

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KYGEVVI 2 g/2 g, poudre pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 2 g de doxécitine et 2 g de doxribtimine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

Poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

KYGEVVI est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques et adultes avec un déficit en thymidine kinase 2 (TK2d) confirmé génétiquement et dont l'âge d'apparition des symptômes est inférieur ou égal à 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

KYGEVVI doit être utilisé sous la direction et la supervision de professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de troubles mitochondriaux.

Posologie

La dose de KYGEVVI est établie en fonction du poids du patient ; une réévaluation du poids doit être effectuée par le médecin traitant.

KYGEVVI est titré et dosé en fonction de la tolérance individuelle du patient, allant jusqu'à une dose d'entretien maximale recommandée de 400 mg/kg/jour de doxécitine et 400 mg/kg/jour de doxribtimine.

KYGEVVI doit être administré tous les jours en 3 doses égales avec de la nourriture.

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé pour KYGEVVI¹ :

Dose initiale	130 mg/kg/jour de doxécitine et 130 mg/kg/jour de doxribtimine
Jour 14 Dose intermédiaire	260 mg/kg/jour de doxécitine et 260 mg/kg/jour de doxribtimine
Jour 28 Dose d'entretien	400 mg/kg/jour de doxécitine et 400 mg/kg/jour de doxribtimine

¹Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, il est recommandé de procéder à un ajustement posologique plus progressif (au moins 4 semaines entre chaque augmentation de dose).

Les tableaux 2, 3, 4 et 5 montrent le nombre approprié de sachets de poudre de KYGEVVI et le volume de dilution requis en fonction du poids corporel pour les niveaux de doses recommandées.

Dose retardée ou oubliée

En cas d'oubli, la dose doit être prise dès que possible. Cependant, si la dose suivante est dans les deux heures qui suivent, la dose manquée ne doit pas être prise. Le patient doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Une double dose ou une dose supplémentaire ne doit pas être prise pour compenser la dose oubliée.

Si une dose est recrachée ou s'il est incertain que toute la dose a été prise, une autre dose ne doit pas être administrée. Attendre jusqu'à la dose suivante prévue.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune évaluation pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée chez les personnes âgées. Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les personnes âgées sur la base des données limitées chez les patients de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de doxécitine et doxribtimine chez les patients atteints de TK2d avec une insuffisance rénale. Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 60 et ≤ 90 mL/min/1,73 m²). Des recommandations de dose spécifique ne peuvent pas être établies chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et ≤ 59 mL/min/1,73 m²) ou sévère (DFGe ≥ 15 et ≤ 29 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2).

En raison du risque d'exposition élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 5.2), il est recommandé de procéder à un ajustement posologique plus progressif (au moins 4 semaines entre chaque augmentation de dose) afin de permettre une évaluation de la tolérance à la dose et d'atténuer les conséquences potentielles sur la sécurité d'une exposition élevée à KYGEVVI.

Insuffisance hépatique

Les données sur l'utilisation de doxécitine et doxribtimine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées. Aucun ajustement n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Institut national du cancer - Critère du Groupe de travail sur les dysfonctions organiques (NCI-ODWG)) (voir rubrique 4.4). Les données disponibles sont insuffisantes pour fournir une recommandation d'ajustement de dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Mode d'administration

KYGEVVI est destiné à un usage oral.

La solution buvable reconstituée doit être prise avec de la nourriture 3 fois par jour en doses égales, environ toutes les 6 heures \pm 2 heures.

Tableau 2 : Dose initiale recommandée de 130 mg/kg/jour de doxécitine et 130 mg/kg/jour de doxribtimine - préparation de la solution buvable et dose en fonction du poids corporel

Poids corporel (kg)	Préparation quotidienne de la solution buvable		Volume de dose individuelle (mL) (administré 3 fois par jour)
	Nombre de sachet(s) pour la reconstitution ^b	Volume d'eau (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	80	14
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	28
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

^aVolume d'eau pour reconstituer la poudre afin de préparer la solution buvable reconstituée pour une journée.
^bLe nombre indique le nombre de sachets nécessaires pour préparer la solution buvable reconstituée pour une journée.
^cLe volume de chaque dose individuelle, après avoir été multiplié par trois, peut ne pas correspondre au volume d'eau quotidien total indiqué, il ne s'agit pas d'une erreur. Le volume final de la solution buvable reconstituée augmentera une fois que la poudre provenant du nombre prescrit de sachets est ajoutée au volume d'eau.

Tableau 3 : Dose intermédiaire recommandée au jour 14 de 260 mg/kg/jour de doxécitine et 260 mg/kg/jour de doxribtimine - préparation de la solution buvable et dose en fonction du poids corporel

Poids corporel (kg)	Préparation quotidienne de la solution buvable		Volume de dose individuelle (mL) (administré 3 fois par jour)
	Nombre de sachet(s) pour la reconstitution ^b	Volume d'eau (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

^aVolume d'eau pour reconstituer la poudre afin de préparer la solution buvable reconstituée pour une journée.
^bLe nombre indique le nombre de sachets nécessaires pour préparer la solution buvable reconstituée pour une journée.
^cLe volume de chaque dose individuelle, après avoir été multiplié par trois, peut ne pas correspondre au volume d'eau quotidien total indiqué, il ne s'agit pas d'une erreur. Le volume final de la solution buvable reconstituée augmentera une fois que la poudre provenant du nombre prescrit de sachets est ajoutée au volume d'eau.

Tableau 4 : Dose d'entretien recommandée au jour 28 de 400 mg/kg/jour de doxécitine et 400 mg/kg/jour de doxribtimine - préparation de la solution buvable et dose en fonction du poids corporel

Poids corporel (kg)	Préparation quotidienne de la solution buvable		Volume de dose individuelle (mL) (administré 3 fois par jour)
	Nombre de sachet(s) pour la reconstitution ^b	Volume d'eau (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

^aVolume d'eau pour reconstituer la poudre afin de préparer la solution buvable reconstituée pour une journée.

^bLe nombre indique le nombre de sachets nécessaires pour préparer la solution buvable reconstituée pour une journée.

^cLe volume de chaque dose individuelle, après avoir été multiplié par trois, peut ne pas correspondre au volume d'eau quotidien total indiqué, il ne s'agit pas d'une erreur. Le volume final de la solution buvable reconstituée augmentera une fois que la poudre provenant du nombre prescrit de sachets est ajoutée au volume d'eau.

NOTE : Les données chez les patients pesant > 85 kg sont très limitées. Si le patient pèse > 85,0 kg, le volume total quotidien dépassera 640 mL et **la dose individuelle** de la solution buvable doit être **préparée trois fois par jour** au lieu de préparer la solution une fois par jour.

Quand le volume d'une dose individuelle dépasse 225 mL, il doit être divisé en deux portions séparées à administrer immédiatement l'une après l'autre. Le godet doseur du kit du dispositif d'administration doit être utilisé pour mesurer avec précision et administrer chaque portion.

Tableau 5 : Dose d'entretien recommandée au jour 28 de KYGEVVI - préparation de la solution buvable et dose pour les patients pesant >85,0 kg

Poids corporel (kg)	Nombre de sachet(s) pour la reconstitution ^b	Volume d'eau (mL) ^a	Volume de dose individuelle (mL) (administré 3 fois par jour)
85,1 - 92,9	6	240	230
93,0 - 99,9			250 ^c
100,0 - 109,9	7	280	270
110,0 - 120,0	8	320	300

^aVolume d'eau pour reconstituer la poudre lors de la préparation de la solution buvable reconstituée.
^bLe nombre indique le nombre de sachets nécessaires pour la préparation de la solution buvable reconstituée.
^cLe volume de chaque dose individuelle peut ne pas correspondre au volume d'eau total indiquée, il ne s'agit pas d'une erreur. Le volume final de la solution buvable reconstituée augmentera une fois que la poudre provenant du nombre prescrit de sachets est ajoutée au volume d'eau.

