var milde til moderate i sværhedsgrad og var generelt selvbegrænsende eller blev forbedret med en midlertidig dosisreduktion. Ud af 133 tilfælde af diarré krævede 12 % (16/133) dosisreduktion med en medianvarighed på 80 dage (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Ingen af de 50 deltagere stoppede på grund af gastrointestinale forstyrrelser, herunder diarré.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data om symptomer forbundet med overdosering.

Doser doxecitin på 130 mg/kg/dag og doxribtimin på 130 mg/kg/dag titreret op til en vedligeholdelsesdosis doxecitin på 400 mg/kg/dag og doxribtimin på 400 mg/kg/dag med en intermitterende dosis doxecitin på 260 mg/kg/dag og doxribtimin på 260 mg/kg/dag er administreret i 3 daglige doser af samme størrelse i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet.

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges nøje for eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptombehandling skal øjeblikkeligt påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX29

Virkningsmekanisme

Den primære virkningsmekanisme for doxecitin og doxribtimin er inkorporering af nukleosiderne deoxycytidin (dC) og deoxythymidin (dT) i skeletmuskulaturens mitokondrie-deoxyribonukleinsyre (DNA) for at genoprette mitokondrie-DNA-kopinummet og forbedre skeletmuskulaturens funktion hos patienter med TK2d. Doxecitin og doxribtimin udnytter sandsynligvis resterende TK2-aktivitet samt cytosoliske fosforyleringsbaner såsom thymidinkinase 1 og deoxycytidinkinase til at øge mitokondrie-DNA-forløberne deoxycytidintrifosfat og deoxythymidintrifosfat i mitokondrierne.

Farmakodynamisk virkning

Der er ikke udført formelle farmakodynamiske studier med doxecitin og doxribtimin. Virkningen af doxecitin og doxribtimin på hjertets elektrofysiologi er ikke bestemt i formelle kliniske studier, da doxecitin og doxribtimin er kemisk identiske med allestedsnærværende endogene nukleotider.

Klinisk virkning

Der blev indsamlet data fra to kliniske studier (MT-1621-101 og TK0102) for at undersøge effekten og sikkerheden af doxecitin og doxribtamin hos patienter med genetisk bekræftet TK2d.

MT-1621-101, en retrospektiv journalgennemgang, indsamlede data om 38 behandlede pædiatriske og voksne forsøgsdeltagere med TK2d, som blev behandlet med pyrimidin-nukleos(t)ider. TK0102 er et åbent, enarmet klinisk studie med deltagere med TK2d, der tidligere er blevet behandlet med pyrimidin-nukleos(t)ider. I alt 47 forsøgsdeltagere deltog i TK0102; 35 kom fra MT-1621-101. Efter indskrivningen i studie TK0102 påbegyndte forsøgsdeltagerne behandling med (eller skiftede til) doxecitin og doxribtamin.

Tilsammen omfatter MT-1621-101 og TK0102 39 deltagere med en alder på ≤ 12 år ved TK2d-symptomdebut, og 26 (67 %) var drenge. Medianalderen ved TK2d-symptomdebut var 1,89 år (Q1, Q3 = 1,2, 2,7), og medianvarigheden af behandlingen var 91,4 måneder (Q1, Q3 = 80,2, 117,8), alle behandlet > 5 år.

Udviklingsmæssige motoriske milepæle, ventilationsstøtte og støtte til madindtag blev sammenlignet før og efter behandlingen.

Motoriske milepæle

Udviklingsmæssige motoriske milepæle for tab og genvinding før og efter behandling for den behandlede befolkningsundergruppe i MT-1621-101 + TK0102 med en alder på ≤ 12 år ved TK2d-symptomdebut er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Tabte og genvundne udviklingsmæssige motoriske milepæle, alder ved TK2d-symptomdebut ≤ 12 år, MT-1621-101 + TK0102 evaluerbar population

	TABT		GENVUNDET	
	Inden behandlingsstart ^(a)	Efter behandlingsstart ^(b)	Inden behandlingsstart ^(c)	Efter behandlingsstart ^(d)
≥ 1 milepælsevne	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Udviklingsmæssig motorisk milepæl, evne				
Holde hovedet oppe, uden hjælp	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Sidde oprejst, uden hjælp	13/38 (34,2 %)	1/3 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stå, med hjælp	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
uden hjælp	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Gå, med hjælp	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
uden hjælp	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Gå op ad trapper, med hjælp	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
uden hjælp	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Løbe	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a)For førbehandlingsoversigten er nævneren antallet af deltagere, der oprindeligt opnåede en udviklingsmæssig motorisk milepæl i førbehandlingsperioden.

^(b)For oversigten efter behandling repræsenterer nævneren antallet af deltagere, der oprindeligt opnåede en udviklingsmæssig motorisk milepæl før behandling og ikke mistede den før behandling eller opnåede en udviklingsmæssig motorisk milepæl efter behandling.

^(c)Nævneren repræsenterer antallet af deltagere, der oprindeligt opnåede en udviklingsmæssig motorisk milepæl i udviklingen og mistede denne milepæl i perioden før behandlingen.

^(d)Nævneren repræsenterer antallet af deltagere, der mistede en udviklingsmæssig motorisk milepæl før behandlingen og ikke genvandt den før behandlingen eller mistede en udviklingsmæssig milepæl efter behandlingen.

Respiratorstøtte og støtte til fødeindtagelse

I den behandlede MT-1621-101 + TK0102-population med en alder på ≤ 12 år ved TK2d-symptomdebut, før behandlingsstart, påbegyndte 18/39 (46 %) deltagere respiratorstøtte, og ingen deltagere ophørte med respiratorstøtte. Efter påbegyndelse af behandlingen påbegyndte 5/21 (24 %) deltagere respiratorstøtte, mens 5/23 (22 %) ophørte med respiratorstøtte.

Når det gælder støtte til fødeindtagelse inden behandlingsstart havde 12/39 (31 %) af deltagerne en ernæringssonde. Efter påbegyndelse af behandlingen påbegyndte 4/28 (14 %) deltagere ernæringsstøtte, og 2 af disse deltagere ophørte efterfølgende med ernæringsstøtte efter påbegyndelse af behandling.

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af doxecitin og doxribtimin er blevet undersøgt hos raske frivillige, hos deltagere med moderat og svært nedsat nyrefunktion og hos pædiatriske og voksne deltagere med TK2d. Farmakokinetikken af doxecitin og doxribtimin var kendetegnet ved moderat til høj variation indenfor og mellem forsøgspersoner.

