

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KYGEVVI 2 g/2 g κόνις για πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 2 g δοξεκιτίνης και 2 g δοξοριβοτιμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα.  
Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KYGEVVI ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών με γενετικά επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια κινάσης της θυμιδίνης 2 (TK2d), με ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων τα 12 έτη ή και νωρίτερα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το KYGEVVI προορίζεται για χρήση σύμφωνα με τις οδηγίες και υπό την επίβλεψη ειδικευμένων επαγγελματιών υγείας, με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με μιτοχονδριακές διαταραχές.

#### Δοσολογία

Η δοσολογία του KYGEVVI βασίζεται στο βάρος του ασθενούς. Θα πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση του βάρους από τον συνταγογράφο ιατρό.

Το KYGEVVI τιτλοποιείται και δοσολογείται με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς, έως μέγιστη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 400 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνης και 400 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης.

Το KYGEVVI θα πρέπει να χορηγείται καθημερινά, σε 3 ίσες δόσεις μαζί με τροφή.

#### **Πίνακας 1: Συνιστώμενο δοσολογικό χρονοδιάγραμμα KYGEVVI<sup>1</sup>:**

Αρχική δοσολογία	130 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνη και 130 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνη
Ημέρα 14 Ενδιάμεση δόση	260 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνη και 260 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνη
Ημέρα 28 Δοσολογία συντήρησης	400 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνη και 400 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνη

<sup>1</sup>Για τους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να εφαρμόζεται βραδύτερη τιτλοποίηση (τουλάχιστον 4 εβδομάδες μεταξύ κάθε αύξησης της δόσης).

Στους Πίνακες 2, 3, 4 και 5 αναγράφεται ο κατάλληλος αριθμός φακελίσκων κόνεως KYGEVVI με τον απαιτούμενο όγκο αραιώσης σύμφωνα με το σωματικό βάρος, για τα συνιστώμενα επίπεδα δόσης.

#### *Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσης*

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό. Ωστόσο, εάν μεσολαβούν έως και 2 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, η δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Δεν θα πρέπει να ληφθεί διπλή ή επιπλέον δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Εάν ο ασθενής φτύσει κάποια δόση ή υπάρχει αμφιβολία για το αν λήφθηκε ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου, δεν θα πρέπει να ληφθεί νέα δόση. Ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές αξιολογήσεις φαρμακοκινητικής στους ηλικιωμένους. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, βάσει των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της δοξεκίτινης και της δοξοριβοτιμίνης σε ασθενείς με TK2d και νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR]  $\geq 60$  και  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες συστάσεις αναφορικά με τη δοσολογία σε ασθενείς με μέτρια (eGFR  $\geq 30$  και  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή σοβαρή (eGFR  $\geq 15$  και  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Λόγω της πιθανότητας υψηλής έκθεσης σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2), θα πρέπει να χρησιμοποιείται βραδύτερη τιτλοποίηση (τουλάχιστον 4 εβδομάδες μεταξύ κάθε αύξησης δόσης), ώστε να επιτραπεί η αξιολόγηση της ανεκτικότητας της δόσης και να μετριάστούν οι πιθανοί κίνδυνοι ασφάλειας που σχετίζονται με αυτήν την υψηλή έκθεση στο KYGEVVI.

##### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση της δοξεκίτινης και της δοξοριβοτιμίνης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βάσει των κριτηρίων του National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δοθούν συστάσεις προσαρμογής της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### Τρόπος χορήγησης

Το KYGEVVI προορίζεται για χρήση από στόματος.

Το ανασυσταθέν πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή 3 φορές την ημέρα σε ίσες δόσεις, με χρονική απόσταση περίπου 6 ωρών  $\pm$  2 ωρών μεταξύ των δόσεων.

**Πίνακας 2: Συνιστώμενη αρχική δόση 130 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνης και 130 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης σε μορφή πόσιμου διαλύματος, προετοιμασία και χορήγηση βάσει σωματικού βάρους**

Σωματικό βάρος (kg)	Παρασκευή ημερήσιου πόσιμου διαλύματος		Όγκος μεμονωμένης δόσης (ml) (χορηγείται 3 φορές την ημέρα)
	Αριθμός φακελίσκων για ανασύσταση <sup>β</sup>	Όγκος νερού (ml) <sup>α</sup>	
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
55,0 - 61,9	50		
62,0 - 72,9	55 <sup>γ</sup>		
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

<sup>α</sup>Όγκος νερού για την ανασύσταση της κόνεως για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.  
<sup>β</sup>Ο αριθμός υποδεικνύει τον αριθμό των φακελίσκων που χρειάζονται για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.  
<sup>γ</sup>Ο όγκος κάθε μεμονωμένης δόσης, πολλαπλασιασμένος επί τρία, ενδέχεται να μην αντιστοιχεί στον ενδεδειγμένο συνολικό ημερήσιο όγκο νερού που αναφέρεται, αυτό δεν αποτελεί σφάλμα. Ο τελικός όγκος του ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος αυξάνεται μετά την προσθήκη της κόνεως του συνταγογραφούμενου αριθμού φακελίσκων στον όγκο του νερού.

**Πίνακας 3: Συνιστώμενη ενδιάμεση δόση Ημέρας 14 260 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνης και 260 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης σε μορφή πόσιμου διαλύματος, προετοιμασία και χορήγηση βάσει σωματικού βάρους**

Σωματικό βάρος (kg)	Παρασκευή ημερήσιου πόσιμου διαλύματος		Όγκος μεμονωμένης δόσης (ml) (χορηγείται 3 φορές την ημέρα)
	Αριθμός φακελίσκων για ανασύσταση <sup>β</sup>	Όγκος νερού (ml) <sup>α</sup>	
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 <sup>γ</sup>
35,0 - 37,9	5	200	65
38,0 - 41,9			70 <sup>γ</sup>
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 <sup>γ</sup>
85,0 - 92,9	11	440	155 <sup>γ</sup>
93,0 - 109,9	13	520	175 <sup>γ</sup>
110,0 - 120,0	15	600	200

<sup>α</sup>Όγκος νερού για την ανασύσταση της κόνεως για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.

<sup>β</sup>Ο αριθμός υποδεικνύει τον αριθμό των φακελίσκων που χρειάζονται για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.

<sup>γ</sup>Ο όγκος κάθε μεμονωμένης δόσης, πολλαπλασιασμένος επί τρία, ενδέχεται να μην αντιστοιχεί στον ενδεδειγμένο συνολικό ημερήσιο όγκο νερού που αναφέρεται, αυτό δεν είναι σφάλμα. Ο τελικός όγκος του ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος αυξάνεται μετά την προσθήκη της κόνεως του συνταγογραφούμενου αριθμού φακελίσκων στον όγκο του νερού.

**Πίνακας 4: Συνιστώμενη δόση συντήρησης Ημέρας 28 400 mg/kg/ημέρα δοξεκιτίνης και 400 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης σε μορφή πόσιμου διαλύματος, προετοιμασία και χορήγηση βάσει σωματικού βάρους**

Σωματικό βάρος (kg)	Παρασκευή ημερήσιου πόσιμου διαλύματος		Όγκος μεμονωμένης δόσης (ml) (χορηγείται 3 φορές την ημέρα)
	Αριθμός φακελίσκων για ανασύσταση <sup>β</sup>	Όγκος νερού (ml) <sup>α</sup>	
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 <sup>γ</sup>
21,0 - 24,9	5	200	60
25,0 - 27,9			70 <sup>γ</sup>
28,0 - 31,9	6	240	80
32,0 - 34,9	7	280	90
35,0 - 37,9	8	320	100 <sup>γ</sup>
38,0 - 41,9			110 <sup>γ</sup>
42,0 - 47,9	9	360	120
48,0 - 54,9	10	400	140 <sup>γ</sup>
55,0 - 61,9	12	480	160
62,0 - 72,9	13	520	180 <sup>γ</sup>
73,0 - 85,0	15	600	210 <sup>γ</sup>

<sup>α</sup>Όγκος νερού για την ανασύσταση της κόνεως για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.

<sup>β</sup>Ο αριθμός υποδεικνύει τον αριθμό των φακελίσκων που χρειάζονται για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.

<sup>γ</sup>Ο όγκος κάθε μεμονωμένης δόσης, πολλαπλασιασμένος επί τρία, ενδέχεται να μην αντιστοιχεί στον ενδεδειγμένο συνολικό ημερήσιο όγκο νερού που αναφέρεται, αυτό δεν είναι σφάλμα. Ο τελικός όγκος του ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος αυξάνεται μετά την προσθήκη της κόνεως του συνταγογραφούμενου αριθμού φακελίσκων στον όγκο του νερού.

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία με ασθενείς με βάρος > 85 kg. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει βάρος > 85,0 kg, ο συνολικός ημερήσιος όγκος θα υπερβεί τα 640 ml και η μεμονωμένη δόση πόσιμου διαλύματος θα πρέπει να παρασκευάζεται τρεις φορές ημερησίως αντί για την παρασκευή του διαλύματος μία φορά την ημέρα.

Όταν ο όγκος της μεμονωμένης δόσης υπερβαίνει τα 225 ml, θα πρέπει να διαιρείται σε δύο ξεχωριστά μέρη που θα λαμβάνονται το ένα αμέσως μετά το άλλο. Το δοσιμετρικό κύπελλο του κιτ συσκευής χορήγησης πρέπει να χρησιμοποιείται για την ακριβή μέτρηση και χορήγηση του κάθε μέρους.

**Πίνακας 5: Συνιστώμενη δόση συντήρησης Ημέρας 28 - Προετοιμασία και χορήγηση του πόσιμου διαλύματος KYGEVVI για ασθενείς με σωματικό βάρος > 85,0 kg**

Σωματικό βάρος (kg)	Αριθμός φακελίσκων για ανασύσταση <sup>β</sup>	Όγκος νερού (ml) <sup>α</sup>	Όγκος μεμονωμένης δόσης (ml) (χορηγείται 3 φορές την ημέρα)
<b>85,1 - 92,9</b>	6	240	230
<b>93,0 - 99,9</b>			250 <sup>γ</sup>
<b>100,0 - 109,9</b>	7	280	270
<b>110,0 - 120,0</b>	8	320	300

<sup>α</sup>Όγκος νερού για ανασύσταση της κόνεως για την παρασκευή ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.  
<sup>β</sup>Ο αριθμός υποδεικνύει τον αριθμό των φακελίσκων που χρειάζονται για την παρασκευή ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.  
<sup>γ</sup>Ο όγκος κάθε μεμονωμένης δόσης ενδέχεται να μην αντιστοιχεί στον ενδεδειγμένο συνολικό όγκο νερού που αναφέρεται, αυτό δεν αποτελεί σφάλμα. Ο τελικός όγκος του ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος αυξάνεται μετά την προσθήκη της κόνεως του συνταγογραφούμενου αριθμού φακελίσκων στον όγκο του νερού.

Εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να καταπιεί, η συνταγογραφούμενη δόση του KYGEVVI μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης. Ακολουθήστε τις οδηγίες του σωλήνα σίτισης για τη χορήγηση του φαρμάκου.

- Προετοιμάστε το πόσιμο διάλυμα χρησιμοποιώντας το συνιστώμενο κιτ συσκευής χορήγησης.
- Διαλύστε τον συνταγογραφούμενο αριθμό φακελίσκων κόνεως σε νερό σε θερμοκρασία δωματίου.
  - Χρησιμοποιήστε 40 ml νερού ανά φακελίσκο.
  - Μην αναμειγνύετε με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, υγρά, κόνεις ή τρόφιμα.
- Παρασκευάζετε απόθεμα μίας ημέρας πόσιμου διαλύματος κάθε πρωί. Για συνολικό ημερήσιο όγκο που υπερβαίνει τα 640 ml για ασθενείς με βάρος > 85,0 kg, το διάλυμα θα πρέπει να παρασκευάζεται για κάθε μεμονωμένη δόση ξεχωριστά.
  - Ρίξτε πρώτα τη συνταγογραφούμενη ποσότητα νερού στη φιάλη ανάμιξης. Στη συνέχεια, προσθέστε την κόνι από τους φακελίσκους.
  - Κλείστε τη φιάλη ανάμιξης με το δοσιμετρικό κύπελλο και ανακινήστε την αναποδογυρίζοντάς την και επαναφέροντάς την τουλάχιστον 20 φορές για να αναμειχθεί.
  - Μετά τη χορήγηση, φυλάξτε τη φιάλη ανάμιξης σε θερμοκρασία δωματίου ή στο ψυγείο.
- Πριν από κάθε χορήγηση, αναποδογυρίστε αργά τη φιάλη ανάμιξης και επαναφέρετέ την στην αρχική της θέση τουλάχιστον 3 φορές.

Τυχόν διάλυμα που απομένει μετά τη λήψη της τρίτης δόσης της ημέρας πρέπει να απορριφθεί. Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ηπατική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια έχουν παρατηρηθεί ως κλινική εκδήλωση της TK2d. Σε κλινικές μελέτες έχουν εμφανιστεί αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή/και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] σε ασθενείς με TK2d μετά από θεραπεία με KYGEVVI. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών θα πρέπει να ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και οι μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με KYGEVVI και σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές διαχείρισης του ασθενούς.

Η διάρροια αποτελεί ένα σύμπτωμα που σχετίζεται με την TK2d, καθώς και μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια του KYGEVVI (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάρροια μπορεί να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης αντιδιαρροϊκής αγωγής. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της διάρροιας, η δόση του KYGEVVI θα πρέπει είτε να μειωθεί είτε να διακοπεί προσωρινά, έως ότου η διάρροια βελτιωθεί ή επανέλθει στο επίπεδο της αρχικής αξιολόγησης και, στη συνέχεια, να συνεχιστεί σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.2) σε ένα ανεκτό επίπεδο δόσης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo* σε ενήλικους ή παιδιατρικούς ασθενείς. Ορισμένα κυτταροτοξικά και αντιικά φάρμακα (π.χ. σενταζουριδίνη, σισπλατίνη, τιπιρακίλη, μπριβουδίνη, σταβουδίνη, ριμπαβαρίνη, φλουνταραμπίνη) ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη δοξεκίτινη και τη δοξοριβοτιμίνη επηρεάζοντας τα ένζυμα που μεταβολίζουν τη δοξεκίτινη και τη δοξοριβοτιμίνη ή τους μεταφορείς νουκλεοσιδίων. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις δεν έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με TK2d που έλαβαν θεραπεία με δοξεκίτινη και δοξοριβοτιμίνη. Η κλινική τους σημασία παραμένει άγνωστη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δοξεκίτινης και της δοξοριβοτιμίνης σε εγκύους. Τα ενδογενή νουκλεοσιδία της πυριμιδίνης μεταφέρονται μέσω του πλακούντα από ειδικούς μεταφορείς νουκλεοσιδίων του πλακούντα για να καλύψουν τις ανάγκες του εμβρύου σε νουκλεοσιδία.

Οι μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση του KYGEVVI κατά τον οικογενειακό προγραμματισμό ή κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να εξεταστεί εφόσον το κλινικό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δοξεκίτινη και η δοξοριβοτιμίνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά ενδογενή νουκλεοσιδία και νουκλεοτίδια της πυριμιδίνης απαντώνται φυσικά στο ανθρώπινο γάλα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογνά στις δόσεις θεραπείας με KYGEVVI. Το KYGEVVI μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Η επίδραση της δοξεκίτινης και της δοξοριβοτιμίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα όσον αφορά στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δοξεκίτινη και η δοξοριβοτιμίνη δεν έχουν καμία ή έχουν ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες (MT-1621-101 και TK0102) σε 50 ασθενείς που εκτέθηκαν στο KYGEVVI για διάμεση διάρκεια 78,2 μηνών (ελάχ. 4, μέγ. 157), με διάμεση δόση συντήρησης 387,2 mg/kg/ημέρα δοξεκίτινης και 387,2 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης (ελάχ. 170, μέγ. 400).

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (86%), έμετος (28%), κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου του άλγους άνω κοιλιακής χώρας) (26%).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) από κλινικές μελέτες έχουν ταξινομηθεί κατά Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και Προτιμώμενο όρο και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Ο χαμηλός επιπολασμός της TK2d και το μικρό μέγεθος της βάσης δεδομένων για την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων δεν επιτρέπουν τον εντοπισμό ανεπιθύμητων ενεργειών που ταξινομούνται ως σπάνιες ή πολύ σπάνιες.

**Πίνακας 6: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια, Έμετος, Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου άλγους άνω κοιλιακής χώρας)

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Γαστρεντερικές διαταραχές*

Γαστρεντερικές διαταραχές όπως διάρροια, έμετος και κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου του άλγους άνω κοιλιακής χώρας) είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με δοξεκίνη και δοξοριβοτιμίνη. Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας, 37 από τους 50 συμμετέχοντες (74%) εμφάνισαν διάρροια πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας ( $< 3$  μήνες). Η πλειονότητα των περιστατικών διάρροιας ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και γενικά αυτοπεριορίζονταν ή βελτιώνονταν με προσωρινή μείωση της δόσης. Από τα 133 επεισόδια διάρροιας, το 12% (16/133) απαιτήσε μείωση της δόσης, με διάμεση διάρκεια 80 ημερών (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Κανένας από τους 50 συμμετέχοντες δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω γαστρεντερικών ενοχλήσεων, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας.

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία.

Σε κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί δόσεις των 130 mg/kg/ημέρα δοξεκίνης και 130 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης που τιτλοποιήθηκαν έως τη δόση συντήρησης των 400 mg/kg/ημέρα δοξεκίνης και 400 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης με ενδιάμεση δόση 260 mg/kg/ημέρα δοξεκίνης και 260 mg/kg/ημέρα δοξοριβοτιμίνης σε 3 ίσες ημερήσιες δόσεις, χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα προϊόντα για την πεπτική οδό και τον μεταβολισμό, διάφορα προϊόντα για την πεπτική οδό και τον μεταβολισμό, κωδικός ATC: A16AX29

#### Μηχανισμός δράσης

Ο κύριος μηχανισμός δράσης της δοξεκιτίνης και της δοξοριβοτιμίνης είναι η ενσωμάτωση των νουκλεοσιδίων δεοξυκυτιδίνη (dC) και δεοξυθυμιδίνη (dT) στο μιτοχονδριακό δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) των σκελετικών μυών, με σκοπό την αποκατάσταση του αριθμού αντιγράφων του μιτοχονδριακού DNA και τη βελτίωση της λειτουργίας του σκελετικού μυός σε ασθενείς με TK2d. Η δοξεκιτίνη και η δοξοριβοτιμίνη πιθανώς αξιοποιούν την υπολειμματική δραστηριότητα της TK2, καθώς και τις οδούς κυτταροπλασματικής φωσφορυλίωσης, όπως η κινάση θυμιδίνης 1 και η κινάση της δεοξυκυτιδίνης, για να αυξήσουν τα πρόδρομα μόρια του μιτοχονδριακού DNA τριφωσφορική δεοξυκυτιδίνη και τριφωσφορική δεοξυθυμιδίνη στα μιτοχόνδρια.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες φαρμακοδυναμικές μελέτες με τη δοξεκιτίνη και τη δοξοριβοτιμίνη. Οι επιδράσεις της δοξεκιτίνης και της δοξοριβοτιμίνης στην ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς δεν έχουν προσδιοριστεί σε επίσημη κλινική δοκιμή, καθώς η δοξεκιτίνη και η δοξοριβοτιμίνη είναι χημικά ταυτόσημες με ενδογενή νουκλεοσίδια που απαντώνται ευρέως στον οργανισμό.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από δύο κλινικές μελέτες (MT-1621-101 και TK0102), προκειμένου να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δοξεκιτίνης και δοξοριβοτιμίνης σε ασθενείς με γενετικά επιβεβαιωμένη TK2d.

Η μελέτη MT-1621-101, μια αναδρομική ανασκόπηση ιατρικών φακέλων, συνέλεξε δεδομένα από 38 θεραπευόμενους παιδιατρικούς και ενήλικες συμμετέχοντες με TK2d που είχαν λάβει θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια πυριμιδίνης. Η TK0102 είναι μία ανοικτής επισήμανσης, κλινική μελέτη μονού σκέλους σε συμμετέχοντες με TK2d που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ίδια πυριμιδίνης. Συνολικά 47 συμμετέχοντες εντάχθηκαν στη TK0102, 35 από τους οποίους συμμετείχαν και στην MT-1621-101. Μετά την ένταξη στη μελέτη TK0102, οι συμμετέχοντες στη μελέτη έλαβαν θεραπεία με (ή άλλαξαν σε) δοξεκιτίνη και δοξοριβοτιμίνη.

Συνολικά, οι μελέτες MT-1621-101 και TK0102 περιλαμβάνουν 39 συμμετέχοντες με ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων TK2d  $\leq 12$  έτη. Ένα σύνολο 26 ασθενών (67%) ήταν άνδρες: η διάμεση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων TK2d ήταν 1,89 έτη (Q1, Q3 = 1,2, 2,7) και η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 91,4 μήνες (Q1, Q3 = 80,2, 117,8, υπό θεραπεία >5 έτη).

Αναπτυξιακά κινητικά ορόσημα, υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας και υποστήριξη σίτισης συγκρίθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία.