Si le patient ne peut pas avaler, la dose prescrite de KYGEVVI peut être administrée avec une sonde d'alimentation. Suivre les instructions de la sonde gastrique pour administrer le médicament.

- Préparer la solution buvable en utilisant le kit du dispositif d'administration recommandé.
- Dissoudre le nombre prescrit de sachets de poudre dans de l'eau à température ambiante.
 - Utiliser 40 mL d'eau par sachet.
 - Ne pas mélanger avec d'autres médicaments, liquides, poudres ou aliments.
- Préparer une dose quotidienne de la solution buvable chaque matin ou quand le volume total quotidien dépasse 640 mL pour les patients pesant >85,0 kg, la solution doit être préparée séparément pour chaque dose individuelle.
 - Commencer par verser la quantité prescrite d'eau dans le flacon de mélange. Puis ajouter la poudre provenant des sachets.
 - Fermer le flacon de mélange avec le godet doseur puis le retourner de haut en bas au moins 20 fois pour mélanger.
 - Après l'administration, conserver le flacon de mélange à température ambiante ou au réfrigérateur.
- Avant chaque administration, retourner lentement le flacon de mélange de haut en bas au moins 3 fois.

Une fois que la troisième dose de la journée est prise, tout le reste doit être jeté.

Pour des instructions détaillées sur la reconstitution et l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une élévation des enzymes hépatiques et une dysfonction/insuffisance hépatique ont été observées comme manifestation clinique du TK2d. Dans les études cliniques, des élévations de l'alanine aminotransférase [ALAT] et/ou de l'aspartate aminotransférase [ASAT] ont été observées chez des patients atteints de TK2d après un traitement par KYGEVVI. Les niveaux de transaminase doivent être contrôlés avant le début du traitement, et des changements dans les fonctions hépatiques doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement par KYGEVVI et selon la prise en charge habituelle du patient.

La diarrhée est un symptôme associé au TK2d ainsi qu'un effet indésirable connu de KYGEVVI (voir rubrique 4.8). La diarrhée peut être gérée selon la prise en charge habituelle du patient, y compris par la prise d'anti-diarrhéiques. Selon la sévérité de la diarrhée, la dose de KYGEVVI doit être réduite, ou

temporairement suspendue jusqu'à amélioration ou retour à l'état initial, puis la dose doit être reprise progressivement (voir rubrique 4.2) pour atteindre un niveau de dose tolérable.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée chez les patients adultes ou pédiatriques. Certains médicaments cytotoxiques et antiviraux (par ex. cédazuridine, cisplatine, tipiracil, brivudine, stavudine, ribavirine, fludarabine) peuvent interagir avec la doxécitine et doxribtimine en affectant les enzymes qui métabolisent la doxécitine et doxribtimine, ou les transporteurs de nucléosides. Ces interactions n'ont pas été observées chez les patients atteints de TK2d et traités par doxécitine et doxribtimine ; leur importance clinique est inconnue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de doxécitine et doxribtimine chez la femme enceinte sont limitées. Les nucléosides pyrimidiques endogènes sont transportés à travers le placenta par des transporteurs de nucléosides placentaires pour répondre aux besoins en nucléosides du fœtus.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de KYGEVVI lors de la planification de la grossesse et lors de la grossesse peut être envisagée si le bénéfice clinique est supérieur au risque.

Allaitement

On ne sait pas si doxécitine et doxribtimine est excrété dans le lait maternel, mais les nucléosides et nucléotides pyrimidiques endogènes sont naturellement présents dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques de KYGEVVI, aucun effet sur les nouveau-nés allaités n'est attendu. KYGEVVI peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de doxécitine et doxribtimine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Doxécitine et doxribtimine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur des données regroupées d'études cliniques (MT-1621-101 et TK0102) chez 50 patients qui ont été exposés au KYGEVVI pendant une durée médiane de 78,2 mois (min 4, max 157), avec une dose médiane d'entretien de 387,2 mg/kg/jour de doxécitine et 387,2 mg/kg/jour de doxribtimine (min 170; max 400).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée (86 %), les vomissements (28 %), les douleurs abdominales (y compris les douleurs abdominales supérieures) (26 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables (EI) rapportés dans les études cliniques sont classifiés selon la Classe de système d'organes et de terme préférentiel MedDRA et selon la fréquence, suivant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). La faible prévalence du TK2d et la taille limitée de la base de données de sécurité du médicament ne permettent pas de détecter des effets indésirables classés comme rares ou très rares.

Tableau 6 : Liste récapitulative des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, Vomissements, Douleurs abdominales (y compris douleurs abdominales supérieures)

Description de certains effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales (y compris les douleurs abdominales supérieures) sont des effets indésirables très fréquemment rapportés avec le traitement par doxécitine et doxribtimine. Dans la population regroupée de sécurité, 37 participants sur 50 (74 %) ont eu une diarrhée peu de temps après le début du traitement (< 3 mois). La majorité des cas de diarrhée étaient de sévérité légère à modérée, et étaient généralement auto-limités ou améliorés avec une réduction temporaire de la dose. Parmi les 133 cas de diarrhée, 12 % (16/133) ont requis une réduction de dose avec une durée médiane de 80 jours (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Aucun des 50 participants n'a arrêté le traitement à cause de troubles gastro-intestinaux, y compris la diarrhée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données sur les symptômes associés à un surdosage.

Des doses de 130 mg/kg/jour de doxécitine et 130 mg/kg/jour de doxribtimine titrées jusqu'à une dose d'entretien de 400 mg/kg/jour de doxécitine et 400 mg/kg/jour de doxribtimine avec une dose intermédiaire de 260 mg/kg/jour de doxécitine et 260 mg/kg/jour de doxribtimine ont été administrées en 3 doses quotidiennes égales dans des études cliniques sans toxicité dose-limitante.

Dans le cas d'un surdosage, il est recommandé que les patients soient surveillés étroitement pour tout signe et tout symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX29

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action principal de doxécitine et doxribtimine est l'incorporation des nucléosides déoxycytidine (dC) et déoxythymidine (dT) dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial du muscle squelettique pour restaurer le nombre de copies de l'ADN mitochondrial et améliorer la fonction des muscles squelettiques chez les patients atteints de TK2d. Doxécitine et doxribtimine utilise vraisemblablement l'activité résiduelle de TK2 ainsi que les voies de phosphorylation cytosoliques, telles que la thymidine kinase 1 et la déoxycytidine kinase, afin d'augmenter les précurseurs de l'ADN mitochondrial, la déoxycytidine triphosphate et la déoxythymidine triphosphate, dans la mitochondrie.

Effets pharmacodynamiques

Aucune étude pharmacodynamique officielle n'a été menée avec doxécitine et doxribtimine. Les effets de la doxécitine et de la doxribtimine sur l'électrophysiologie cardiaque n'ont pas été déterminés dans le cadre formel d'un essai clinique, parce que la doxécitine et la doxribtimine sont identiques chimiquement aux nucléosides endogènes ubiquitaires.

Efficacité clinique

Les données de deux études cliniques (MT-1621-101 et TK0102) ont été regroupées pour étudier l'efficacité et la sécurité de doxécitine et doxribtimine chez des patients atteints de TK2d génétiquement confirmé.

MT-1621-101, une revue rétrospective de dossiers, a recueilli des données sur 38 participants pédiatriques et adultes atteints de TK2d et traités avec des nucléosides/ nucléotides pyrimidiques. TK0102 est une étude clinique en ouvert, à bras unique avec des participants atteints de TK2d et précédemment traités avec des nucléosides/ nucléotides pyrimidiques. Au total, 47 participants ont été inclus dans l'étude TK0102 ; 35 provenant de MT-1621-101. Après leur inclusion dans l'étude TK0102, les participants de l'étude ont initié le (ou sont passés au) traitement par doxécitine et doxribtimine.