Absorption

Den absolutte orale biotilgængelighed af doxecitin og doxribtimin hos mennesker er ikke kendt, men anses for at være lav ($< 10\%$). Efter oral administration af doxecitin og doxribtimin opnås den gennemsnitlige maksimale koncentration (C_{max}) af dC og dT indenfor ca. 1,5 time (T_{max}) i fastende tilstand. Systemisk eksponering (baseline-justeret C_{max} og AUC_{0-t}) efter stigende orale enkeltdoser af doxecitin og doxribtimin (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg og 266,6 mg/kg) hos raske frivillige stiger mindre end dosisproportionalt for dC (geometrisk gennemsnit [%geoCV] AUC_{0-t} -værdier på 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] og 30,79 [76,5] ng*t/ml) og på en mere end dosisproportional måde for dT (geometrisk gennemsnit [%geoCV] AUC_{0-t} -værdier på henholdsvis 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] og 91,15 [94,1] ng*t/ml).

Administration af 266,6 mg/kg doxecitin og doxribtimin sammen med et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold øgede baseline-justeret C_{max} og AUC_{0-t} med henholdsvis 79 % og 137 % for plasma dC og med henholdsvis 27 % og 74 % for plasma dT sammenlignet med fastende tilstand, hvilket bekræfter en betydelig fødevareeffekt. Måltidet med højt fedtindhold og højt kalorieindhold havde en tendens til at forlænge T_{max} for dC og dT til medianværdier på henholdsvis 2,02/t for dC og 4,00/t for dT.

KYGEVVI bør tages sammen med mad for at sikre højere biotilgængelighed af doxecitin og doxribtimin og for at minimere PK-variabilitet på grund af inkonsekvent dosering i ernæret og fastende tilstand.

Distribution

Plasmaproteinbindingen af doxecitin og doxribtimin er relativt svag (mindre end 10 % bundet).

Biotransformation

Deoxycytidin og dT nedbrydes (kataboliseres) primært af henholdsvis cytidindeaminase og thymidinphosphorylase til nukleobaserne og 2-deoxy- α -D-ribose 1-fosfat-del. Mellemprodukterne i deoxycytidin-katabolismen er deoxyuridin, uracil og dihydrouracil og slutprodukterne er β -alanin,

ammoniak og CO₂. Thymin, pyrimidin-nukleobasen i deoxythymidin, bliver efterfølgende kataboliseret til dihydrothymin og i sidste ende til γ -amino-isosmørsyre og CO₂. Doxecitin og doxribtimin er ikke substrater af kendte CYP-enzymmer.

Eliminering

Massebalancen for dC og dT efter oral indgivelse af doxecitin og doxribtimin er ikke blevet bestemt. Hepatisk og ekstrahepatisk metabolisme anses for at være den vigtigste vej til clearance af dC og dT ved plasmakoncentrationer, der er relevante for det foreslåede dosisområde for doxecitin og doxribtimin.

Udskillelsen af intakt dC og dT i urinen er meget lav (< 1 % af dosis) hos raske frivillige efter en enkelt oral indgivelse af doxecitin og doxribtimin. I betragtning af den forventede lave orale biotilgængelighed kan den renale eliminering imidlertid være mere udtalt. Renal eliminering af uændret dC og dT er sandsynligvis en mindre eliminationsvej i det foreslåede dosisområde.

Specielle populationer

Baseret på farmakokinetisk analyse af populationer var alder (interval: 0,8 til 81 år), køn og race ikke signifikante kovarianter for variabilitet i doxecitins og doxribtimins farmakokinetik; alder var en signifikant kovariant for estimerede baseline plasmakoncentrationer af dT. Der anbefales ingen dosisjusteringer for alder, køn eller race.

Nedsat nyrefunktion

I et dedikeret klinisk studie var nedsat nyrefunktion forbundet med en betydelig stigning i systemisk eksponering (C_{max} , AUC_{0-t}) af dC og dT efter en enkelt oral administration af 266,6 mg/kg doxecitin og doxribtimin (133,3 mg/kg doxecitin og 133,3 mg/kg doxribtimin) hos voksne ikke-TK2d-frivillige med moderat (eGFR mellem ≥ 30 og ≤ 59 ml/min/1,73 m²) eller svær (eGFR ≥ 15 og ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion sammenlignet med matchede raske frivillige med normal nyrefunktion. Systemiske eksponeringer for dC og dT var kendetegnet ved stor variation mellem forsøgspersonerne. Baseline-justeret plasma dC AUC_{0-t} (geometrisk gennemsnit) var 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*t/ml) og 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*t/ml) højere hos deltagere med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med matchede kontrolgrupper af raske forsøgsdeltagere. Baseline-justeret plasma dT AUC_{0-t} (geometrisk gennemsnit) var 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*t/ml) og 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*t/ml) højere hos deltagere med henholdsvis moderat og svær nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske matchede deltagere. Udskillelsen af intakt dC og dT i urinen var lav (< 1 % af dosis) i alle grupper. Den absolutte orale biotilgængelighed forventes dog at være lav og derfor kan nyrefunktionens påvirkning muligvis undervurderes baseret udelukkende på data for urinudskillelse.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført noget specifikt studie for at evaluere doxecitins og doxribtimins farmakokinetik ved nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

De pædiatriske deltagere med TK2d i det kliniske program blev indgivet doxecitin og doxribtimin med samme doseringsregimen (baseret på kropsvægt) som hos voksne. Systematiske forskelle i eksponeringen for dC og dT var ikke tydelige mellem pædiatriske og voksne deltagere, når man tager højde for interindividuel variation og det begrænsede antal deltagere. Der kan ikke udelukkes en påvirkning af modningsprocessen i stofskiftevejene.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der blev observeret en øget forekomst af udvidet aorta, indsnævret lungearteriestamme, misdannede brystbensknogler (sternebrae), ufuldstændigt forbenede brystbensknogler (sternebrae) og ufuldstændigt forbenede halshvirvellegemer (cervikal centra) hos kaninafkom. Disse misdannelser og skeletvariationer blev dog observeret ved eksponeringer, der lå langt over den maksimale eksponering af mennesker, og forekom kun hos fostre, der var født af mødre med toksicitet hos moderen. Desuden blev der ikke fundet nogen embryoføtal toksicitet hos rotter. Derfor anses disse virkninger for at være af ringe relevans for klinisk brug.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vandfri kolloid silika (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, væsker, pulvere eller fødevarer.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

Efter rekonstitution

Må ikke opbevares over 25 °C. Kan opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke fryses.
Den orale opløsning bør bortskaffes, hvis den ikke anvendes indenfor 16 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Lamineret foliepose fremstillet af PET/alu/lavdensitetspolyetylen.