#### *Κινητικά ορόσημα*

Η απώλεια και η επανάκτηση των αναπτυξιακών κινητικών ορόσημων πριν και μετά τη θεραπεία για την υποομάδα πληθυσμού που έλαβε θεραπεία στις μελέτες MT-1621-101 + TK0102 με ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων TK2d  $\leq 12$  ετών συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Αναπτυξιακά κινητικά ορόσημα που χάθηκαν και ανακτήθηκαν, ηλικία έναρξης συμπτωμάτων TK2d ≤ 12 έτη, MT-1621-101 + TK0102 αξιολογήσιμος πληθυσμός**

	ΑΠΩΛΕΣΘΕΝΤΑ		ΑΝΑΚΤΗΘΕΝΤΑ	
	Πριν από την έναρξη της θεραπείας <sup>(α)</sup>	Μετά την έναρξη της θεραπείας <sup>(β)</sup>	Πριν από την έναρξη της θεραπείας <sup>(γ)</sup>	Μετά την έναρξη της θεραπείας <sup>(δ)</sup>
≥ 1 ικανότητες ορόσημου	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
<b>Ικανότητα αναπτυξιακού κινητικού ορόσημου</b>				
<b>Να κρατά το κεφάλι όρθιο, χωρίς βοήθεια</b>	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
<b>Να κάθεται με όρθια ράχη, χωρίς βοήθεια</b>	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
<b>Να στέκεται, με βοήθεια</b>	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
χωρίς βοήθεια	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
<b>Να περπατά, με βοήθεια</b>	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
χωρίς βοήθεια	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
<b>Να ανεβαίνει σκάλες, με βοήθεια</b>	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
χωρίς βοήθεια	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
<b>Να τρέχει</b>	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

<sup>(α)</sup> Για τη σύνοψη πριν από τη θεραπεία, ο παρονομαστής αντιπροσωπεύει τον αριθμό των συμμετεχόντων που κατέκτησαν αρχικά ένα αναπτυξιακό κινητικό ορόσημο κατά την περίοδο πριν από τη θεραπεία.

<sup>(β)</sup> Για τη σύνοψη μετά τη θεραπεία, ο παρονομαστής αντιπροσωπεύει τον αριθμό των συμμετεχόντων που κατέκτησαν αρχικά ένα αναπτυξιακό κινητικό ορόσημο πριν από τη θεραπεία και δεν το απώλεσαν πριν από τη θεραπεία ή κατέκτησαν ένα αναπτυξιακό κινητικό ορόσημο μετά τη θεραπεία.

<sup>(γ)</sup> Ο παρονομαστής αντιπροσωπεύει τον αριθμό των συμμετεχόντων που κατέκτησαν αρχικά ένα αναπτυξιακό κινητικό ορόσημο και το απώλεσαν κατά την περίοδο πριν από τη θεραπεία.

<sup>(δ)</sup> Ο παρονομαστής αντιπροσωπεύει τον αριθμό των συμμετεχόντων που απώλεσαν ένα αναπτυξιακό κινητικό ορόσημο πριν από τη θεραπεία και δεν το ανέκτησαν πριν από τη θεραπεία ή απώλεσαν ένα αναπτυξιακό ορόσημο μετά τη θεραπεία.

#### Υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας και σίτισης

Στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία στις μελέτες MT-1621-101 + TK0102 με ηλικία έναρξης συμπτωμάτων TK2d ≤ 12 έτη, πριν από την έναρξη της θεραπείας, 18/39 (46%) συμμετέχοντες ξεκίνησαν υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και κανένας συμμετέχων δεν διέκοψε την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας. Μετά την έναρξη της θεραπείας, 5/21 (24%) συμμετέχοντες σε αυτή την υποομάδα ξεκίνησαν υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ 5/23 (22%) διέκοψαν την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας.

Αναφορικά με την υποστήριξη σίτισης πριν από την έναρξη της θεραπείας, 12/39 (31%) των συμμετεχόντων είχαν σωλήνα σίτισης. Μετά την έναρξη της θεραπείας, 4/28 (14,3%) συμμετέχοντες άρχισαν υποστήριξη της σίτισης, με 2 από αυτούς τους συμμετέχοντες να διακόπτουν στη συνέχεια την υποστήριξη της σίτισης μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Εξαιρετικές περιπτώσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιπτώσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης έχουν μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, σε συμμετέχοντες με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε παιδιατρικούς και ενήλικους συμμετέχοντες με TK2d. Η φαρμακοκινητική της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης χαρακτηρίστηκε από μέτρια έως υψηλή μεταβλητότητα εντός και μεταξύ των ατόμων.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή, αλλά αναμένεται να είναι χαμηλή (< 10%). Μετά την από στόματος χορήγηση δοξεκιδίνης και δοξοριβοτιμίνης, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) των dC και dT επιτυγχάνονται εντός περίπου 1,5 ωρών ( $T_{max}$ ) σε κατάσταση νηστείας. Οι συστηματικές εκθέσεις ( $C_{max}$  και  $AUC_{0-t}$  προσαρμοσμένες στη βασική αξιολόγηση) μετά από αυξανόμενες εφάπαξ από στόματος δόσεις δοξεκιδίνης και δοξοριβοτιμίνης (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg και 266,6 mg/kg) σε υγιείς εθελοντές αυξάνονται με λιγότερο από αναλογικό τρόπο για το dC (γεωμετρικές μέσες τιμές [%geoCV]  $AUC_{0-t}$  13,49 [94,1], 23,23 [66,7] και 30,79 [76,5] ng\*hr/ml, αντίστοιχα) και με τρόπο ανώτερο από ανάλογο της δόσης για την dT (γεωμετρικές μέσες τιμές [%geoCV]  $AUC_{0-t}$  12,56 [124,9], 31,71 [126,6] και 91,15 [94,1] ng\*hr/ml, αντίστοιχα).

Η χορήγηση 266,6 mg/kg δοξεκιδίνης και δοξοριβοτιμίνης με ένα γεύμα υψηλών θερμίδων, πλούσιο σε λιπαρά αύξησε τις προσαρμοσμένες στην αρχική αξιολόγηση τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_{0-t}$  κατά 79% και 137%, αντίστοιχα, για την dC πλάσματος και κατά 27% και 74%, αντίστοιχα, για την dT πλάσματος σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, επιβεβαιώνοντας τη σημαντική επίδραση της τροφής. Το γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες τείνει να παρατείνει την  $T_{max}$  της dC και της dT σε διάμεσες τιμές 2,02 h για την dC και 4,00 h για την dT, αντίστοιχα.

Το KYGEVVI θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φαγητό για να διασφαλίζεται υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης και για να ελαχιστοποιηθεί η μεταβλητότητα της ΦΚ λόγω ασυνεπούς δοσολογίας σε καταστάσεις σίτισης και νηστείας.

### Κατανομή

Η δέσμευση της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σχετικά ασθενής (δέσμευση μικρότερη από 10%).

### Βιομετασχηματισμός

Η δεοξυκυτιδίνη και η dT διασπώνται (καταβολίζονται) κατά κύριο λόγο από τη δεαμινάση της κυτιδίνης και τη φωσφορυλάση της θυμιδίνης, αντίστοιχα, στις νουκλεοβάσεις και στην ομάδα της 1-φωσφορικής 2-δεοξυ- $\alpha$ -D-ριβόζης. Τα ενδιάμεσα προϊόντα του καταβολισμού της δεοξυκυτιδίνης είναι η δεοξουριδίνη, η ουρακίλη και η διυδροουρακίλη με τελικά προϊόντα τη  $\beta$ -αλανίνη, την αμμωνία και το CO<sub>2</sub>. Η θυμίνη, η πυριμιδινική νουκλεοβάση της δεοξυθυμιδίνης, καταβολίζεται στη συνέχεια σε διυδροθυμίνη και τελικά σε  $\gamma$ -αμινο-ισοβουτυρικό οξύ και CO<sub>2</sub>. Η δοξεκιδίνη και η δοξοριβοτιμίνη δεν αποτελούν υποστρώματα γνωστών ενζύμων CYP.

### Αποβολή

Δεν έχει προσδιοριστεί η ισορροπία μάζας των dC και dT μετά την από στόματος χορήγηση της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης. Ο ηπατικός και εξωηπατικός μεταβολισμός θεωρείται ότι αποτελεί την κύρια οδό για την κάθαρση των dC και dT σε συγκεντρώσεις πλάσματος σχετικές με το προτεινόμενο εύρος δόσεων της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης.

Η απέκκριση της αμετάβλητης dC και dT στα ούρα είναι υπερβολικά χαμηλή (< 1% της δόσης) σε υγιείς εθελοντές μετά από εφάπαξ χορήγηση της δοξεκιδίνης και της δοξοριβοτιμίνης από στόματος. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα από στόματος, η νεφρική

αποβολή θα μπορούσε να είναι πιο έντονη. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης dC και dT είναι πιθανώς μια ήσπων οδός στο προτεινόμενο εύρος δόσεων.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, η ηλικία (εύρος: 0,8 έως 81 έτη), το φύλο και η φυλή δεν αποτέλεσαν σημαντικές παραμέτρους συνδιακύμανσης της μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής της δοξεκίτινης και της δοξοριβοτιμίνης. Η ηλικία ήταν σημαντική συμμεταβλητή των εκτιμώμενων αρχικών συγκεντρώσεων dT στο πλάσμα. Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης με βάση την ηλικία, το φύλο ή τη φυλή.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ειδική κλινική μελέτη, η νεφρική δυσλειτουργία συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των συστηματικών εκθέσεων ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ) των dC και dT μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση 266,6 mg/kg δοξεκίτινης και δοξοριβοτιμίνης (133,3 mg/kg δοξεκίτινης και 133,3 mg/kg δοξοριβοτιμίνης) σε ενηλίκους εθελοντές χωρίς TK2d με μέτριας (eGFR μεταξύ  $\geq 30$  και  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή βαριάς μορφής (eGFR  $\geq 15$  και  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους αντιστοιχισμένους υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συστηματικές εκθέσεις σε dC και dT χαρακτηρίζονταν από υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Η τιμή  $AUC_{0-t}$  (γεωμετρικός μέσος όρος) της προσαρμοσμένης στην αρχική αξιολόγηση dC πλάσματος ήταν 122% (56,4 έναντι 25,4 ng\*hr/ml) και 66% (52,8 έναντι 31,8 ng\*hr/ml) υψηλότερη στους συμμετέχοντες με μέτριας και βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου υγιών συμμετεχόντων στη μελέτη. Η τιμή  $AUC_{0-t}$  (γεωμετρικός μέσος όρος) της προσαρμοσμένης στην αρχική αξιολόγηση dT πλάσματος ήταν 447% (23,7 έναντι 4,34 ng\*hr/ml) και 148% (31,5 έναντι 12,7 ng\*hr/ml) υψηλότερη στους συμμετέχοντες με μέτριας και βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς συμμετέχοντες. Η αποβολή με τα ούρα αμετάβλητης dC και dT ήταν χαμηλή (< 1% της δόσης) σε όλες τις ομάδες. Ωστόσο, η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να είναι χαμηλή και, συνεπώς, η επίδραση της νεφρικής λειτουργίας ενδέχεται να υποεκτιμηθεί, με βάση αποκλειστικά τα δεδομένα απέκκρισης στα ούρα.