Ensemble, MT-1621-101 et TK0102 comprennent 39 participants avec un âge d'apparition des symptômes du TK2d ≤ 12 ans. Au total, 26 patients (67 %) étaient de sexe masculin ; l'âge médian d'apparition des symptômes du TK2d était de 1,89 ans (Q1 ; Q3 = 1,2 ; 2,7) et la durée médiane du traitement était de 91,4 mois (Q1 ; Q3 = 80,2 ; 117,8 ; tous traités pendant > 5 ans).

Les étapes du développement moteur, l'assistance ventilatoire et alimentaire ont été comparées avant et après le traitement.

Étapes du développement moteur

La perte et la récupération des étapes du développement moteur avant et après le traitement pour le sous-groupe de la population traitée MT-1621-101 + TK0102 avec un âge d'apparition des symptômes du TK2d ≤ 12 ans sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Étapes du développement moteur perdues et récupérées, âge d'apparition des symptômes du TK2d ≤ 12 ans, population évaluable de MT-1621-101 + TK0102

	PERDUES		RÉCUPÉRÉES	
	Avant le début du traitement ^(a)	Après le début du traitement ^(b)	Avant le début du traitement ^(c)	Après le début du traitement ^(d)
≥ 1 étape	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Étapes du développement moteur				
Tenir sa tête droite, sans assistance	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Se tenir assis, sans assistance	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Se tenir debout, avec assistance	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
sans assistance	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Marcher, avec assistance	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
sans assistance	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Monter les escaliers, avec assistance	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
sans assistance	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Courir	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a)Pour le résumé de la période pré-traitement, le dénominateur représente le nombre de participants qui ont initialement acquis une étape du développement moteur pendant la période pré-traitement.

^(b)Pour le résumé de la période post-traitement, le dénominateur représente le nombre de participants qui ont initialement acquis une étape du développement moteur en période pré-traitement et qui ne l'ont pas perdue en période pré-traitement ou ont acquis une étape du développement moteur en période post-traitement.

^(c)Le dénominateur représente le nombre de participants qui ont initialement acquis une étape du développement moteur et ont perdu cette étape dans la période pré-traitement.

^(d)Le dénominateur représente le nombre de participants qui ont perdu une étape du développement moteur en période pré-traitement et qui ne l'ont pas récupérée en période pré-traitement ou qui ont perdu une étape du développement moteur en période post-traitement.

Assistance ventilatoire et alimentaire

Dans la population traitée MT-1621-101 + TK0102 avec un âge d'apparition des symptômes du TK2d ≤ 12 ans, avant le début du traitement, 18 participants sur 39 (46 %) ont initié l'assistance ventilatoire et aucun participant n'a arrêté l'assistance ventilatoire. Après l'initiation du traitement, 5 participants sur 21 (24 %) ont commencé l'assistance ventilatoire tandis que 5 participants sur 23 (22 %) l'ont arrêtée.

En ce qui concerne l'assistance alimentaire, avant le début du traitement, 12 participants sur 39 (31 %) avaient une sonde d'alimentation.

Après l'initiation du traitement, 4 participants sur 28 (14 %) ont commencé l'assistance alimentaire, dont 2 de ces participants ont par la suite arrêté l'assistance alimentaire après l'initiation du traitement.

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de doxécitine et doxribtimine ont été étudiées chez des volontaires sains, chez des participants avec une insuffisance rénale modérée et sévère, et chez des participants

pédiatriques et adultes atteints de TK2d. Les propriétés pharmacocinétiques de doxécitine et doxribtimine étaient caractérisées par une variabilité intra et interindividuelle modérée à élevée.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue de doxécitine et doxribtimine chez l'homme n'est pas connue, mais elle devrait être faible (< 10 %). Après l'administration orale de doxécitine et de doxribtimine, les concentrations maximales moyennes (C_{max}) de dC et dT sont atteintes dans un délai d'environ 1,5 heures (T_{max}) à jeun. Les expositions systémiques (C_{max} et ASC_{0-t} ajustées) après des doses orales uniques croissantes de doxécitine et doxribtimine (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg, et 266,6 mg/kg) chez des volontaires sains augmentent de manière moins que dose-proportionnelle pour la dC (valeurs moyennes géométriques [%geoCV] ASC_{0-t} de 13,49 [94,1], 23,23 [66,7], et 30,79 [76,5] ng*h/mL, respectivement) et de manière plus que dose-proportionnelle pour la dT (valeurs moyennes géométriques [%geoCV] ASC_{0-t} de 12,56 [124,9], 31,71 [126,6], et 91,15 [94,1] ng*h/mL, respectivement).

L'administration de 266,6 mg/kg de doxécitine et doxribtimine avec un repas riche en graisses et en calories a augmenté la C_{max} et l' ASC_{0-t} ajustées de 79 % et 137 % respectivement pour la dC plasmatique et de 27 % et 74 % respectivement pour le dT plasmatique en comparaison avec l'état à jeun, confirmant un effet important de l'alimentation. Un repas riche en graisses et en calories avait tendance à prolonger la T_{max} de la dC et de la dT jusqu'à des valeurs médianes de 2,02 h pour la dC et 4,00 h pour la dT, respectivement.

KYGEVVI doit être pris avec de la nourriture afin d'assurer une meilleure biodisponibilité de la doxécitine et la doxribtimine, et de minimiser la variabilité pharmacocinétique afin d'éviter les différences d'absorption selon que le médicament est pris à jeun ou après avoir mangé.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de doxécitine et doxribtimine est relativement faible (moins de 10 % de liaison).

Biotransformation

La déoxycytidine et la dT sont principalement dégradés (catabolisés) par la cytidine désaminase et la thymidine phosphorylase, respectivement, pour donner les nucléobases et le fragment 2-désoxy- α -D-ribose 1-phosphate. Les produits intermédiaires du catabolisme de la déoxycytidine sont la déoxyuridine, l'uracile et le dihydrouracile avec comme produits finaux la β -alanine, l'ammoniaque, et le CO_2 . La thymine, nucléobase pyrimidique de la déoxythymidine, est ensuite catabolisée en dihydrothymine et au final en acide γ -amino-isobutyrique et CO_2 . La doxécitine et la doxribtimine ne sont pas des substrats d'enzymes CYP connus.

Élimination

Le bilan massique de dC et dT après l'administration orale de doxécitine et doxribtimine n'a pas été déterminé. Le métabolisme hépatique et extrahépatique est considéré comme la voie principale d'élimination de dC et dT à des concentrations plasmatiques correspondant à l'intervalle des doses proposées pour la doxécitine et la doxribtimine.

L'excrétion urinaire de dC et dT inchangées est extrêmement faible (< 1 % de la dose) chez des volontaires sains suivant une administration orale unique de doxécitine et doxribtimine. Cependant, compte tenu de la faible biodisponibilité orale attendue, l'élimination rénale pourrait être plus prononcée. L'élimination rénale de dC et dT inchangées est probablement une voie mineure dans l'intervalle des doses proposées.

Populations particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, l'âge (intervalle : 0,8 à 81 ans), le sexe et l'origine ethnique n'étaient pas des covariables significatives de variabilité pour les propriétés pharmacocinétiques de doxécitine et doxribtimine ; l'âge était une covariable significative des concentrations plasmatiques de référence estimées du dT. Aucun ajustement de dose pour l'âge, le sexe ou l'origine ethnique n'est recommandé.