Pakningsstørrelse på 30 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- KargøringDoxecitin og doxribtimin oral opløsning bør klargøres ved stuetemperatur.
- Brug blandingsflasken og bægeret ("doseringsystemet"), der følger med enhedssættet til administration.
- Opløs det ordinerede antal breve med pulver i vand ved stuetemperatur.
 - Hvert brev indeholder 2 g doxecitin og 2 g doxribtimin.
 - Brug 40 ml vand pr. brev.
- Tilbered én dagsration af oral opløsning hver morgen, eller for en samlet daglig volumen, som overstiger 640 ml for patienter, som vejer > 85,0 kg. Opløsningen bør klargøres separat for hver enkelt dosis.
 - Hæld først den ordinerede mængde vand på blandingsflasken. Tilføj derefter pulveret fra brevene.
 - Luk blandingsflasken med doseringsbægeret, og vend op og ned mindst 20 gange for at blande.

- Den orale opløsning bør indtages indenfor 16 timer efter klargøringen.
- Inden hver administration skal blandingsflasken vendes langsomt op og ned mindst 3 gange.
- Eventuelle rester efter den tredje dagsdosis er taget skal bortskaffes.

Madsonder

KYGEVVI rekonstitueret oral opløsning er kompatibel med de mest almindelige madsonder (polyuretan, polyvinylchlorid, silikone) fra størrelse 4 French og opefter, med en maksimal længde på 125 cm. Det er tilstrækkeligt at skylle sonden med en vandmængde, der svarer til sondens primingvolumen. Følg instruktionerne for sonden for at indgive lægemidlet.

Den rekonstituerede opløsning er opaliserende og farveløs og kan have pulverrester i bunden eller toppen.

Se brugsanvisningen i slutningen af indlægssedlen.

Bortskaffelse

Ethvert ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2013/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

DD/MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSURs)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat indenfor 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

En opdateret RMP skal fremsendes senest {tidsfrist fastsat af CHMP}.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indenfor den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger.

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): TK0109: for at beskrive sikkerheden og de kliniske resultater for behandling med doxycitin og doxribtamin hos patienter med thymidinkinase 2-mangel (TK2d) med symptomstart i alderen 12 eller under.	Årligt (med årlig revurdering)
For at sikre passende overvågning af sikkerheden og effektiviteten af Kygevi til behandling af patienter med thymidinkinase 2-mangel (TK2d) vil indehaveren af markedsføringstilladelsen tilvejebringe årlige opdateringer om eventuelle nye oplysninger om sikkerheden og effektiviteten af Kygevi.	Årligt (med årlig revurdering)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til oral opløsning
doxecitin/doxribtimin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 2 g doxecitin og 2 g doxribtimin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral opløsning
30 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug efter rekonstitution.

Tryk ind og løft for at åbne.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Rekonstitueret oral opløsning: Anvendes indenfor 16 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Rekonstitueret oral opløsning: Må ikke opbevares over 25 °C. Kan opbevares i køleskab. Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/2013/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

kygevv 2 g/2 g

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til oral opløsning
doxecitin/doxribtimin
Oral brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til oral opløsning doxecitin/doxribtimin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Den kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Hvad er KYGEVVI, og hvad bruges det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage KYGEVVI
3. Sådan skal du tage KYGEVVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af KYGEVVI
6. Pakningsindhold og yderligere oplysninger

1. Hvad er KYGEVVI, og hvad bruges det til

KYGEVVI indeholder de aktive stoffer doxecitin og doxribtimin. Kygevvi kendes som nukleosid behandling.

KYGEVVI anvendes hos børn og voksne med en alder for symptomdebut på eller før 12 år til behandling af thymidin-kinase 2-mangel (TK2d), en sjælden form for arvelig mitokondrie-DNA-deleterings- og deletionssyndrom.

Mitokondrier er dele af cellen, der producerer cellens energi, og de bærer deres eget genetiske materiale kaldet mitokondrie-DNA. TK2d skyldes mutationer (ændringer) i et gen kaldet TK2, som giver instruktioner til fremstilling af et protein kaldet thymidinkinase 2. Dette protein hjælper mitokondrierne med at fungere korrekt. Mutationer i TK2-genet resulterer i produktion af et defekt protein. Som følge heraf kan mitokondrierne ikke lave nok kopier af deres eget DNA, hvilket fører til et gradvist tab af energi hos patienter med TK2d. TK2d påvirker musklerne og forårsager svaghed, især i de muskler, der bruges til bevægelse og til at trække vejret og synke.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage KYGEVVI

Tag ikke KYGEVVI

- hvis du er allergisk overfor et af de øvrige indholdsstoffer i KYGEVVI (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du tager KYGEVVI, hvis:

- Du har eller har haft leverproblemer, da der kan opstå forhøjede levertal under behandlingen med KYGEVVI. Din læge vil tjekke din lever både inden og under behandlingen med KYGEVVI.

- Du har diarré, da din læge kan få brug for at justere din dosis.

Brug af andre lægemidler sammen med KYGEVVI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nyligt har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Fortæl især lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- lægemidler, der kan dræbe celler, f.eks. kræftceller, og antivirale lægemidler (f.eks. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavarin, fludarabin).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Virningen af KYGEVVI under graviditet kendes ikke, så du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, medmindre din læge anbefaler det specifikt.

Hvis du planlægger at amme, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet om råd, inden du taget dette lægemiddel. Det er fordi, det ikke vides, om lægemidlet går over i modermælken, selvom der ikke forventes nogen virkninger på barnet.

Trafik og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel har ingen eller næsten ingen virkning på din evne til at køre bil eller bruge maskiner.

3. Sådan skal du tage KYGEVVI

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Behandlingen skal opstartes og overvåges af en læge med erfaring i behandling mitokondriesygdomme.

Dosering af KYGEVVI

- Dosering af KYGEVVI er baseret på din vægt. Din læge vil fortælle dig, hvor mange breve og hvor stort et vandvolumen, du skal bruge til klargøring af din daglige dosering.
- Den anbefalede startdosis er 130 mg doxecitin og 130 mg doxribtimin for hvert kg kropsvægt pr. dag.
- Din læge kan justere din dosis afhængigt af, hvor godt du tåler den.
- Din læge kan ændre på antallet af breve for at opnå den anbefalede dosis baseret på ændringer i din vægt.
- Tag altid dette lægemiddel sammen med mad.

Forbered KYGEVVI

- Brug det anbefalede doseringssystem (blandingsflaske og bæger) for at klargøre den rekonstituerede orale opløsning.
- KYGEVVI må kun klargøres med vand, der har stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
- Du må ikke blande KYGEVVI pulver med andre lægemidler, væsker, pulvere eller fødevarer.
- Du skal omhyggeligt læse og følge den medfølgende "**Brugsanvisning**" som beskriver, hvordan du klargører og tager KYGEVVI.