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν έχει διενεργηθεί ειδική μελέτη για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της δοξεκίτινης και της δοξοριβοτιμίνης σε έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στους παιδιατρικούς συμμετέχοντες με TK2d στο κλινικό πρόγραμμα χορηγήθηκαν δοξεκίτινη και δοξοριβοτιμίνη με το ίδιο δοσολογικό σχήμα (με βάση το σωματικό βάρος), όπως και στους ενήλικες. Συστηματικές διαφορές στην έκθεση σε dC και dT δεν ήταν εμφανείς μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων συμμετεχόντων, όταν λαμβάνεται υπόψη η μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων και ο περιορισμένος αριθμός συμμετεχόντων. Δεν μπορεί να αποκλειστεί επίδραση των διαδικασιών ωρίμανσης στις μεταβολικές οδούς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη και τοξικότητας σε νεαρά άτομα.

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση διατεταμένης αορτής, στενού πνευμονικού κορμού, παραμόρφωσης των οστών του στέρνου, ατελώς οστεοποιημένου στέρνου και ατελώς οστεοποιημένων αυχενικών κέντρων στους απογόνους κουνελιών. Ωστόσο, αυτές οι δυσμορφίες και οι σκελετικές παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις που υπερέβαιναν κατά πολύ τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση και εμφανίστηκαν μόνο σε έμβρυα που γεννήθηκαν από μητέρες με μητρική τοξικότητα. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους. Ως εκ τούτου, οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι έχουν μικρή σημασία για την κλινική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, υγρά, κόνεις ή τρόφιμα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

#### Μετά την ανασύσταση

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 16 ωρών, το πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φακελίσκος από πλαστικοποιημένο φύλλο αλουμινίου από PET/Alu/πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας.

Μέγεθος συσκευασίας των 30 φακελίσκων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Παρασκευή

- Παρασκευάζετε το πόσιμο διάλυμα δοξεκιτίνης και δοξοριβοτιμίνης σε θερμοκρασία δωματίου.
- Χρησιμοποιείτε τη φιάλη ανάμιξης και το κύπελλο (το «δοσιμετρικό σύστημα») που παρέχονται στο κιτ χορήγησης.
- Διαλύστε τον συνταγογραφούμενο αριθμό φακελίσκων κόνεως με νερό σε θερμοκρασία δωματίου.
  - Κάθε φακελίσκος περιέχει 2 g δοξεκιτίνης και 2 g δοξοριβοτιμίνης.
  - Χρησιμοποιήστε 40 ml νερού ανά φακελίσκο.
- Παρασκευάζετε απόθεμα μίας ημέρας πόσιμου διαλύματος κάθε πρωί. Για συνολικό ημερήσιο όγκο που υπερβαίνει τα 640 ml για ασθενείς με βάρος > 85,0 kg, το διάλυμα θα πρέπει να παρασκευάζεται για κάθε μεμονωμένη δόση ξεχωριστά.
  - Ρίξτε πρώτα τη προβλεπόμενη ποσότητα νερού στη φιάλη ανάμιξης. Στη συνέχεια, προσθέστε την κόνι από τους φακελίσκους.
  - Κλείστε τη φιάλη ανάμιξης με το δοσιμετρικό κύπελλο και ανακινήστε την αναποδογυρίζοντάς την και επαναφέροντάς την τουλάχιστον 20 φορές για ανάμειξη.
- Αφού παρασκευαστεί, το πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να καταναλωθεί εντός 16 ωρών.

- Πριν από κάθε χορήγηση, ανακινήστε απαλά τη φιάλη ανάμιξης τουλάχιστον 3 φορές αναποδογυρίζοντάς και επαναφέροντάς την.
- Απορρίψτε τυχόν διάλυμα που απομένει μετά τη λήψη της τρίτης δόσης της ημέρας.

#### Σωλήνες σίτισης

Το ανασυσταμένο πόσιμο διάλυμα KYGEVVI είναι συμβατό με τους πιο διαδεδομένους σωλήνες σίτισης (πολυουρεθάνης, πολυβινυλοχλωριδίου, σιλικόνης) μεγέθους 4 French και άνω, με μέγιστο μήκος 125 cm. Για την έκπλυση του σωλήνα, αρκεί ένα μόνο βήμα έκπλυσης με όγκο νερού ισοδύναμο με τον όγκο πλήρωσης του σωλήνα. Ακολουθήστε τις οδηγίες του σωλήνα σίτισης για τη χορήγηση του φαρμάκου.

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι οπαλίζον και άχρωμο και μπορεί να έχει κάποιο υπόλειμμα κόνεως στον πυθμένα ή στην κορυφή.

Βλ. Οδηγίες χρήσης που παρέχονται στο τέλος του Φύλλου οδηγιών χρήσης.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/25/2013/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

HH/MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί μέχρι {CHMP συμφωνημένη προθεσμία}.

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): TK0109: για την περιγραφή της ασφάλειας και των κλινικών εκβάσεων της θεραπείας με δοξεκίνη και δοξοριβοτιμίνη σε ασθενείς με ανεπάρκεια της κινάσης θυμιδίνης 2 (TK2d) με έναρξη των συμπτωμάτων σε ηλικία 12 ετών ή νεώτερα.	Σε ετήσια βάση (με ετήσια επαναξιολόγηση)
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Kygenvi στη θεραπεία ασθενών με ανεπάρκεια της κινάσης της θυμιδίνης 2 (TK2d), ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις σχετικά με οποιαδήποτε νέα πληροφορία που αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Kygenvi.	Σε ετήσια βάση (με ετήσια επαναξιολόγηση)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΚΥΓΕΝΒΙ 2 g/2 g κόνις για πόσιμο διάλυμα  
δοξεκιτίνη/δοξοριβοτιμίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 2 g δοξεκιτίνης και 2 g δοξοριβοτιμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πόσιμο διάλυμα  
30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για από στόματος χρήση μετά την ανασύσταση.

Πιέστε μέσα και σηκώστε για άνοιγμα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Ανασυσταθέν πόσιμο διάλυμα: Χρήση εντός 16 ωρών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Ανασυσταθέν πόσιμο διάλυμα: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/25/2013/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

kygevvi 2 g/2 g

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ΚΥΓΕΝΒΙ 2 g/2 g κόνις για πόσιμο διάλυμα  
δοξεκιτίνη/δοξοριβοτιμίνη  
Από στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **KYGEVVI 2 g/2 g κόνις για πόσιμο διάλυμα** δοξεκιτίνη/δοξοριβοτιμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το KYGEVVI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το KYGEVVI
3. Πώς να πάρετε το KYGEVVI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KYGEVVI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το KYGEVVI και ποια είναι η χρήση του**

Το KYGEVVI περιέχει τις δραστικές ουσίες δοξεκιτίνη και δοξοριβοτιμίνη. Το KYGEVVI είναι γνωστό ως θεραπεία νουκλεοσιδίων.

Το KYGEVVI χρησιμοποιείται σε παιδιά και ενήλικες με ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων τα 12 έτη ή νωρίτερα για τη θεραπεία της ανεπάρκειας της κινάσης θυμιδίνης 2 (TK2d), μιας σπάνιας μορφής κληρονομικού συνδρόμου εξάντλησης και διαγραφής μιτοχονδριακού DNA.

Τα μιτοχόνδρια είναι μέρη του κυττάρου που παράγουν την ενέργεια του κυττάρου και φέρουν το δικό τους γενετικό υλικό, το οποίο ονομάζεται μιτοχονδριακό DNA. Η TK2d προκαλείται από μεταλλάξεις (αλλαγές) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται TK2, το οποίο παρέχει οδηγίες για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης γνωστής ως κινάση της θυμιδίνης 2. Αυτή η πρωτεΐνη βοηθάει στη σωστή λειτουργία των μιτοχονδρίων. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TK2 έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή μιας ελαττωματικής πρωτεΐνης. Ως αποτέλεσμα, τα μιτοχόνδρια δεν μπορούν να δημιουργήσουν επαρκή αντίγραφα του δικού τους DNA, οδηγώντας σε σταδιακή απώλεια ενέργειας στους ασθενείς με TK2d. Η TK2d προσβάλλει κυρίως τους μύες προκαλώντας αδυναμία, ειδικότερα στους μύες που χρησιμοποιούνται για την κίνηση, την αναπνοή και την κατάποση.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το KYGEVVI**

##### **Μην πάρετε το KYGEVVI**

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το KYGEVVI εάν:

- Έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα, διότι μπορεί να παρουσιαστούν αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με KYGEVVI. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το ήπαρ σας τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το KYGEVVI.
- Έχετε διάρροια, καθώς ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση σας.

### **Άλλα φάρμακα και KYGEVVI**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα ικανά να σκοτώνουν κύτταρα, όπως τα καρκινικά κύτταρα και αντιβιοτικά φάρμακα (π.χ. σενταζουριδίνη, σισπλατίνη, τιπρακίλη, μπριβουδίνη, σταβουδίνη, ριμπαβαρίνη, φλουνταραμπίνη)

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οι επιδράσεις του KYGEVVI στην κύηση δεν είναι γνωστές, γι' αυτό μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, εκτός εάν το συστήσει ειδικά ο γιατρός σας.

Εάν σκοπεύετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο περνάει στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, αν και δεν αναμένονται επιπτώσεις στο βρέφος.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο δεν έχει καμία ή σχεδόν καμία επίδραση στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

## **3. Πώς να πάρετε το KYGEVVI**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να εποπτεύεται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση των μιτοχονδριακών διαταραχών.

### **Δοσολογία του KYGEVVI**

- Η δόση του KYGEVVI βασίζεται στο βάρος σας. Ο γιατρός σας θα σας πει τον αριθμό των φακελίσκων και τον όγκο του νερού που πρέπει να χρησιμοποιήσετε για την παρασκευή της ημερήσιας δόσης σας.
- Η ημερήσια συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 130 mg δοξεκτινής και 130 mg δοξοριβοτιμίνης για κάθε kg σωματικού βάρους ανά ημέρα.
- Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας ανάλογα με το πόσο καλά την ανέχεστε.
- Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τον αριθμό των φακελίσκων για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης, με βάση τις αλλαγές στο βάρος σας.
- Να παίρνετε πάντα αυτό το φάρμακο μαζί με φαγητό.

### **Παρασκευή του KYGEVVI**

- Χρησιμοποιείτε το συνιστώμενο δοσιμετρικό σύστημα (φιάλη ανάμιξης και κύπελλο) για την παρασκευή του ανασυσταθέντος πόσιμου διαλύματος.
- Το KYGEVVI πρέπει να παρασκευάζεται μόνο με νερό σε θερμοκρασία δωματίου (μεταξύ 15°C και 25°C).