Insuffisance rénale

Dans une étude clinique dédiée, l'insuffisance rénale était associée à une augmentation substantielle des expositions systémiques (C_{max} , ASC_{0-t}) de dC et dT après une administration orale unique de 266,6 mg/kg de doxécitine et doxribtimine (133,3 mg/kg de doxécitine et 133,3 mg/kg de doxribtimine) chez des volontaires adultes non atteints de TK2d avec une insuffisance rénale modérée (DFGe entre ≥ 30 et ≤ 59 mL/min/1,73 m²) ou sévère (DFGe ≥ 15 et ≤ 29 mL/min/1,73 m²) en comparaison avec des volontaires sains appariés avec une fonction rénale normale. Les expositions systémiques à la dC et à la dT étaient caractérisées par une variabilité interindividuelle élevée. L' ASC_{0-t} (moyenne géométrique) de la dC plasmatique ajustée à la valeur initiale était de 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*h/mL) et 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*h/mL) plus élevée chez des participants présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement, en comparaison avec des groupes contrôles de participants sains appariés. L' ASC_{0-t} (moyenne géométrique) de la dT plasmatique ajustée à la valeur initiale était de 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*h/mL) et 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*h/mL) plus élevée chez des participants présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement, en comparaison avec des participants sains appariés. L'excrétion urinaire de dC et de dT inchangées était faible (< 1 % de la dose) dans tous les groupes. Cependant, la biodisponibilité orale absolue devrait être faible et, par conséquent, l'influence de la fonction rénale pourrait être sous-estimée si l'on se base uniquement sur les données relatives à l'excrétion urinaire.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques de doxécitine et doxribtimine en cas d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Les participants pédiatriques atteints de TK2d dans le programme clinique ont reçu doxécitine et doxribtimine selon le même schéma posologique (en fonction du poids corporel) que les adultes. Aucune différence systématique d'exposition à la dC et à la dT n'est apparue entre les participants pédiatriques et les participants adultes si l'on considère la variabilité interindividuelle et le nombre limité de participants. L'impact des processus de maturation des voies métaboliques ne peut être exclu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement et toxicité juvénile, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une incidence accrue d'aorte dilatée, de tronc pulmonaire rétréci, de sternèbres déformées, de sternèbres incomplètement ossifiées et de centres cervicaux incomplètement ossifiés a été observée chez les descendants de lapines. Toutefois, ces malformations et variations squelettiques ont été constatées à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale chez l'humain et uniquement chez les fœtus issus de femelles présentant une toxicité maternelle. Par ailleurs, aucune toxicité embryofœtale n'a été observée chez le rat. Ces effets sont donc considérés comme étant de faible pertinence pour l'utilisation clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, liquides, poudres ou aliments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après reconstitution

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Si la solution buvable n'est pas utilisée dans un délai de 16 heures, elle doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en aluminium laminé fait de PET/Alu/polyéthylène basse densité.

Boîte de 30 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation

- Préparer la solution buvable de doxécitine et doxribtimine à température ambiante.
- Utiliser le flacon de mélange et le godet doseur (le « système de dosage ») fourni dans le kit du dispositif d'administration.
- Dissoudre le nombre prescrit de sachets de poudre dans de l'eau à température ambiante.
 - Chaque sachet contient 2 g de doxécitine et 2 g de doxribtimine.
 - Utiliser 40 mL d'eau par sachet.
- Préparer une dose quotidienne de la solution buvable chaque matin ou quand le volume total quotidien dépasse 640 mL pour les patients pesant >85,0 kg, la solution doit être préparée séparément pour chaque dose individuelle.
 - Verser d'abord la quantité prescrite d'eau dans le flacon de mélange. Puis ajouter la poudre des sachets.
 - Fermer le flacon de mélange avec le godet doseur, et le retourner de haut en bas au moins 20 fois pour mélanger.
- Une fois la solution buvable préparée, elle doit être prise dans un délai de 16 heures.
- Avant chaque administration, retourner lentement le flacon de mélange de haut en bas au moins 3 fois.
- Jeter tout résidu après la prise de la troisième dose de la journée.

Sondes d'alimentation

La solution buvable reconstituée de KYGEVVI est compatible avec la plupart des sondes d'alimentation couramment utilisées (en polyuréthane, chlorure de polyvinyle ou silicone) à partir de la taille 4 French et au-delà, pour une longueur maximale de 125 cm. Pour rincer la sonde, un seul rinçage avec un volume d'eau équivalent au volume de remplissage de la sonde est suffisant. Suivre les instructions spécifiques à la sonde d'alimentation pour administrer le médicament.

La solution reconstituée est opalescente et incolore. Elle peut présenter un résidu de poudre au fond ou à la surface.

Voir les instructions d'utilisation à la fin de la notice.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2013/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

JJ/MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Un PGR actualisé sera soumis {calendrier adopté par le CHMP}.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : TK0109 : pour décrire les résultats cliniques et de sécurité du traitement par doxécitine et doxribtimine chez des patients atteints d'un déficit en thymidine kinase 2 (TK2d) avec un âge d'apparition des symptômes égal ou inférieur à 12 ans.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)
Afin de garantir une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité de Kygevi dans le traitement des patients présentant un déficit en thymidine kinase 2 (TK2d), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir chaque année des mises à jour concernant toute nouvelle information relative à la sécurité et à l'efficacité de Kygevi.	Annuellement (avec réévaluation annuelle)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KYGEVVI 2 g/2 g, poudre pour solution buvable
doxécitine/doxribtimine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 2 g de doxécitine et 2 g de doxribtimine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale après reconstitution.

Pousser et soulever pour ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Solution buvable reconstituée : À utiliser dans un délai de 16 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Solution buvable reconstituée : À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Peut être conservé au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2013/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kygeevi 2 g/2 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KYGEVVI 2 g/2 g, poudre pour solution buvable
doxécitine/doxribtimine
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

KYGEVVI 2 g/2 g, poudre pour solution buvable doxécitine/doxribtimine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que KYGEVVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre KYGEVVI
3. Comment prendre KYGEVVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KYGEVVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KYGEVVI et dans quels cas est-il utilisé

KYGEVVI contient les substances actives doxécitine et doxribtimine. KYGEVVI est connu en tant que traitement à base de nucléosides.

KYGEVVI est utilisé pour traiter le déficit de thymidine kinase 2 (TK2d), une forme rare d'un syndrome héréditaire de déplétion et de délétion de l'ADN mitochondrial, chez les enfants et les adultes dont l'âge d'apparition des symptômes est égal ou inférieur à 12 ans.

Les mitochondries sont des éléments cellulaires qui produisent l'énergie de la cellule et qui détiennent leur propre matériel génétique, appelé l'ADN mitochondrial. Le TK2d est causé par des mutations (modifications) dans un gène appelé TK2 qui fournit les instructions pour fabriquer une protéine appelée thymidine kinase 2. Cette protéine contribue au bon fonctionnement des mitochondries. Les mutations dans le gène TK2 entraînent la production d'une protéine défectueuse. En conséquence, les mitochondries ne peuvent pas produire suffisamment de copies de leur propre ADN, ce qui entraîne une perte progressive d'énergie chez les patients atteints de TK2d. Le TK2d affecte essentiellement les muscles, causant une faiblesse musculaire, particulièrement dans les muscles utilisés pour le mouvement, la respiration et la déglutition.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre KYGEVVI

Ne prenez jamais KYGEVVI

- si vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre KYGEVVI si :

- vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques parce qu'une augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique peut survenir pendant le traitement par KYGEVVI. Votre médecin contrôlera votre fonction hépatique avant et pendant le traitement par KYGEVVI.
- vous avez une diarrhée, car votre médecin devra peut-être ajuster votre dose.

Autres médicaments et KYGEVVI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments pouvant détruire les cellules, telles que les cellules cancéreuses, et des médicaments antiviraux (par ex. cédazuridine, cisplatine, tipiracil, brivudine, stavudine, ribavirine, fludarabine)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les effets de KYGEVVI sur la grossesse ne sont pas connus. Par conséquent, ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou pensez l'être sauf si votre médecin le recommande spécifiquement.

Si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. En effet, on ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel, bien qu'aucun effet chez le nourrisson ne soit attendu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas ou peu d'effet sur la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

3. Comment prendre KYGEVVI

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de troubles mitochondriaux.