Tag KYGEVVI

- Gennem munden (oralt) 3 gange dagligt i ligeligt fordelte doser, med ca. 6 timers mellemrum ± 2 timer,
- Du skal tage KYGEVVI sammen med mad.

- Hvis du glemmer en dosis, eller hvis du ikke er sikker på, at du tog alt lægemidlet, skal du ikke tage en ny dosis. Vent til den næste planlagte dosis.
- Hvis det er nødvendigt, kan dette lægemiddel gives via en madsonde sammen med eller efter et måltid (se afsnittet "Brug af madsonde").

Brug af madsonde

- KYGEVVI oral opløsning er kompatibel med de fleste almindeligt tilgængelige madsonder (polyuretan, polyvinylchlorid, silikone) fra 4 French og opefter med en maksimal længde på 125 cm.
- Sørg for, at KYGEVVI gives sammen med eller efter et måltid.
- Hvis du tager eller giver KYGEVVI via en madsonde, skal du sørge for at følge producentens anvisninger. Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken for flere oplysninger.

Hvis du har taget for meget KYGEVVI

Kontakt din læge så snart som muligt, hvis du har mistanke om, at du ved en fejl har taget en højere dosis KYGEVVI end der er ordineret.

Hvis du har glemt at tage KYGEVVI

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den så snart du husker det. Den glemte dosis bør springes over, hvis det er indenfor 2 timer før næste planlagte dosis, og tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Der bør ikke tages en dobbelt- eller ekstradosis for at kompensere for en manglende dosis.

Hvis du holder op med at tage KYGEVVI

Dine symptomer kan komme tilbage, hvis du afbryder eller stopper behandlingen med dette lægemiddel. Tal med din læge, inden du stopper med at tage KYGEVVI. Din læge vil drøfte de mulige bivirkninger og risici med dig. Din læge vil muligvis også overvåge dig nøje.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Diarré
- Opkast (at brække sig)
- Ondt i maven

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale indberetningssystem, der er anført i [Appendix V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af KYGEVVI

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Rekonstitueret opløsning

Efter rekonstituering skal opløsningen anvendes indenfor 16 timer.

Må ikke opbevares over 25 °C. Kan opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C). Må ikke fryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester.

6. Pakningsindhold og yderligere oplysninger

KYGEVVI indeholder:

- Aktive stoffer: doxecitin og doxribtimin. Et brev indeholder 2 g doxecitin og 2 g doxribtimin.
- De øvrige ingredienser er vandfri kolloid silica (E551), magnesiumstearat (E470b).

Udseende og pakningsstørrelser

KYGEVVI er et hvidt til off-white pulver til oral opløsning, som leveres i et brev. Hver æske indeholder 30 breve.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Brugsanvisning

Indholdsfortegnelse

- **Brugsanvisning**
 - Vigtig information
- **Inden du begynder**
 - Udstyr til at klargøre og tage eller give KYGEVVI
- **Vigtig information**
 - Det skal du vide, før du klargører og tager eller giver KYGEVVI
- **Klargøring af din dagsration af KYGEVVI**
 - Gør udstyret klar
 - Mål vand af og tilføj brevene med pulver
 - Bland og kontroller lægemidlet
- **Doseringsmetoder**
 - Sådan måler du din enkelte dosis
- **Individuelle doser lig med eller større end 50 ml**
 - Mål din individuelle dosis af og tag eller indgiv din individuelle dosis
- **Individuelle doser på mindre end 50 ml**
 - Mål din individuelle dosis af og tag eller indgiv din individuelle dosis
- **Mellem individuelle doser**
 - Ryd op/rengør efter den første og den anden individuelle dosis
- **Oprydning/rengøring sidst på dagen**
 - Hæld ud og ryd op/gør rent efter den tredje individuelle dosis
- **Vedligeholdelse af doseringsbæger**
 - Udsiftning af forseglingen, hvis den bliver væk eller bliver beskadiget
- **Kontaktoplysninger**
 - Kontakt din læge eller apotekspersonalet

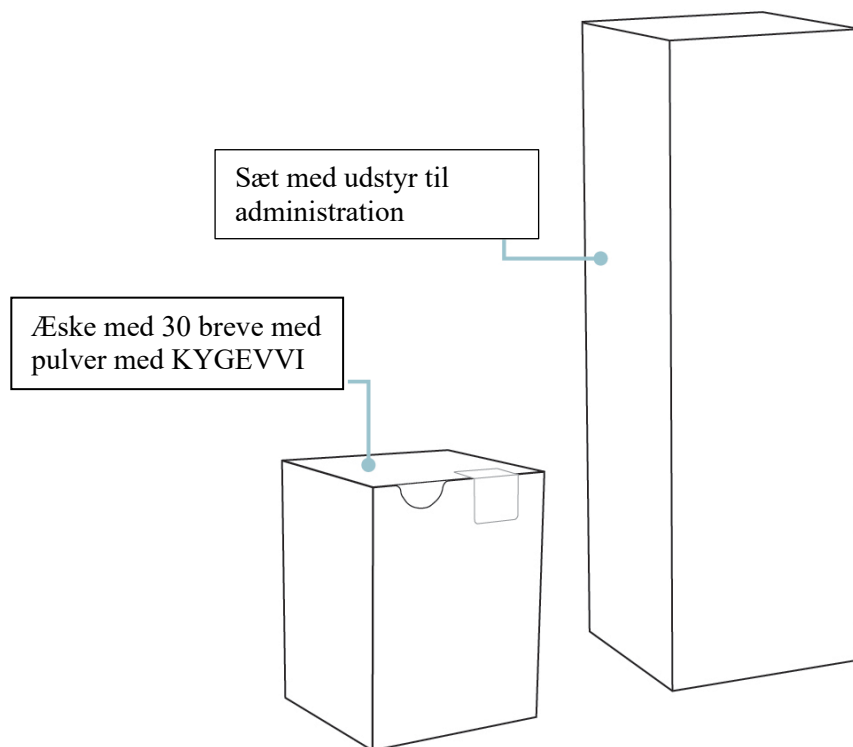
Brugsanvisning

Vigtig information

Denne brugsanvisning indeholder oplysninger om, hvordan man forbereder og tager "eller giver" én dagsration af KYGEVVI.

Læs denne brugsanvisning, før du tager eller giver KYGEVVI, og hver gang du får en ny forsyning. Der kan være nye oplysninger. Denne information erstatter ikke at tale med din læge om din sygdom eller behandling.