- Μην αναμειγνύετε τη σκόνη KYGEVVI με άλλα φάρμακα, υγρά, σκόνες ή τροφές.
- Πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά και να ακολουθήσετε τις συνημμένες «Οδηγίες χρήσης (IFU)» σχετικά με τον τρόπο παρασκευής και λήψης του KYGEVVI.

### Λήψη του KYGEVVI

- Από στόματος 3 φορές την ημέρα σε ίσες δόσεις σε διάστημα περίπου 6 ωρών ± 2 ωρών μεταξύ τους.
- Θα πρέπει να παίρνετε το KYGEVVI μαζί με φαγητό.
- Εάν παραλείψετε κάποια δόση ή εάν δεν είστε σίγουροι ότι πήρατε όλο το φάρμακο, μην πάρετε άλλη δόση. Περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.
- Εάν είναι απαραίτητο, αυτό το φάρμακο μπορεί να δοθεί μέσω ενός σωλήνα σίτισης με ή μετά από σίτιση (βλ. παράγραφο «Χρήση σωλήνα σίτισης»).

### Χρήση σωλήνα σίτισης

- Το πόσιμο διάλυμα KYGEVVI είναι συμβατό με τους περισσότερους κοινώς διαθέσιμους σωλήνες σίτισης (πολυουρεθάνης, πολυβινυλοχλωριδίου, σιλικόνης) από 4 French και άνω με μέγιστο μήκος 125 cm.
- Φροντίστε το KYGEVVI να δίνεται μαζί με σίτιση ή μετά τη σίτιση.
- Εάν παίρνετε ή χορηγείτε το KYGEVVI μέσω σωλήνα σίτισης, φροντίστε να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή. Για περισσότερες πληροφορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση KYGEVVI από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι πήρατε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση KYGEVVI από τη συνταγογραφούμενη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, το συντομότερο δυνατό.

### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το KYGEVVI

Εάν παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν μεσολαβούν έως 2 ώρες μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση, παραλείψτε τη δόση που χάσατε. Θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή ή επιπλέον δόση για να αναπληρωθεί μια δόση που παραλείφθηκε.

### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το KYGEVVI

Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν σταματήσετε το KYGEVVI. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να θέλει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Διάρροια
- Εμετός (ναυτία)
- Πόνος στην κοιλιά

### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το KYGEVVI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στον φακελίσκο και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### Ανασυσταθέν διάλυμα

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 16 ωρών.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το KYGEVVI

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δοξεκιτίνη και η δοξοριβοτιμίνη. Ένας φακελίσκος περιέχει 2 g δοξεκιτίνης και 2 g δοξοριβοτιμίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου (E551), στεατικό μαγνήσιο (E470b).

### Εμφάνιση του KYGEVVI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το KYGEVVI είναι λευκή έως υπόλευκη σκόνη για πόσιμο διάλυμα, που διατίθεται σε φακελίσκο. Κάθε κουτί περιέχει 30 φακελίσκους.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

## Οδηγίες χρήσης

### Πίνακας περιεχομένων

- **Οδηγίες χρήσης**
  - Σημαντικές πληροφορίες
- **Πριν ξεκινήσετε**
  - Αναλώσιμα για την παρασκευή και τη λήψη ή τη χορήγηση του KYGEVVI
- **Σημαντικές πληροφορίες**
  - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν από την παρασκευή και τη λήψη ή τη χορήγηση του KYGEVVI
- **Παρασκευή του αποθέματος μίας ημέρας KYGEVVI**
  - Ετοιμάστε τα αναλώσιμα
  - Μετρήστε το νερό και προσθέστε φακελίσκους κόνεως
  - Αναμειξτε και ελέγξτε το φάρμακο
- **Μέθοδοι δοσιμετρίας**
  - Πώς να μετρήσετε τη μεμονωμένη δόση σας
- **Μεμονωμένες δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 50 ml**
  - Μετρήστε και πάρτε ή χορηγήστε τη μεμονωμένη δόση
- **Μεμονωμένες δόσεις μικρότερες των 50 ml**
  - Μετρήστε και πάρτε ή χορηγήστε τη μεμονωμένη δόση
- **Μεταξύ μεμονωμένων δόσεων**
  - Καθαρισμός μετά την πρώτη και τη δεύτερη μεμονωμένη δόση
- **Καθαρισμός στο τέλος της ημέρας**
  - Αδειάστε και καθαρίστε μετά την τρίτη μεμονωμένη δόση
- **Συντήρηση δοσιμετρικού κυπέλλου**
  - Αντικατάσταση του στεγανοποιητικού σε περίπτωση που δεν έχει τοποθετηθεί σωστά ή έχει υποστεί ζημιά
- **Στοιχεία επικοινωνίας**
  - Επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας

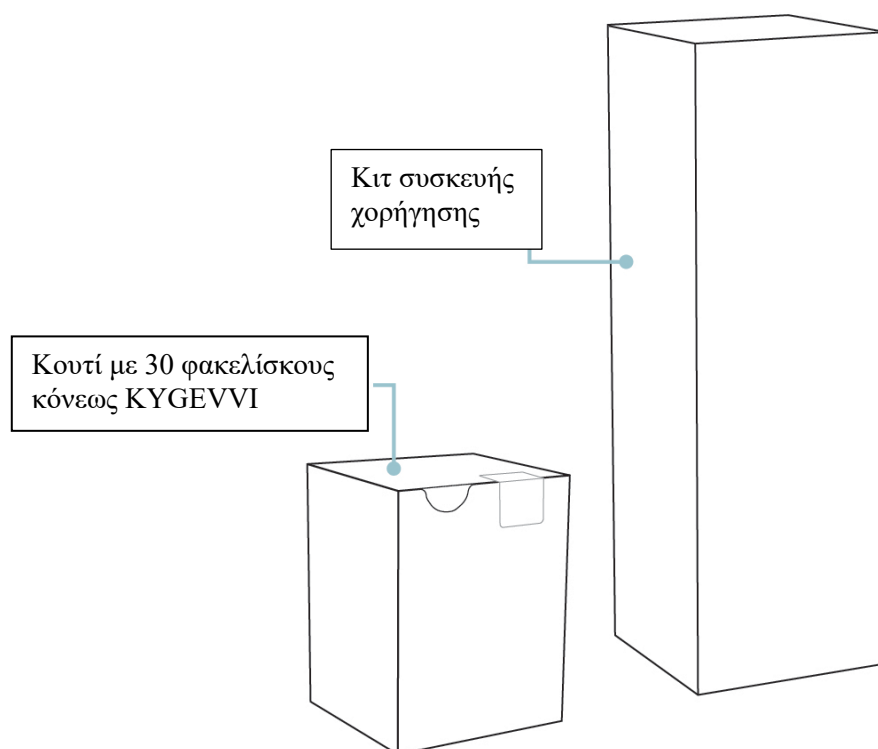
## Οδηγίες χρήσης

### Σημαντικές πληροφορίες

Αυτές οι οδηγίες χρήσης περιέχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο παρασκευής και λήψης «ή χορήγησης» του αποθέματος μίας ημέρας KYGEVVI.

Διαβάστε αυτές τις οδηγίες χρήσης πριν πάρετε ή χορηγήσετε το KYGEVVI και κάθε φορά που κάνετε αναπλήρωση. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτές οι πληροφορίες δεν υποκαθιστούν τη συζήτηση με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με την ιατρική πάθηση ή τη θεραπεία σας.

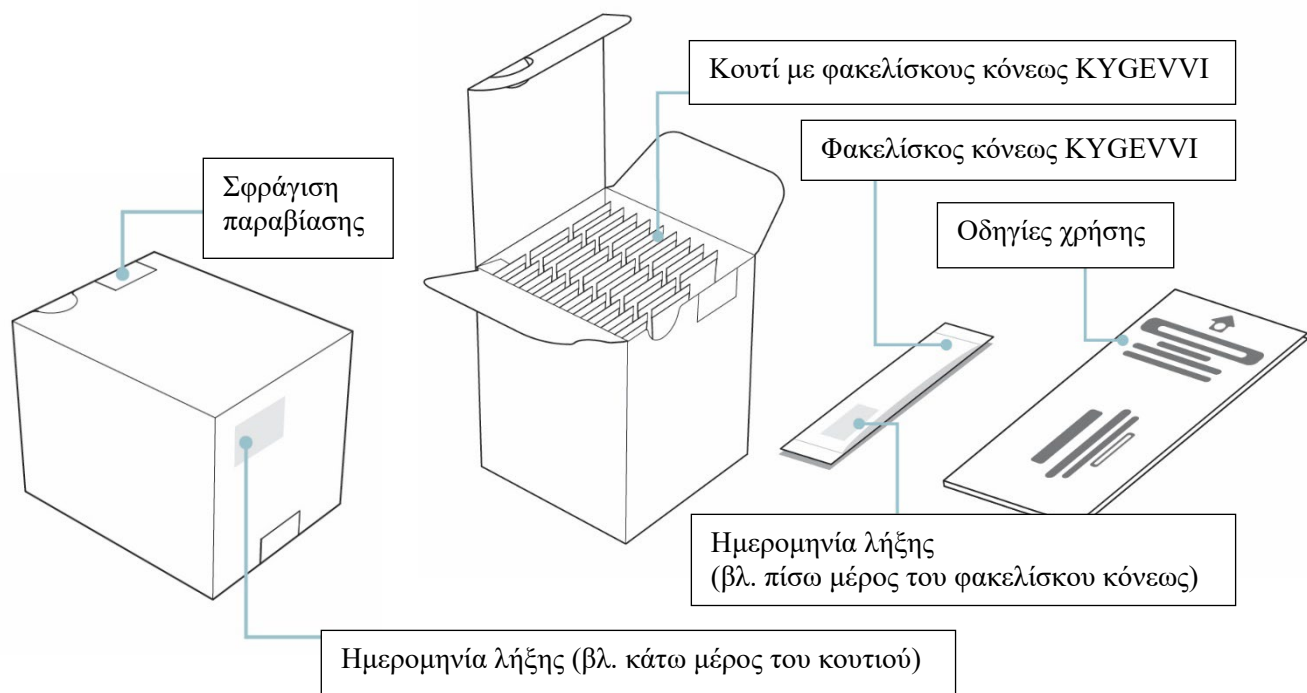
Την πρώτη φορά που θα σας συνταγογραφηθεί το KYGEVVI, θα σας δοθεί το(τα) κουτί(α) με 30 φακελίσκους κόνεως KYGEVVI και το κιτ χορήγησης (βλ. **Εικόνα Α**).