Dose de KYGEVVI

- La dose de KYGEVVI est basée sur votre poids. Votre médecin vous indiquera le nombre de sachets et le volume d'eau que vous devez utiliser pour la préparation de votre dose quotidienne.
- La dose initiale quotidienne recommandée est de 130 mg de doxécitine et 130 mg de doxribtimine par kg de poids corporel par jour.
- Votre médecin peut ajuster votre dose en fonction de votre tolérance au traitement.
- Votre médecin peut changer le nombre de sachets pour atteindre la dose recommandée en fonction de l'évolution de votre poids.
- Prenez toujours ce médicament avec de la nourriture.

Préparation de KYGEVVI

- Utilisez le système de dosage recommandé (flacon de mélange et godet) pour préparer la solution buvable reconstituée.
- KYGEVVI doit être uniquement préparé avec de l'eau à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

- Ne mélangez pas la poudre de KYGEVVI avec d'autres médicaments, liquides, poudres ou aliments.
- Vous devez lire et suivre attentivement les « **instructions d'utilisation** » ci-jointes sur la façon de préparer et de prendre KYGEVVI.

Prise de KYGEVVI

- Par voie orale, 3 fois par jour en doses égales, environ toutes les 6 heures \pm 2 heures,
- Vous devez prendre KYGEVVI avec de la nourriture.
- Si une dose est oubliée ou si vous n'êtes pas certain(e) que toute la dose a été prise, ne prenez pas une autre dose. Attendez jusqu'à la dose suivante prévue.
- Si besoin, ce médicament peut être donné par une sonde d'alimentation pendant ou après un repas (voir rubrique « Utilisation d'une sonde d'alimentation »).

Utilisation d'une sonde d'alimentation

- La solution buvable KYGEVVI est compatible avec la plupart des sondes d'alimentation disponibles (polyuréthane, chlorure de polyvinyle, silicone), de 4 French et plus avec une longueur maximale de 125 cm.
- Assurez-vous que KYGEVVI est donné pendant ou après un repas.
- Si vous prenez ou administrez KYGEVVI avec une sonde d'alimentation, assurez-vous de suivre les instructions du fabricant. Pour plus d'information, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous avez pris plus de KYGEVVI que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir pris accidentellement une dose de KYGEVVI supérieure à celle prescrite, consultez votre médecin dès que possible pour obtenir des conseils.

Si vous oubliez de prendre KYGEVVI

Si vous oubliez une dose, vous devez prendre la dose dès que vous vous en apercevez. Cependant, si la dose suivante est à prendre dans les deux heures qui suivent, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Une double dose ou une dose supplémentaire ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre KYGEVVI

L'interruption ou l'arrêt du traitement avec ce médicament peut entraîner le retour de vos symptômes. Consultez votre médecin avant d'arrêter KYGEVVI. Votre médecin vous mentionnera les effets secondaires et les risques potentiels. Votre médecin peut également souhaiter vous surveiller plus étroitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diarrhée
- Vomissements (nausées)
- Douleurs abdominales

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de**

déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KYGEVVI

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Solution reconstituée

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 16 heures.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KYGEVVI

- Les substances actives sont la doxécitine et la doxribtimine. Un sachet contient 2 g de doxécitine et 2 g de doxribtimine.
- Les autres composants sont la silice colloïdale anhydre (E551) et le stéarate de magnésium (E470b).

Comment se présente KYGEVVI et contenu de l'emballage extérieur

KYGEVVI est une poudre blanche à blanc cassé pour solution buvable, fournie en sachet. Chaque boîte contient 30 sachets.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Instructions d'utilisation

Table des matières

- **Instructions d'utilisation**
 - Informations importantes
- **Avant de commencer**
 - Matériel pour préparer, prendre ou administrer KYGEVVI
- **Informations importantes**
 - Ce qu'il faut savoir avant de préparer, prendre ou administrer KYGEVVI
- **Préparez votre dose quotidienne de KYGEVVI**
 - Préparez le matériel
 - Mesurez la quantité d'eau et ajoutez les sachets de poudre
 - Mélangez et inspectez le médicament
- **Méthodes de dosage**
 - Comment mesurer votre dose individuelle
- **Doses individuelles égales ou supérieures à 50 mL**
 - Mesurez et prenez ou administrez votre dose individuelle
- **Doses individuelles inférieures à 50 mL**
 - Mesurez et prenez ou administrez votre dose individuelle
- **Entre les doses individuelles**
 - Nettoyez après la première et la deuxième dose individuelle
- **Nettoyage de fin de journée**
 - Videz et nettoyez après la troisième dose individuelle
- **Entretien du godet doseur**
 - Remplacement d'un joint perdu ou endommagé
- **Coordonnées**
 - Contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien

Instructions d'utilisation

Informations importantes

Ces instructions d'utilisation contiennent des informations sur la façon de préparer, et de prendre « ou administrer » une dose quotidienne de KYGEVVI.

Lisez ces instructions d'utilisation avant de prendre ou d'administrer KYGEVVI et à chaque fois que vous obtenez un renouvellement de prescription. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas une discussion avec votre professionnel de santé concernant votre état de santé ou votre traitement.

Lors de votre première prescription de KYGEVVI, vous recevrez la(les) boîte(s) de 30 sachets de poudre de KYGEVVI et le kit du dispositif d'administration (voir **Figure A**).

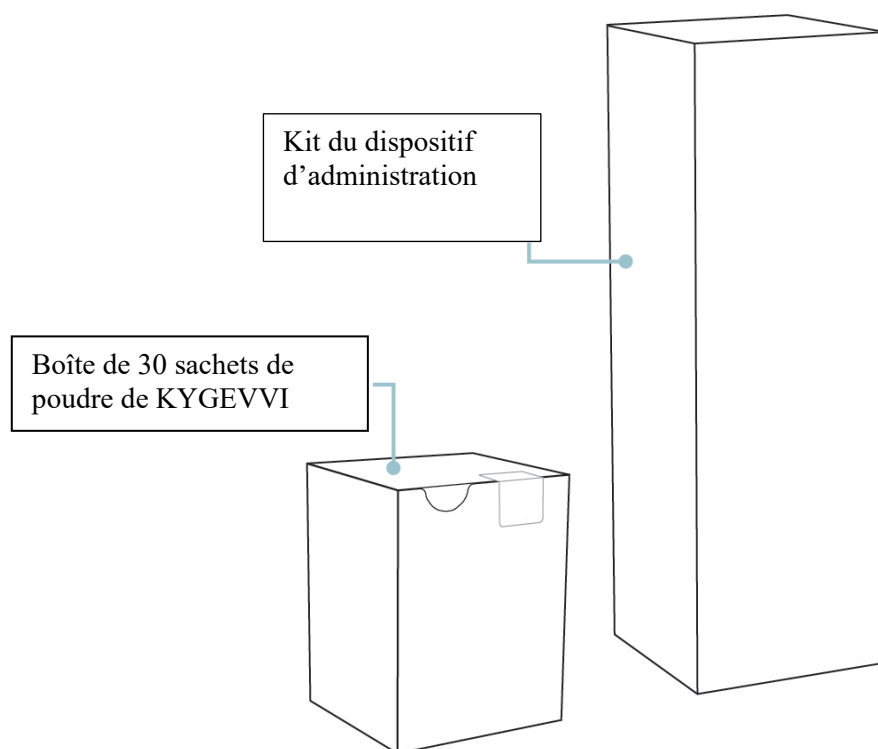
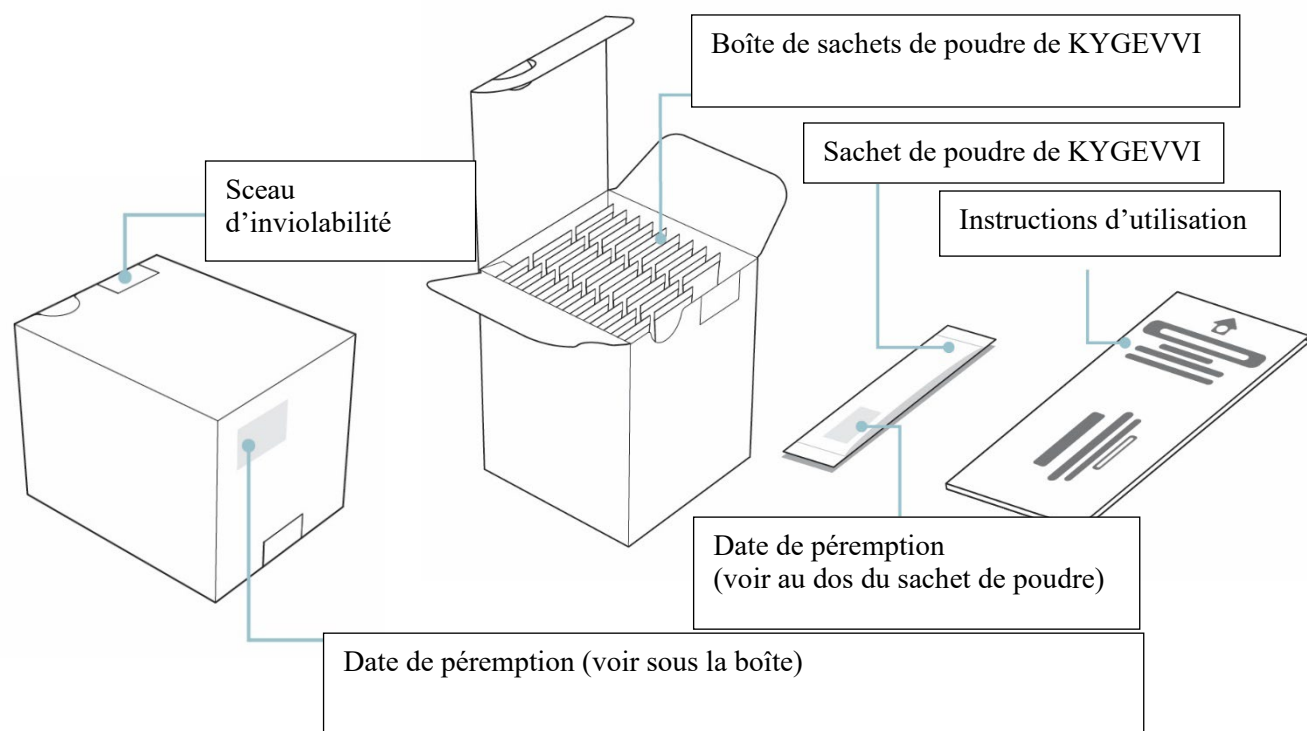