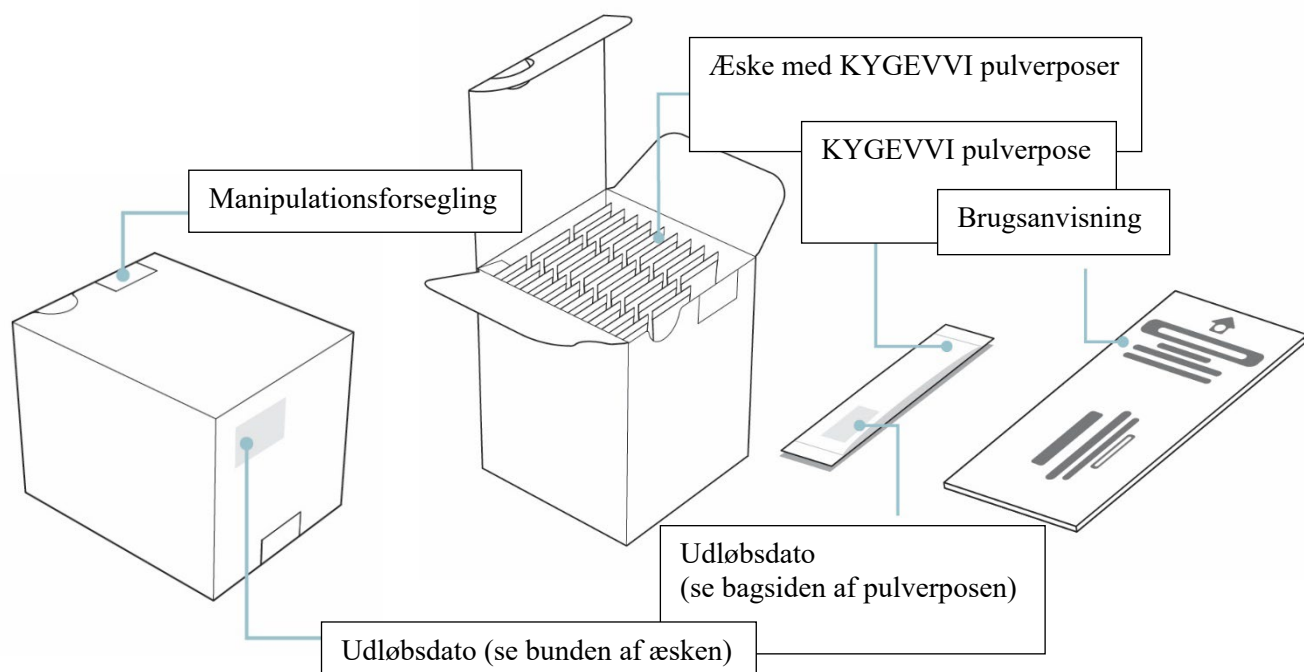
Når du får ordineret KYGEVVI for første gang, vil du få udleveret en eller flere æsker med 30 KYGEVVI breve med pulver og et sæt udstyr til administration (se **figur A**).



Figur A

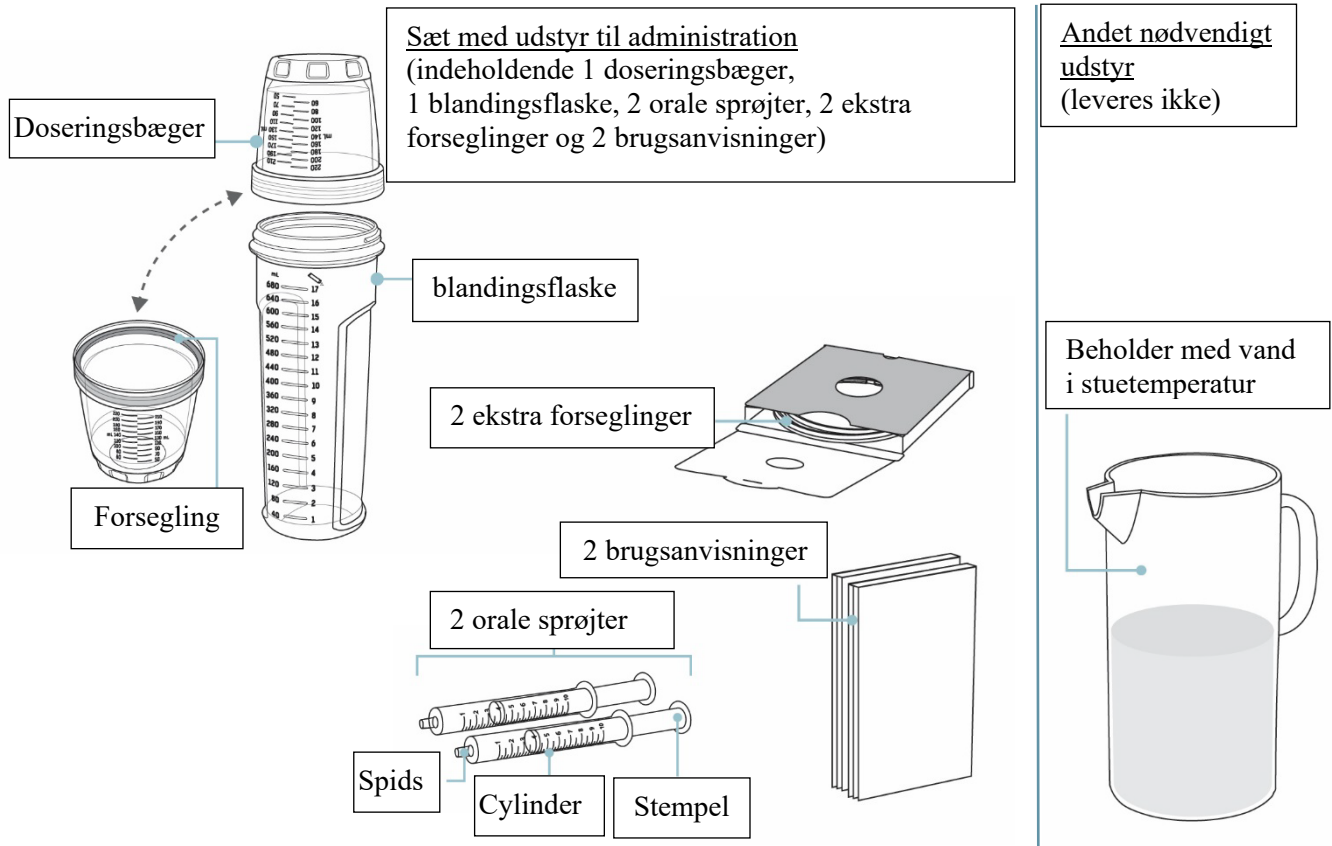
Inden du begynder

Udstyr til at klargøre og tage eller give KYGEVVI
Æske med 30 breve med pulver med KYGEVVI