**Εικόνα Α**

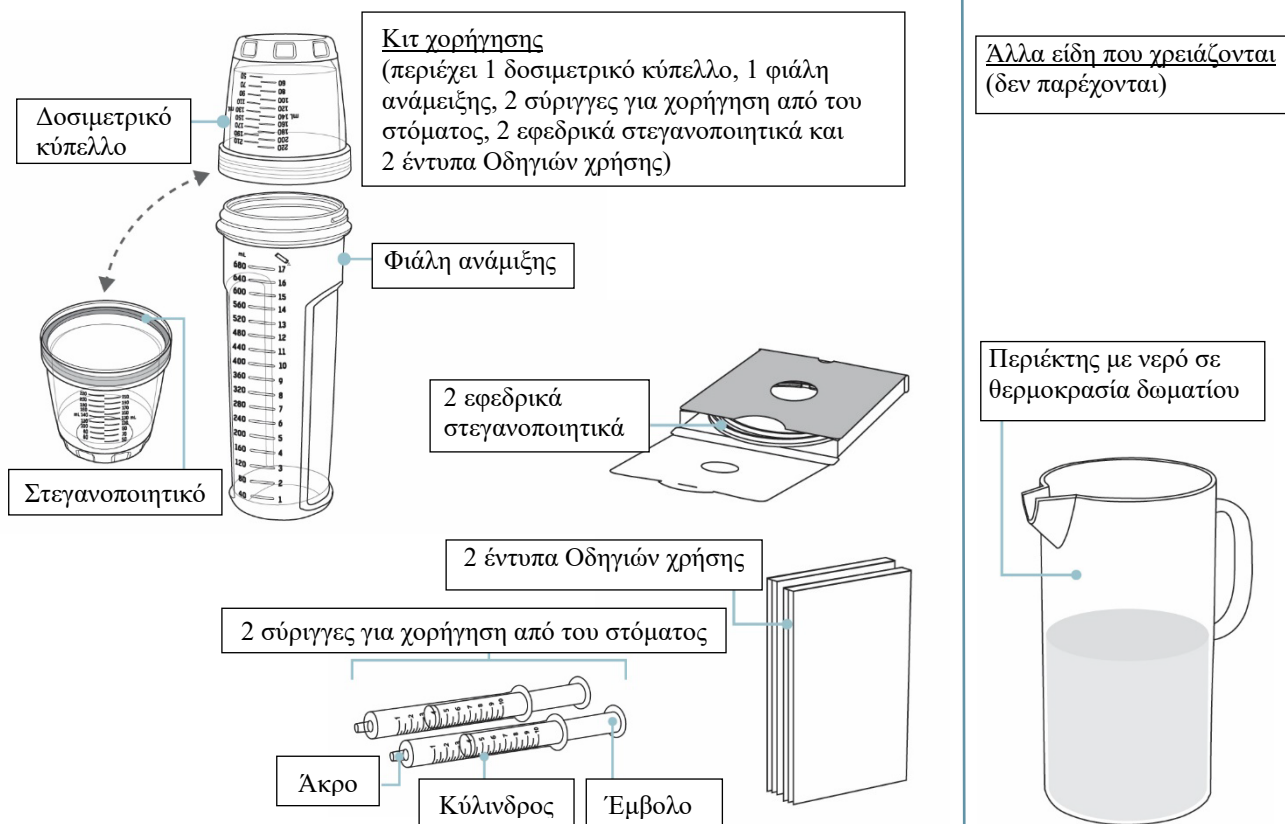
## Πριν ξεκινήσετε

Αναλώσιμα για την παρασκευή και τη λήψη ή τη χορήγηση του KYGEVVI  
Κουτί με 30 φακελίσκους κόνεως KYGEVVI



Πριν ξεκινήσετε

Αναλώσιμα για την παρασκευή και τη λήψη ή τη χορήγηση του KYGEVVI

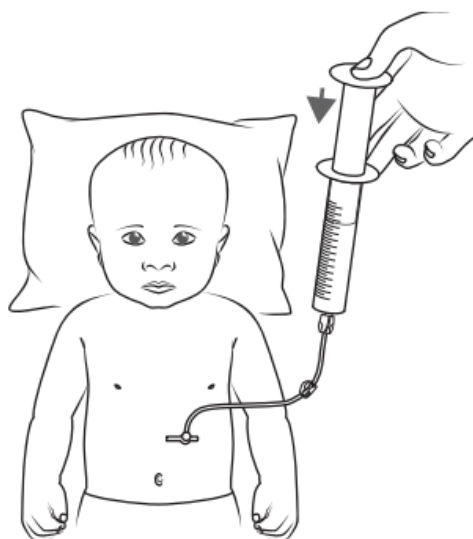


## Σημαντικές πληροφορίες

### Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν από την παρασκευή και τη λήψη ή τη χορήγηση του KYGEVVI

- Πρέπει να παρασκευάζετε **απόθεμα μίας ημέρας** πόσιμου διαλύματος KYGEVVI που θα λαμβάνεται σε **3 ίσες δόσεις** κατά τη διάρκεια της ημέρας (με διάστημα περίπου **6 ωρών** μεταξύ τους).
- Εάν εσείς ή ο ασθενής που φροντίζετε έχει βάρος μεγαλύτερο από 85,0 kg, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει ότι πρέπει να παρασκευάζετε τις 3 ημερήσιες δόσεις ξεχωριστά. Σε αυτή την περίπτωση, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας για τα λεπτομερή βήματα παρασκευής.
- Το KYGEVVI πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται αποκλειστικά από ενήλικες.
- Χρησιμοποιείτε μόνο το δοσιμετρικό κύπελλο, τη φιάλη ανάμιξης και τις σύριγγες για χορήγηση από στόματος που παρέχονται με το κιτ χορήγησης.
- Κάθε κιτ χορήγησης περιλαμβάνει δύο σύριγγες για χορήγηση από στόματος. Φυλάξτε τη δεύτερη σύριγγα για χορήγηση από στόματος ως εφεδρική.
- Ξεπλύνετε και στεγνώστε τη φιάλη ανάμιξης και το δοσιμετρικό κύπελλο πριν από την πρώτη χρήση. **Μη** χρησιμοποιείτε το δοσιμετρικό κύπελλο, τη φιάλη ανάμιξης ή τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος εάν φαίνονται βρώμικα ή φθαρμένα.
- Κάθε κιτ χορήγησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 6 μήνες. Όταν χρειαστεί αντικατάσταση, επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.
- Επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας για αντικατάσταση εάν η φιάλη ανάμιξης, το δοσιμετρικό κύπελλο ή η σύριγγα για χορήγηση από στόματος έχουν υποστεί ζημιά ή εάν οι σημάτσες λείπουν ή δεν είναι πλέον ευανάγνωστες.
- **Μη** χρησιμοποιείτε τους φακελίσκους κόνεως εάν η σφράγιση παραβίασης στο κουτί έχει σπάσει.
- Αναμιγνύετε τη σκόνη KYGEVVI μόνο με νερό σε θερμοκρασία δωματίου. **Μην** αναμιγνύετε τη σκόνη KYGEVVI με κρύο ή ζεστό νερό, σκόνης γάλακτος ή οποιαδήποτε άλλα υγρά ή τροφές. Μπορεί να σας περισσέψει πόσιμο διάλυμα KYGEVVI μετά τη λήψη των 3 μεμονωμένων δόσεών σας. Να απορρίπτετε το πόσιμο διάλυμα KYGEVVI που ενδεχομένως περισσεύει στο τέλος κάθε ημέρας.
- Εάν χυθεί σκόνη από έναν φακελίσκο πριν από τη χρήση, **μη** χρησιμοποιήσετε τον φακελίσκο. Πετάξτε το και χρησιμοποιήστε νέο φακελίσκο κόνεως KYGEVVI.

Το πόσιμο διάλυμα KYGEVVI είναι συμβατό με τους περισσότερους σωλήνες σίτισης. Ακολουθήστε τα βήματα που περιγράφονται σε αυτό το φυλλάδιο οδηγιών για να προετοιμάσετε το απόθεμα μίας ημέρας KYGEVVI και στη συνέχεια ακολουθήστε τις οδηγίες για τον σωλήνα σίτισης για να χορηγήσετε το KYGEVVI χρησιμοποιώντας σωλήνα σίτισης.



## Παρασκευή του αποθέματος KYGEVVI για μία ημέρα

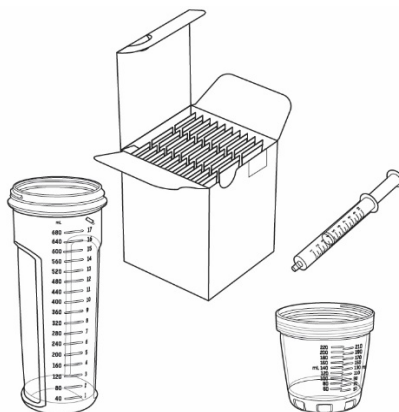
### Ετοιμάστε τα αναλώσιμα

#### Βήμα 1

- α) Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- β) Τοποθετήστε τη φιάλη ανάμιξης, το δοσιμετρικό κύπελλο και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος (εάν χρειάζεστε τέτοια για να μετρήσετε τη μεμονωμένη δόση) σε μια καθαρή, καλά φωτιζόμενη επίπεδη επιφάνεια εργασίας. Εάν το δοσιμετρικό κύπελλο είναι προσαρτημένο στη φιάλη ανάμιξης, ξεβιδώστε το από τη φιάλη ανάμιξης και αφήστε το κάτω (βλ. **Εικόνα Β**).
- γ) Όταν ανοίγετε το κουτί του KYGEVVI για πρώτη φορά, σπάστε τη σφράγιση παραβίασης.
- δ) Αφαιρέστε από το κουτί τον συνταγογραφηθέντα αριθμό φακελίσκων κόνεως KYGEVVI που απαιτούνται για το απόθεμα μίας ημέρας KYGEVVI. Το απόθεμα μίας ημέρας KYGEVVI θα διαιρεθεί σε 3 μεμονωμένες δόσεις.
- ε) **Μην** ανοίξετε τους φακελίσκους κόνεως KYGEVVI έως το Βήμα 2.

**Σημείωση:** Η φιάλη ανάμιξης έχει σημάνσεις στο μπροστινό μέρος της, σε διαβαθμίσεις των 40 ml. Κάθε διαβάθμιση ισούται με έναν φακελίσκο φαρμάκου.

Το δοσιμετρικό κύπελλο έχει σημάνσεις στο μπροστινό και το πίσω μέρος του, σε διαβαθμίσεις των 10 ml, σε απόκλιση ώστε να παρέχουν μετρήσεις σε διαβαθμίσεις των 5 ml.