Figure A

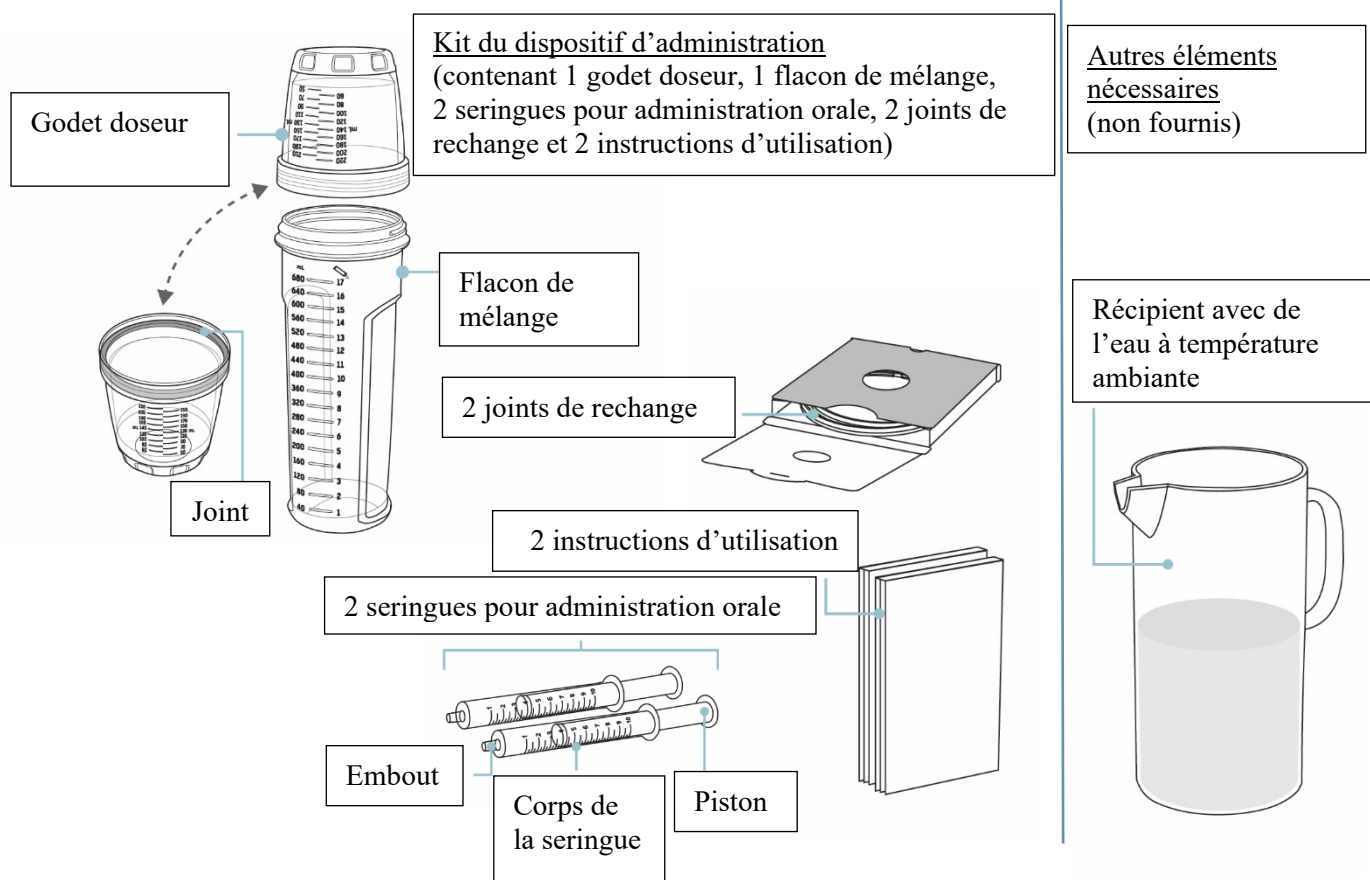
Avant de commencer

Matériel pour préparer, prendre ou administrer KYGEVVI Boîte de 30 sachets de poudre de KYGEVVI