Inden du begynder

Udstyr til at klargøre og tage eller give KYGEVVI

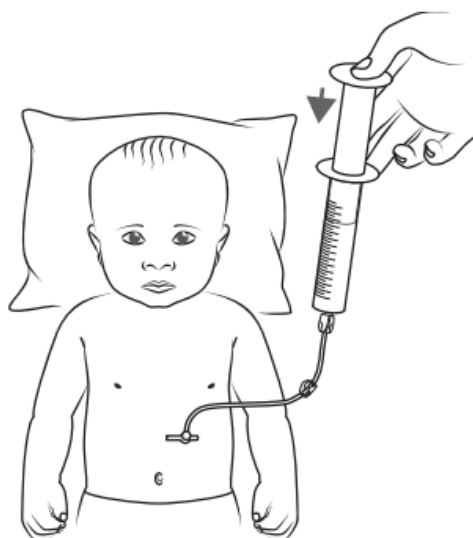


Vigtig information

Det skal du vide, før du klargører og tager eller giver KYGEVVI

- Du skal klargøre **én dagsration** af KYGEVVI oral opløsning, som skal tages i **3 lige store doser** i løbet af dagen (med ca. **6 timers** mellemrum).
- Hvis du eller den patient, du passer, vejer mere end 85,0 kg, fortæller din læge dig muligvis, at du skal forberede dine 3 daglige doser separat. Det er vigtigt at tale med din læge om de detaljerede klargøringstrin, hvis dette er tilfældet.
- KYGEVVI bør kun klargøres og gives af voksne.
- Brug kun det doseringsbæger, den blandingsflaske og de orale sprøjter, der følger med dit sæt med udstyr til administration.
- Hvert sæt med udstyr til administration indeholder to orale sprøjter. Gem den anden oral sprøjte som reservesprøjte.
- Rens og tør blandingsflasken og doseringsbægeret inden den første anvendelse. **Brug ikke** doseringsbægeret, blandingsflasken eller den oral sprøjte, hvis de ser snavsede eller beskadigede ud.
- Hvert sæt med udstyr til administration kan anvendes i 6 måneder. Kontakt din læge, når du skal bruge et nyt.
- Kontakt din læge eller apotekspersonalet for en erstatning, hvis din blandingsflaske, dit doseringsbæger eller din orale sprøjte er beskadiget, eller hvis markeringer mangler eller ikke kan læses.
- Brug ikke brevene med pulver, hvis forseglingen på æsken er brudt.
- KYGEVVI pulveret må kun blandes med vand ved stuetemperatur. KYGEVVI **må ikke** blandes med koldt eller varmt vand, mælkepulver eller nogen andre væsker eller madvarer. Der kan være KYGEVVI oral opløsning tilovers, efter du har taget dine 3 individuelle doser. Smid eventuel resterende KYGEVVI oral opløsning væk (bortskaf) ved slutningen af hver dag.
- Hvis der spildes pulver ud af et brev inden brug, må brevet **ikke** bruges. Smid den væk og brug et nyt brev med KYGEVVI.

KYGEVVI oral opløsning er kompatibel med de fleste madsonder. Følg trinene i denne brugsanvisning for at klargøre din dagsration af KYGEVVI, og følg brugsanvisningerne for madsonden for at indgive KYGEVVI med en madsonde.



Klargøring af din dagsration af KYGEVVI

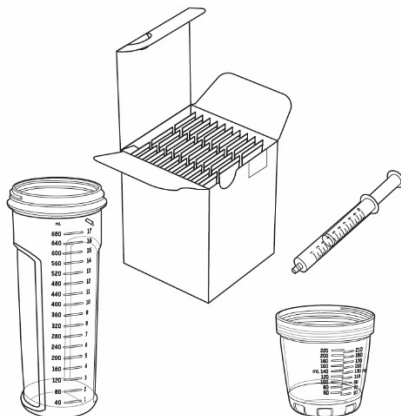
Gør udstyret klar

Trin 1

- Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.
- Placer blandingsflasken, doseringsbægeret og den orale sprøjte (hvis du har brug for en til at måle din individuelle dosis) på en ren, godt oplyst, flad arbejdsflade. Hvis doseringsbægeret er fastgjort til blandingsflasken, skal du skrue det af blandingsflasken og sætte det ned (se **figur B**).
- Når du åbner KYGEVVI kartonen første gang, skal du bryde forseglingen.
- Tag det ordinerede antal breve af KYGEVVI, der skal bruges til dit daglige forbrug af KYGEVVI, ud af æsken. Din daglige forsyning af KYGEVVI vil blive delt op i 3 individuelle doser.
- Åbn **ikke** KYGEVVI brevene før trin 2.

Bemærk: Blandingsflasken har markeringer på forsiden af flasken i intervaller på 40 ml, og hvert interval svarer til et brev medicin.

Doseringsbægeret har markeringer på forsiden og bagsiden af bægeret i intervaller på 10 ml, forskudt for at give intervaller på 5 ml i målingerne.



Figur B

Klargøring af din dagsration af KYGEVVI

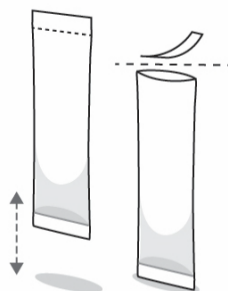
Mål vand af og tilføj pulver fra brevene

Trin 2

- Hæld den foreskrevne mængde vand ved stuetemperatur i blandingsflasken på en plan overflade (se **figur C**).
 - **Hæld ikke** vandet i doseringsbægeret.
 - **Vigtigt: Tilsæt ikke** pulver fra brevene til blandingsflasken før dette trin.
- Kontroller, at blandingsflasken er fyldt med vand op til den markering, der svarer til den mængde, som din læge har ordineret. Markeringen skal også svare til det antal breve, der skal bruges til din daglige forsyning (se **figur C**).
- Tjek, at du har talt det korrekte antal breve af KYGEVVI til din daglige forsyning, som det fremgår af din recept.
- Bank brevet på en hård overflade for at få pulveret til at lægge sig i bunden af brevet væk fra den stiplede linje (se **figur D**).
- Fold og riv eller skær forsigtigt langs den stiplede linje (se **figur E**). Hvis du spilder pulver, skal du **ikke** bruge det. Smid brevet med pulver væk, og brug et nyt brev.
- Tøm hele brevet indhold af pulver i blandingsflasken, der indeholder vand. Pas på ikke at tabe brevet med pulver ned i blandingsflasken (se **figur F**).
- Hæld kun 1 brev med pulver i blandingsflasken ad gangen. Gentag **trin 2d** til **2f** for hvert brev med pulver, indtil du har hældt det foreskrevne antal breve med pulver ud til din dagsration.