**Εικόνα Β**

## Παρασκευή του αποθέματος μίας ημέρας KYGEVVI

### Μετρήστε το νερό και προσθέστε φακελίσκους κόνεως

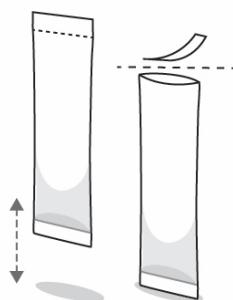
#### Βήμα 2

- α) Σε μια επίπεδη επιφάνεια, ρίξτε την προβλεπόμενη ποσότητα νερού σε θερμοκρασία δωματίου στη φιάλη ανάμιξης (βλ. **Εικόνα Γ**).
- **Μη** ρίχνετε το νερό μέσα στο δισομετρικό κύπελλο.
  - **Σημαντικό: Μη** προσθέτετε φακελίσκους κόνεως στη φιάλη ανάμιξης πριν από αυτό το βήμα.
- β) Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι η φιάλη ανάμιξης είναι γεμάτη με νερό μέχρι τη σήμανση που αντιστοιχεί στην ποσότητα που έχει συνταγογραφηθεί από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Η σήμανση θα πρέπει επίσης να αντιστοιχεί στον αριθμό των φακελίσκων που απαιτούνται για το απόθεμα μίας ημέρας που θέλετε να παρασκευάσετε (βλ. **Εικόνα Γ**).
- γ) Ελέγξτε ότι έχετε μετρήσει το σωστό αριθμό φακελίσκων κόνεως KYGEVVI για την παρασκευή αποθέματος μίας ημέρας, όπως αναγράφεται στη συνταγή σας.
- δ) Χτυπήστε τον φακελίσκο κόνεως σε μια σκληρή επιφάνεια για να κατακαθίσει η σκόνη στον πυθμένα του φακελίσκου, μακριά από τη διακεκομμένη γραμμή (βλ. **Εικόνα Δ**).
- ε) Διπλώστε προσεκτικά και σχίστε ή κόψτε κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής (βλ. **Εικόνα Ε**). Εάν χυθεί σκόνη, **μην** τη χρησιμοποιήσετε. Απορρίψτε τον φακελίσκο κόνεως και χρησιμοποιήστε ένα νέο φακελίσκο.
- στ) Αδειάστε ολόκληρο το περιεχόμενο του φακελίσκου κόνεως στη φιάλη ανάμιξης που περιέχει νερό. Προσέξτε να μην σας πέσει ο φακελίσκο κόνεως μέσα στη φιάλη ανάμιξης (βλ. **Εικόνα ΣΤ**).
- ζ) Ρίχνετε μόνο 1 φακελίσκο κόνεως στη φιάλη ανάμιξης κάθε φορά. Επαναλάβετε τα βήματα **Βήματα 2δ** έως **2στ**, για κάθε φακελίσκο κόνεως ωσότου ρίξετε τον προβλεπόμενο αριθμό φακελίσκων κόνεως για την παρασκευή αποθέματος για μία ημέρα.

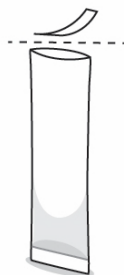


Εικόνα Γ

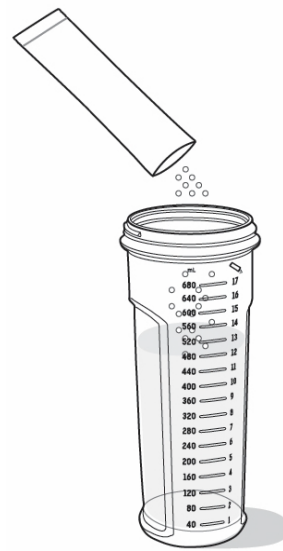
Ελέγξτε τη στάθμη του νερού στη φιάλη ανάμιξης



Εικόνα Δ



Εικόνα Ε



Εικόνα ΣΤ

## Παρασκευή του αποθέματος KYGEVVI για μία ημέρα

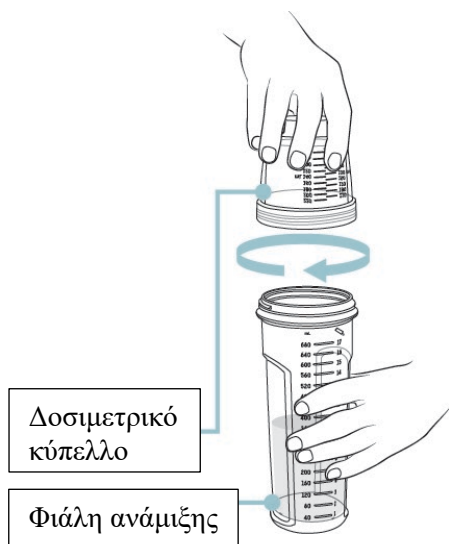
### Αναμείζετε και ελέγχετε το φάρμακο

#### Βήμα 3

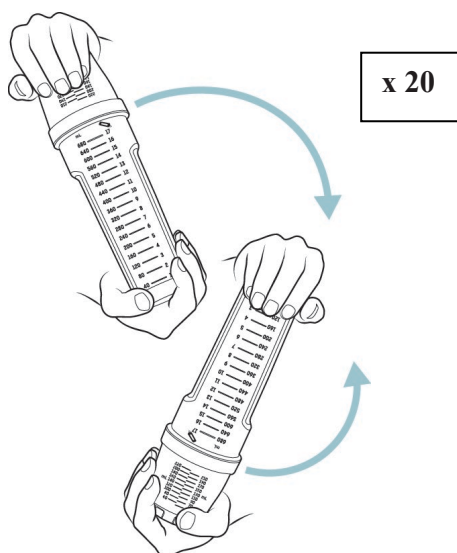
- α) Βιδώστε καλά το δοσιμετρικό κύπελλο πάνω στη φιάλη ανάμιξης (βλ. **Εικόνα Z**).
- β) Τοποθετήστε το ένα χέρι στο άκρο της φιάλης ανάμιξης και το άλλο χέρι στο άκρο του δοσιμετρικού κυπέλλου. Ανακινήστε τη φιάλη αναποδογυρίζοντάς την αργά και επαναφέροντάς την. **Επαναλάβετε τουλάχιστον 20 φορές** (βλ. **Εικόνα Η**).
- γ) Ελέγξτε το διάλυμα. Εάν δείτε σβώλους, συνεχίστε μέχρι να εξαφανιστούν (βλ. **Εικόνα Θ**).
- δ) Το διάλυμα θα είναι θολό και θα έχει κάποια υπολείμματα σκόνης στον πυθμένα ή στην κορυφή, αυτό είναι φυσιολογικό.

Έχετε τώρα παρασκευάσει το απόθεμα μίας ημέρας του πόσιμου διαλύματος KYGEVVI για **3 μεμονωμένες δόσεις** ή τη μεμονωμένη δόση σας, εάν ο γιατρός σας έχει πει να παρασκευάζετε τις μεμονωμένες δόσεις σας ξεχωριστά. Να παίρνετε το πόσιμο διάλυμα KYGEVVI μαζί με ένα σνακ ή ένα γεύμα.

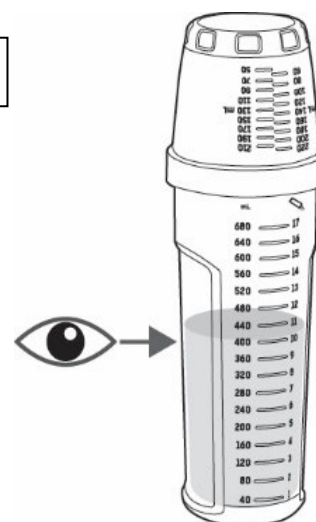
Εικόνα Z



Εικόνα Η





Εικόνα Θ



## Μέθοδοι δοσιμετρίας

### Πώς να μετρήσετε τη μεμονωμένη δόση σας

Υπάρχουν 2 διαφορετικές μέθοδοι λήψης ή χορήγησης του πόσιμου διαλύματος KYGEVVI ανάλογα με τη μεμονωμένη δόση. Χρησιμοποιήστε τον παρακάτω πίνακα για να προσδιορίσετε ποια βήματα πρέπει να ακολουθήσετε:

Δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 50 ml	Δόσεις μικρότερες των 50 ml (δοσιμετρικό κύπελλο που χρησιμοποιείται μόνο για την παρασκευή της δόσης)
<b>Παράδειγμα των 100 ml</b> 	<b>Παράδειγμα των 14 ml</b> 
Ακολουθήστε το <b>Βήμα 4</b>	Ακολουθήστε το <b>Βήμα 5</b>

## Μεμονωμένες δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 50 ml

### Μετρήστε και πάρτε ή χορηγήστε τη μεμονωμένη δόση

Θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε το δοσιμετρικό κύπελλο για να μετρήσετε και να πάρετε ή να χορηγήσετε τη μεμονωμένη δόση.

### Βήμα 4. Μεμονωμένες δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 50 ml

- α) Ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι το δοσιμετρικό κύπελλο έχει κλείσει στεγανά επάνω στη φιάλη ανάμιξης και ανακινήστε το ήδη παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα αναποδογυρίζοντας τη φιάλη ανάμιξης αργά και επαναφέροντάς την τουλάχιστον 3 φορές.
- β) Ξεβιδώστε το δοσιμετρικό κύπελλο από τη φιάλη ανάμιξης και τοποθετήστε το σε μια επίπεδη επιφάνεια.
- γ) Ρίξτε το πόσιμο διάλυμα KYGEVVI από τη φιάλη ανάμιξης στο δοσιμετρικό κύπελλο μέχρι να φτάσει στη σήμανση του δοσιμετρικού κυπέλλου που αντιστοιχεί στη συνταγογραφηθείσα μεμονωμένη δόση (βλ. **Εικόνα I**). **Σημείωση:** Η δόση σας μπορεί να είναι διαφορετική από τη δόση που φαίνεται στην Εικόνα I.
- δ) Πιείτε ή χορηγήστε ολόκληρο το πόσιμο διάλυμα από το δοσιμετρικό κύπελλο (βλ. **Εικόνα IA**).
- ε) Όταν έρθει η ώρα για τη **δεύτερη ή την τρίτη μεμονωμένη δόση**, επαναλάβετε τα **Βήματα 4α** έως **4δ** για κάθε μεμονωμένη δόση.
- στ) Μετά την **πρώτη ή τη δεύτερη μεμονωμένη δόση**, μεταβείτε στο **Βήμα 6** για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο καθαρισμού των αναλωσίμων σας και τη φύλαξη του πόσιμου διαλύματος KYGEVVI. Μετά την **τρίτη μεμονωμένη δόση**, μεταβείτε στο **Βήμα 7** για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο καθαρισμού των αναλωσίμων σας και την απόρριψη του πόσιμου διαλύματος KYGEVVI.



Εικόνα I



Εικόνα IA

## Μεμονωμένες δόσεις μικρότερες των 50 ml

### Μετρήστε και πάρτε ή χορηγήστε τη μεμονωμένη δόση Βήμα 5 – Μεμονωμένες δόσεις μικρότερες από 50 ml

Θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε το δοσιμετρικό κύπελλο και τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος για να μετρήσετε και να πάρετε ή να χορηγήσετε τη μεμονωμένη δόση.