Avant de commencer

Matériel pour préparer, prendre ou administrer KYGEVVI

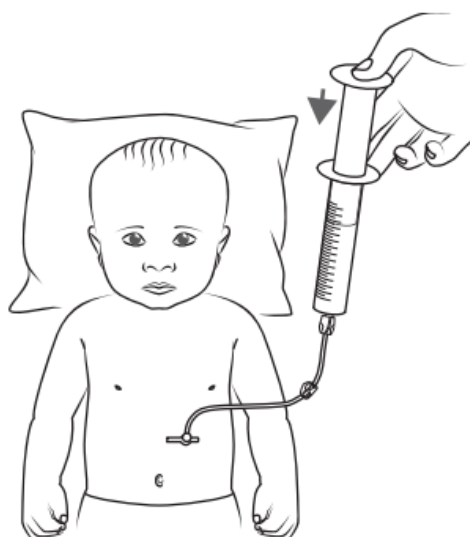


Informations importantes

Ce qu'il faut savoir avant de préparer, prendre ou administrer KYGEVVI

- Vous préparerez **une dose quotidienne** de la solution buvable de KYGEVVI à prendre en **3 doses égales** dans la journée (environ toutes les **6 heures**).
- Si vous ou le patient que vous accompagnez pèse plus de 85,0 kg, votre médecin peut vous demander de préparer vos 3 doses quotidiennes séparément. Il est important de consulter votre médecin sur les étapes détaillées de la préparation si c'est le cas.
- KYGEVVI doit être préparé et administré par des adultes uniquement.
- Utilisez uniquement le godet doseur, le flacon de mélange et les seringues pour administration orale fournies avec votre kit du dispositif d'administration.
- Chaque kit du dispositif d'administration comprend deux seringues pour administration orale. Conservez la seconde seringue en seringue de rechange.
- Rincez et essuyez le flacon de mélange et le godet doseur avant la première utilisation. **N'utilisez pas** le godet doseur, le flacon de mélange ou la seringue pour administration orale s'ils apparaissent sales ou endommagés.
- Chaque kit du dispositif d'administration peut être utilisé pendant 6 mois. Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin de le remplacer.
- Contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien pour un remplacement si votre flacon de mélange, votre godet doseur ou votre seringue pour administration orale sont endommagés ou si les graduations sont manquantes ou devenues illisibles.
- **N'utilisez pas** les sachets de poudre si le sceau d'inviolabilité sur la boîte est rompu.
- Mélangez la poudre de KYGEVVI uniquement avec de l'eau à température ambiante. **Ne mélangez pas** la poudre de KYGEVVI avec de l'eau froide ou chaude, des poudres de lait ou tout autre liquide ou aliment. Il peut rester de la solution buvable de KYGEVVI après l'administration de vos 3 doses individuelles. Jetez (éliminez) toute solution buvable de KYGEVVI restante à la fin de chaque journée.
- Si la poudre se renverse d'un sachet avant utilisation, **n'utilisez pas** le sachet. Jetez-le et utilisez un nouveau sachet de poudre de KYGEVVI.

La solution buvable de KYGEVVI est compatible avec la plupart des sondes d'alimentation. Suivez les étapes dans ce livret d'instructions pour préparer votre dose quotidienne de KYGEVVI puis suivez les instructions de la sonde d'alimentation pour administrer KYGEVVI avec une sonde d'alimentation.



Préparez votre dose quotidienne de KYGEVVI

Préparez le matériel

Étape 1

- a) Lavez bien vos mains avec du savon et de l'eau.
- b) Placez le flacon de mélange, le godet doseur et la seringue pour administration orale (si vous avez besoin d'une seringue pour mesurer votre dose individuelle) sur une surface de travail plane, propre et bien éclairée. Si le godet doseur est attaché au flacon de mélange, dévissez-le du flacon de mélange et déposez-le sur la surface plane (voir **Figure B**).
- c) En ouvrant la boîte de KYGEVVI pour la première fois, rompez le sceau d'inviolabilité.
- d) Retirez le nombre prescrit de sachets de poudre de KYGEVVI nécessaires pour votre dose quotidienne de KYGEVVI hors de la boîte. Votre dose quotidienne de KYGEVVI sera divisée en 3 doses individuelles.
- e) **N'ouvrez pas** les sachets de poudre de KYGEVVI avant l'étape 2.

Note : Le flacon de mélange présente des graduations sur le devant du flacon par incréments de 40 mL, chaque incrément est égal à un sachet de médicament.
Le godet doseur présente des graduations des deux côtés par incréments de 10 mL, décalés pour créer des mesures avec incréments de 5 mL.

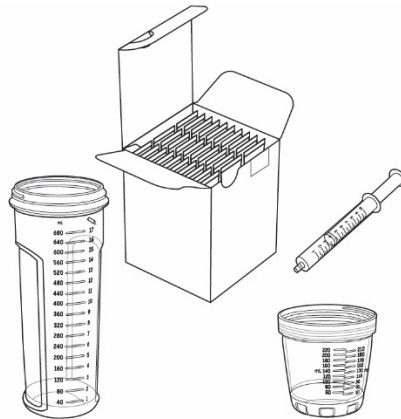


Figure B

Préparez votre dose quotidienne de KYGEVVI

Mesurez la quantité d'eau et ajoutez les sachets de poudre

Étape 2

- Sur une surface plane, versez la quantité prescrite d'eau à température ambiante dans le flacon de mélange (voir **Figure C**).
 - **Ne versez pas** l'eau dans le godet doseur.
 - **Important : N'ajoutez pas** les sachets de poudre dans le flacon de mélange avant cette étape.
- Vérifiez que le flacon de mélange est rempli avec de l'eau jusqu'à la graduation qui correspond au volume prescrit par votre professionnel de santé. La graduation doit également correspondre au nombre de sachets nécessaire pour votre dose quotidienne (voir **Figure C**).
- Vérifiez que vous avez compté le nombre correct de sachets de poudre de KYGEVVI pour votre dose quotidienne, comme indiqué sur votre prescription.
- Tapotez le sachet de poudre contre une surface dure pour que la poudre se dépose au fond du sachet, loin de la ligne pointillée (voir **Figure D**).
- Pliez et déchirez ou coupez avec précaution le long de la ligne pointillée (voir **Figure E**). Si vous renversez de la poudre, **ne l'utilisez pas**. Jetez le sachet de poudre et utilisez un nouveau sachet.
- Videz le contenu des sachets de poudre en entier dans le flacon de mélange contenant de l'eau. Faites attention de ne pas faire tomber le sachet de poudre dans le flacon de mélange (voir **Figure F**).
- Versez les sachets de poudre un par un dans le flacon de mélange. Répétez **les étapes 2d à 2f**, pour chaque sachet de poudre jusqu'à ce que vous ayez versé le nombre prescrit de sachets de poudre pour votre dose quotidienne.

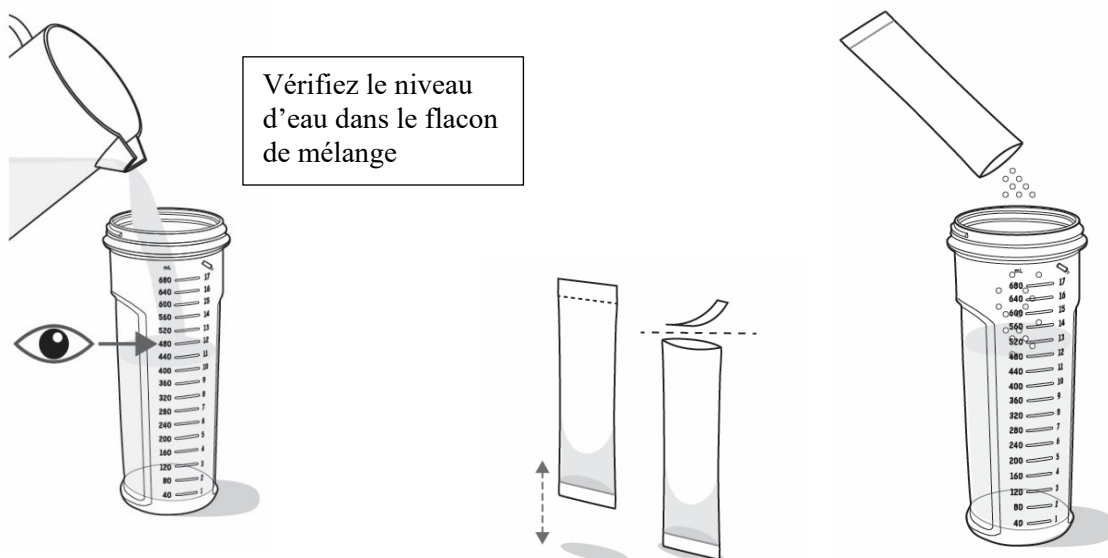


Figure C

Figure D

Figure E

Figure F

Préparez votre dose quotidienne de KYGEVVI

Mélangez et inspectez le médicament

Étape 3

- Vissez le godet doseur fermement sur le flacon de mélange (voir **Figure G**).
- Placez une main à l'extrémité du flacon de mélange et l'autre main à l'extrémité du godet doseur. Retournez lentement le flacon de haut en bas. **Répétez au moins 20 fois** (voir **Figure H**).
- Vérifiez la solution. Si vous voyez des grumeaux, continuez à retourner jusqu'à ce qu'ils disparaissent (voir **Figure I**).
- La solution sera trouble et présentera de la poudre résiduelle dans le fond ou en surface, ceci est normal.