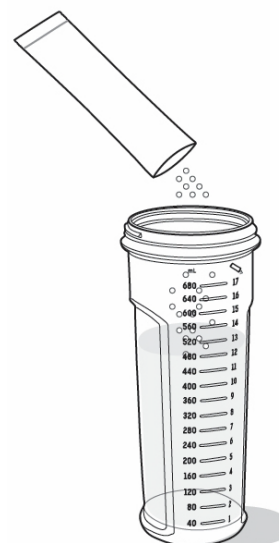


Figur C



Figur D

Figur E



Figur F

Klargøring af din dagsration af KYGEVVI

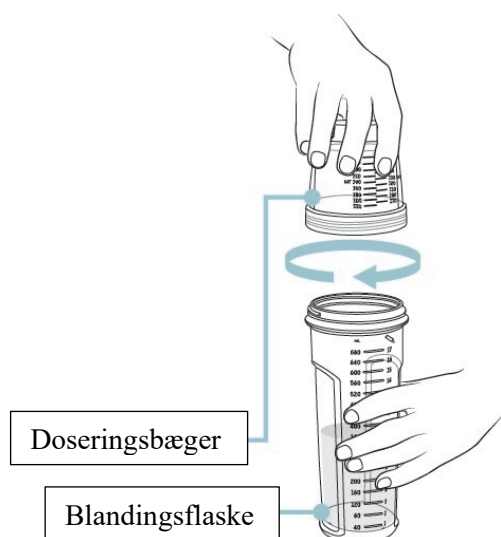
Bland og kontroller lægemidlet

Trin 3

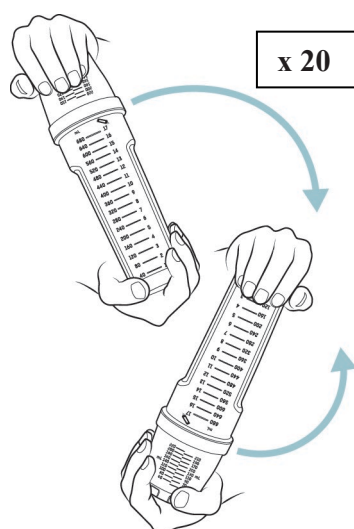
- Skru doseringsbægeret godt fast på blandingsflasken (se **figur G**).
- Hold enden af blandingsflasken med den ene hånd og enden af doseringsbægeret med den anden hånd. Vend langsomt flasken med bunden i vejret og tilbage igen. **Gentag mindst 20 gange** (se **figur H**).
- Kontroller opløsningen. Hvis du ser klumper skal du blive ved med at vende, indtil de er væk (se **figur I**).
- Opløsningen vil være uklar og have pulverrester i bunden eller toppen. Dette er normalt.

Du har nu tilberedt din dagsration af KYGEVVI oral opløsning til **3 individuelle doser** eller din individuelle dosis, hvis din læge har fortalt dig, at du skal forberede dine individuelle doser separat. Tag KYGEVVI oral opløsning med en snack eller et måltid.

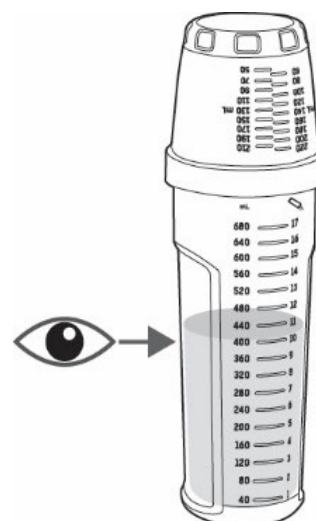
Figur G



Figur H





Figur I



Doseringsmetoder

Sådan måler du din enkelte dosis

Der er 2 forskellige måder at tage eller give KYGEVVI oral opløsning på, afhængigt af din individuelle dosis. Brug tabellen nedenfor til at identificere de trin, du bør følge:

Doser, som er lig med eller større end 50 ml	Doser, som er mindre end 50 ml (doseringsbægeret bruges kun til klargøring)
Eksempel 100 ml  Følg trin 4	Eksempel 14 ml  Følg trin 5

Individuelle doser lig med eller større end 50 ml

Mål din individuelle dosis af og tag eller giv din individuelle dosis

Du skal bruge doseringsbægeret for at måle din individuelle dosis af, og tage eller give din individuelle dosis.

Trin 4. Individuelle doser lig med eller større end 50 ml

- a) Kontroller, at doseringsbægeret er skruet tæt fast på blandingsflasken, og bland den allerede tilberedte opløsning ved at vende blandingsflasken langsomt med bunden opad og tilbage igen mindst 3 gange.
- b) Skru doseringsbægeret af blandingsflasken og sæt det på en plan overflade.
- c) Hæld KYGEVVI opløsningen fra blandingsflasken op i doseringsbægeret, indtil den når den markering på doseringsbægeret, som svarer til din individuelle dosis (se **figur J**). **Bemærk:** Din dosis er muligvis anderledes end den dosis, der vises i figur J.
- d) Drik eller indgiv hele den orale opløsning fra doseringskoppen (se **figur K**).
- e) Gentag trin **4a** til **4d** for hver individuel dosis, når det er tid til at tage den **anden eller tredje individuelle dosis**.
- f) Efter den første eller anden individuelle dosis, gå til **trin 6** for en vejledning i at rengøre dit udstyr og opbevare KYGEVVI oral opløsning. Gå til **trin 7** efter den **tredje individuelle dosis** for en vejledning i at rengøre dit udstyr og skaffe dig af med KYGEVVI oral opløsning.



Figur J



Figur K

Individuelle doser på mindre end 50 ml

Mål din individuelle dosis af og tag eller indgiv din individuelle dosis

Trin 5 - Individuelle doser på mindre end 50 ml

Du skal bruge doseringsbægeret og den orale sprøjte til at måle din individuelle dosis af og tage eller give din individuelle dosis.

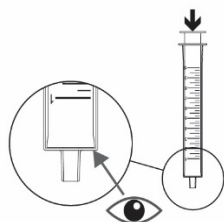
- a) Bland den allerede tilberedte opløsning ved at vende blandingsflasken langsomt med bunden opad og tilbage igen mindst 3 gange.
- b) Skru doseringsbægeret af blandingsflasken og sæt det på en plan overflade.
- c) Hæld lidt mere end den mængde oral opløsning, der skal bruges til din ordinerede individuelle dosis, i doseringsbægeret (se **figur L**).
- d) Tryk stemplet på den orale sprøjte helt ned for at sikre, at der ikke er luft i den orale sprøjte, når du måler dosis (se **figur M**).