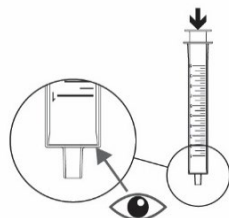
- α) Αναμείξτε το ήδη παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα αναποδιγυρίζοντας τη φιάλη ανάμιξης και επαναφέροντάς την τουλάχιστον 3 φορές.
- β) Ξεβιδώστε το δοσιμετρικό κύπελλο από τη φιάλη ανάμιξης και τοποθετήστε το σε μια επίπεδη επιφάνεια.
- γ) Ρίξτε λίγο μεγαλύτερη ποσότητα από την ποσότητα πόσιμου διαλύματος που χρειάζεται για τη συνταγογραφημένη μεμονωμένη δόση σας απευθείας στο δοσιμετρικό κύπελλο (βλ. **Εικόνα IB**).
- δ) Ωθήστε το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος προς τα κάτω έως το τέρμα, για να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχει αέρας στη σύριγγα για χορήγηση από στόματος κατά τη μέτρηση της δόσης (βλ. **Εικόνα ΙΓ**).

**Εάν χορηγείτε το πόσιμο διάλυμα σε μικρά παιδιά, πρέπει να είναι καθισμένα και να μείνουν στη θέση τους για να αποφύγετε τον κίνδυνο να περάσει το πόσιμο διάλυμα σε λάθος σωλήνα ή να πνιγούν.**

- ε) Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος στο δοσιμετρικό κύπελλο με το πόσιμο διάλυμα. Γεμίστε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος τραβώντας το έμβολο προς τα πίσω, μέχρι να φτάσει στη σήμανση της σύριγγας για χορήγηση από στόματος που αντιστοιχεί στη συνταγογραφηθείσα μεμονωμένη δόση σας (βλ. **Εικόνα ΙΔ**). Το **Βήμα 5ε** ενδέχεται να χρειαστεί να επαναληφθεί, ανάλογα με τη μεμονωμένη δόση σας.



**Εικόνα IB**



**Εικόνα ΙΓ**



**Εικόνα ΙΔ**

- στ) Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος στο στόμα και στρέψτε το άκρο προς το εσωτερικό ενός από τα δύο μάγουλα (βλ. **Εικόνα ΙΕ**).
- ζ) Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω έως το τέρμα, μέχρι να αδειάσει η σύριγγα για χορήγηση από στόματος (βλ. **Εικόνα ΙΕ**).



**Εικόνα ΙΕ**

- η) Εάν η συνταγογραφηθείσα δόση σας είναι μεγαλύτερη των 10 ml, επαναλάβετε τα **Βήματα 5δ** έως **5ζ** ωσότου πάρετε ή χορηγήσετε ολόκληρη τη μεμονωμένη δόση.
- θ) Ρίξτε το πόσιμο διάλυμα που τυχόν απομένει από το δοσιμετρικό κύπελλο στη φιάλη ανάμιξης.
- ι) Όταν έρθει η ώρα για τη **δεύτερη ή την τρίτη μεμονωμένη δόση**, επαναλάβετε τα **Βήματα 5α** έως **5θ** για κάθε μεμονωμένη δόση.
- ια) Μετά την **πρώτη ή τη δεύτερη μεμονωμένη δόση**, μεταβείτε στο **Βήμα 6** για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο καθαρισμού των αναλωσίμων σας και τη φύλαξη του KYGEVVI. Μετά την **τρίτη μεμονωμένη δόση**, μεταβείτε στο **Βήμα 7** για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο καθαρισμού των αναλωσίμων σας και την απόρριψη του KYGEVVI.

## Μεταξύ μεμονωμένων δόσεων Καθαρισμός μετά την πρώτη και τη δεύτερη μεμονωμένη δόση

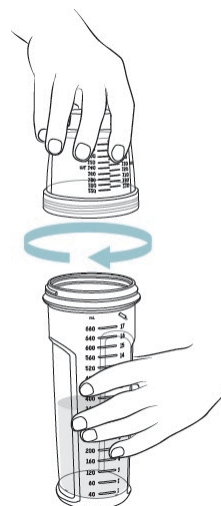
### Βήμα 6.

Αφού ολοκληρώσετε την πρώτη ή τη δεύτερη μεμονωμένη δόση:

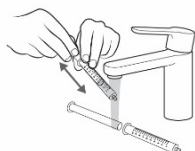
- Ξεπλύνετε το δοσιμετρικό κύπελλο με κρύο νερό μετά από κάθε χρήση (βλ. **Εικόνα ΙΣΤ**).
- Στεγνώστε το δοσιμετρικό κύπελλο με μια καθαρή, στεγνή πετσέτα.
- Αφού στεγνώσει το δοσιμετρικό κύπελλο, βιδώστε το δοσιμετρικό κύπελλο καλά στη φιάλη ανάμιξης (βλ. **Εικόνα ΙΖ**) και αποθηκεύστε το σε θερμοκρασία δωματίου ή στο ψυγείο μέχρι να έρθει η ώρα για την επόμενη μεμονωμένη δόση.
  - Εάν χρησιμοποιήσατε σύριγγα για χορήγηση από στόματος, καθαρίστε την με κρύο νερό:
    - Ξεπλύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος με κρύο νερό γεμίζοντάς την με νερό και πιέζοντας το προς τα έξω (βλ. **Εικόνα ΙΗ**). Στη συνέχεια, αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο και ξεπλύνετε το έμβολο και τον κύλινδρο (βλ. **Εικόνα ΙΗ**) κάτω από τρεχούμενο νερό βρύσης ωσότου καθαρίσουν.
    - Αφήστε τον κύλινδρο και το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος να στεγνώσουν στον αέρα. Αφού στεγνώσουν ο κύλινδρος και το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος, τοποθετήστε το έμβολο ξανά στον κύλινδρο.
  - **Μην** πλένετε το δοσιμετρικό κύπελλο ή τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος στο πλυντήριο πιάτων.



**Εικόνα ΙΣΤ**



**Εικόνα ΙΖ**



**Εικόνα ΙΗ**

## Καθαρισμός στο τέλος της ημέρας

Αδειάστε και καθαρίστε μετά την τρίτη μεμονωμένη δόση

### Βήμα 7

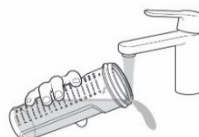
Αφού πάρετε ή χορηγήσετε την τρίτη μεμονωμένη δόση, απορρίψτε το υπόλοιπο πόσιμο διάλυμα KYGEVVI στο νεροχύτη.

Μη φυλάσσετε το πόσιμο διάλυμα KYGEVVI για άλλη ημέρα.

- Αφαιρέστε το στεγανοποιητικό από το δοσιμετρικό κύπελλο για να το καθαρίσετε σχολαστικά (βλ. **Εικόνα ΙΘ**).
- Καθαρίστε τη φιάλη ανάμιξης, το δοσιμετρικό κύπελλο και το στεγανοποιητικό με το χέρι, με σαπούνι και ζεστό νερό. Χρησιμοποιήστε μια βούρτσα για να απομακρύνετε τυχόν υπολείμματα που έχουν απομείνει στη φιάλη ανάμιξης ή στο δοσιμετρικό κύπελλο (βλ. **Εικόνα Κ**).
- Στεγνώστε τη φιάλη ανάμιξης, το δοσιμετρικό κύπελλο και το στεγανοποιητικό με μια καθαρή πετσέτα. Τοποθετήστε το στεγνό στεγανοποιητικό ξανά στο δοσιμετρικό κύπελλο, με τη **λεπτή πλευρά του στεγανοποιητικού** στραμμένη προς την εγκοπή.
- Εάν χρησιμοποιήσατε σύριγγα για χορήγηση από στόματος, καθαρίστε την με κρύο νερό:
  - Ξεπλύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος με κρύο νερό γεμίζοντάς την με νερό και πιέζοντας το προς τα έξω (βλ. **Εικόνα ΚΑ**). Στη συνέχεια, αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο και ξεπλύνετε το έμβολο και τον κύλινδρο κάτω από τρεχούμενο νερό βρύσης, ωσότου καθαρίσουν (βλ. **Εικόνα ΚΑ**).
  - Αφήστε τον κύλινδρο και το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος να στεγνώσουν στον αέρα. Αφού στεγνώσουν ο κύλινδρος και το έμβολο της σύριγγας για χορήγηση από στόματος, τοποθετήστε το έμβολο ξανά στον κύλινδρο.
- **Μην** πλένετε τη φιάλη ανάμιξης, το δοσιμετρικό κύπελλο, το στεγανοποιητικό ή τη σύριγγα για χορήγηση από στόματος στο πλυντήριο πιάτων.
- Φυλάξτε όλα τα αναλώσιμα σε καθαρό, στεγνό χώρο όπου δεν φτάνουν τα παιδιά, για χρήση την επόμενη ημέρα.



**Εικόνα ΙΘ**



**Εικόνα Κ**



**Εικόνα ΚΑ**



## Συντήρηση δοσιμετρικού κυπέλλου

### Αντικατάσταση του στεγανοποιητικού σε περίπτωση που έχει χαθεί ή έχει υποστεί ζημιά

#### Αλλαγή του στεγανοποιητικού του δοσιμετρικού κυπέλλου

Εάν χάσετε το στεγανοποιητικό του δοσιμετρικού κυπέλλου ή παρατηρήσετε διαρροή όταν η φιάλη ανάμιξης και το δοσιμετρικό κύπελλο κλείσουν ερμητικά, αλλάξτε το στεγανοποιητικό χρησιμοποιώντας ένα από τα δύο εφεδρικά στεγανοποιητικά που παρέχονται στο κιτ χορήγησης.

Ακολουθήστε τα παρακάτω βήματα για να αντικαταστήσετε το στεγανοποιητικό:

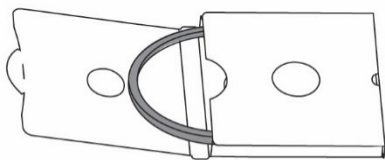
- Αφαιρέστε το στεγανοποιητικό στο δοσιμετρικό κύπελλο (βλ. **Εικόνα ΚΒ**). Παραλείψτε αυτό το βήμα εάν έχετε χάσει το στεγανοποιητικό.
- Πλύνετε την εγκοπή του δοσιμετρικού κυπέλλου με ζεστό νερό (βλ. **Εικόνα ΚΓ**).
- Πάρτε ένα νέο στεγανοποιητικό από το κουτί εφεδρικών στεγανοποιητικών (βλ. **Εικόνα ΚΔ**).
- Τοποθετήστε το στεγανοποιητικό στην εγκοπή του δοσιμετρικού κυπέλλου με τη **λεπτή πλευρά του στεγανοποιητικού** στραμμένη προς την εγκοπή (βλ. **Εικόνα ΚΕ**).



**Εικόνα ΚΒ**



**Εικόνα ΚΓ**



**Εικόνα ΚΔ**



**Εικόνα ΚΕ**

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτές τις Οδηγίες χρήσης, επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ  
ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιπτώσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιπτώσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.