Hvis du giver den orale opløsning til små børn, skal barnet sidde ned og holdes på plads for at undgå risikoen for, at den orale opløsning løber ned i den forkerte hals, eller barnet bliver kvalt.

- e) Placer spidsen af den orale sprøjte i doseringsbægeret med den orale opløsning. Fyld den orale sprøjte ved at trække stemplet tilbage, indtil det når den markering på den orale sprøjte, der svarer til din ordinerede individuelle dosis (se **figur N**). **Trin 5e** skal muligvis gentages afhængigt af din individuelle dosis.



Figur L

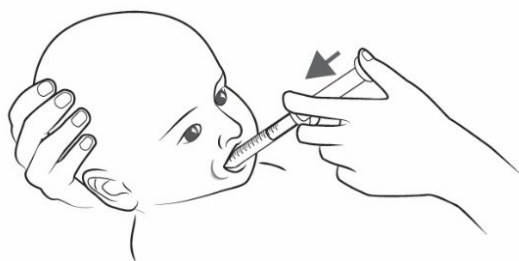


Figur M



Figur N

- f) Placer spidsen af den orale sprøjte i munden, og ret spidsen mod indersiden af en af kinderne (se **figur O**).
- g) Tryk langsomt stemplet helt ned, indtil den orale sprøjte er tom (se **figur O**).



Figur O

- h) Hvis din ordinerede dosis er mere end 10 ml, skal du gentage **trin 5d** til **5g**, indtil du har taget eller givet den fulde individuelle dosis.
- i) Hæld eventuel resterende oral opløsning fra doseringsbægeret tilbage i blandingsflasken.
- j) Når det er tid til den **anden eller tredje individuelle dosis**, skal du gentage **trin 5a til 5i** for hver enkelt dosis.
- k) Efter den **første eller anden individuelle dosis** skal du gå til **trin 6** for at få instruktioner om, hvordan du rengør dit udstyr og opbevarer KYGEVVI. Efter den **tredje individuelle dosis** skal du gå til **trin 7** for at få instruktioner om, hvordan du rengør dit udstyr og bortskaffer KYGEVVI.

Mellem individuelle doser

Ryd op/rengør efter den første og den anden individuelle dosis

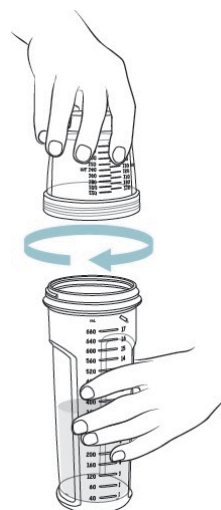
Trin 6.

Når du har taget den første eller anden individuelle dosis:

- Skyl doseringsbægeret med koldt vand efter hver brug (se **figur P**).
- Tør doseringsbægeret af med et rent, tørt håndklæde.
- Når doseringsbægeret er tørt, skrues det fast på blandingsflasken (se **figur Q**) og opbevares ved stuetemperatur eller i køleskabet, indtil det er tid til den næste individuelle dosis.
 - Hvis du har brugt en oral sprøjte, skal du rengøre den med koldt vand:
 - Skyl den orale sprøjte med koldt vand ved at fylde den orale sprøjte med vand og trykke det ud igen (se **figur R**). Fjern derefter stemplet fra cylinderen, og skyl stemplet og cylinderen (se **figur R**) under rindende vand fra hanen, indtil de er rene.
 - Lad den orale sprøjtes cylinder og stempel tørre i fri luft. Når den orale sprøjtes cylinder og stempel er tørre, sættes stemplet tilbage i cylinderen.
 - Doseringsbægeret eller den orale sprøjte **må ikke** vaskes i opvaskemaskinen.



Figur P



Figur Q



Figur R

Oprydning/rengøring sidst på dagen

Hæld ud og ryd op/gør rent efter den tredje individuelle dosis

Trin 7

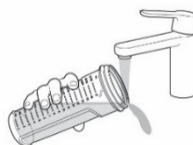
Når du har taget eller givet den tredje individuelle dosis, skal du hælde den resterende KYGEVVI oral opløsning ud i vasken.

Gem **ikke** KYGEVVI oral opløsning til en anden dag.

- Fjern pakningen fra doseringskoppen for at rengøre den grundigt (se **figur S**).
- Rengør blandingsflasken, doseringsbægeret og forseglingen i hånden med sæbe og varmt vand. Brug en børste til at fjerne eventuelle rester i blandingsflasken eller doseringsbægeret (se **figur T**).
- Tør blandingsflasken, doseringsbægeret og forseglingen med et rent håndklæde. Sæt den tørre forsegling tilbage i doseringsbægeret med den **tynde side af forseglingen** vendt mod rillen.
- Hvis du har brugt en oral sprøjte, skal du rengøre den med koldt vand:
 - Skyl den orale sprøjte med koldt vand ved at fylde den orale sprøjte med vand og trykke det ud igen (se **figur U**). Fjern derefter stemplet fra cylinderen, og skyl stemplet og cylinderen under rindende vand fra hanen, indtil de er rene (se **figur U**).
 - Lad den orale sprøjtes cylinder og stempel tørre i fri luft. Når den orale sprøjtes cylinder og stempel er tørre, sættes stemplet tilbage i cylinderen.
- Blandingsflasken, doseringsbægeret, forseglingen eller den orale sprøjte må **ikke** vaskes i opvaskemaskinen.
- Opbevar alt udstyr på et rent, tørt sted uden for børns rækkevidde til næste dags brug.



Figur S



Figur T



Figur U



Vedligeholdelse af doseringsbæger

Udskiftning af forseglingen, hvis den bliver væk eller bliver beskadiget

Udskiftning af doseringsbægerets forsegling

Hvis du forlægger doseringsbægerets forsegling, eller hvis du opdager lækage, når blandingsflasken og doseringsbægeret er tæt lukket, skal du udskifte forseglingen med en af de to reserveforseglinger, der følger med udstyret til administration. Følg disse trin for at udskifte forseglingen:

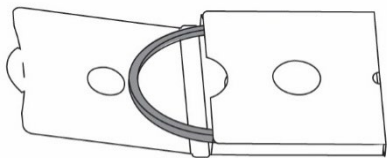
- Fjern forseglingen i doseringskoppen (se **figur V**). Spring dette trin over, hvis du har forlagt forseglingen.
- Vask doseringsbægerets rille med varmt vand (se **figur W**).
- Tag en ny forsegling fra kassen med ekstra forseglinger (se **figur X**).
- Sæt forseglingen ind i doseringsbægerets rille med den **tynde side af forseglingen** vendt mod rillen (se **figur Y**).



Figur V



Figur W



Figur X



Figur Y

Kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til denne brugsanvisning.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.