Vous avez à présent préparé votre dose quotidienne de solution buvable de KYGEVVI pour **3 doses individuelles** ou votre dose individuelle si votre médecin vous a dit de préparer vos doses individuelles séparément. Prenez la solution buvable de KYGEVVI avec une collation ou un repas.

Figure G

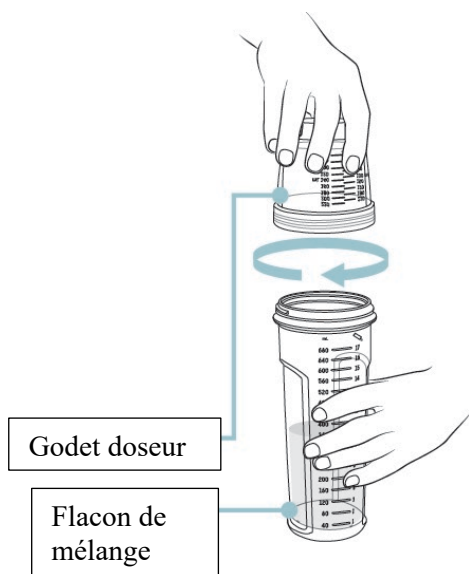


Figure H

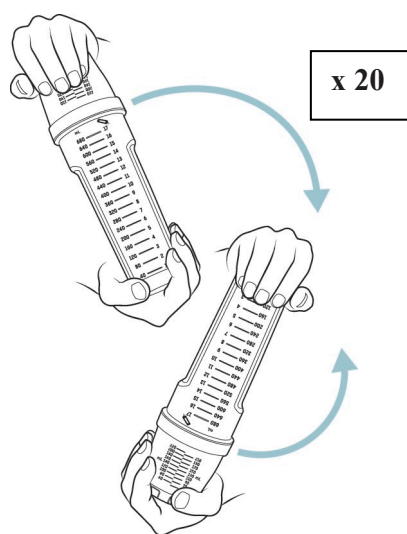
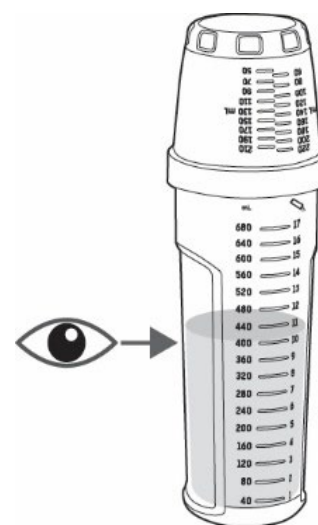




Figure I



Méthodes de dosage

Comment mesurer votre dose individuelle

Il existe 2 méthodes différentes pour prendre ou administrer la solution buvable de KYGEVVI selon votre dose individuelle. Utilisez le tableau ci-dessous pour identifier les étapes à suivre :

Doses égales ou supérieures à 50 mL	Doses inférieures à 50 mL (godet doseur utilisé uniquement pour la préparation de la dose)
<p data-bbox="300 495 513 524">Exemple 100 mL</p>  <p data-bbox="312 797 504 826">Suivre l'étape 4</p>	<p data-bbox="762 495 960 524">Exemple 14 mL</p>  <p data-bbox="767 797 959 826">Suivre l'étape 5</p>

Doses individuelles égales ou supérieures à 50 mL

Mesurez et prenez ou administrez votre dose individuelle

Vous devrez utiliser le godet doseur pour mesurer et prendre ou administrer votre dose individuelle.

Étape 4. Doses individuelles égales ou supérieures à 50 mL

- a) Assurez-vous que le godet doseur est fermé hermétiquement sur le flacon de mélange et mélangez la solution buvable déjà préparée en retournant lentement le flacon de mélange de haut en bas au moins 3 fois.
- b) Dévissez le godet doseur du flacon de mélange et déposez-le sur une surface plane.
- c) Versez la solution buvable de KYGEVVI du flacon de mélange dans le godet doseur jusqu'à ce qu'elle atteigne la graduation sur le godet doseur de votre dose individuelle prescrite (voir **Figure J**). **Note :** Votre dose peut être différente de la dose montrée sur la Figure J.
- d) Buvez ou administrez l'intégralité de la solution buvable à partir du godet doseur (voir **Figure K**).
- e) Lorsque qu'il est temps de prendre la **deuxième ou troisième dose individuelle**, répétez les **étapes 4a à 4d** pour chaque dose individuelle.
- f) Après la **première ou deuxième dose individuelle**, continuez avec l'**étape 6** pour les instructions sur la façon de nettoyer votre matériel et de conserver la solution buvable de KYGEVVI. Après la **troisième dose individuelle**, continuez avec l'**étape 7** pour des instructions sur la façon de nettoyer votre matériel et de jeter la solution buvable de KYGEVVI.



Figure J



Figure K

Doses individuelles inférieures à 50 mL

Mesurez et prenez ou administrez votre dose individuelle

Étape 5 - Doses individuelles inférieures à 50 mL

Vous devrez utiliser le godet doseur et la seringue pour administration orale pour mesurer et prendre ou administrer votre dose individuelle

- a) Mélangez la solution buvable déjà préparée en retournant lentement le flacon de mélange de haut en bas au moins 3 fois.
- b) Dévissez le godet doseur du flacon de mélange et déposez-le sur une surface plane.
- c) Versez un peu plus que la quantité de solution buvable nécessaire pour votre dose individuelle prescrite dans le godet doseur (voir **Figure L**).
- d) Poussez le piston de la seringue pour administration orale jusqu'au bout, pour s'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue pour administration orale au moment de mesurer la dose (voir **Figure M**).

Si vous administrez la solution buvable à des jeunes enfants, ils doivent être assis et être tenus en place pour éviter le risque de fausse route ou d'étouffement.

- e) Placez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans le godet doseur contenant la solution buvable. Remplissez la seringue pour administration orale en tirant sur le piston jusqu'à ce qu'il atteigne la graduation sur la seringue pour administration orale qui correspond à votre dose individuelle prescrite (voir **Figure N**). **L'étape 5e** peut être répétée en fonction de votre dose individuelle.



Figure L

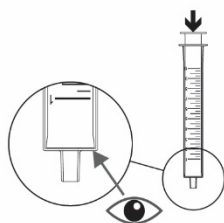


Figure M



Figure N

- f) Placez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans la bouche et dirigez l'extrémité vers l'intérieur de l'une ou l'autre joue (voir **Figure O**).
- g) Poussez lentement le piston jusqu'au bout jusqu'à ce que la seringue pour administration orale soit vide (voir **Figure O**).

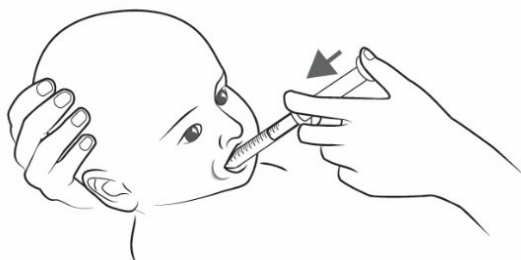


Figure O

- h) Si votre dose prescrite est supérieure à 10 mL, répétez **les étapes 5d à 5g** jusqu'à ce que vous preniez ou administriez la dose individuelle complète.
- i) Versez le reste de la solution buvable du godet doseur dans le flacon de mélange.
- j) Lorsqu'il est temps de prendre la **deuxième ou troisième dose individuelle**, répétez les **étapes 5a à 5i** pour chaque dose individuelle.
- k) Après la **première ou deuxième dose individuelle**, continuez avec **l'étape 6** pour les instructions sur la façon de nettoyer votre matériel et de conserver la solution buvable de KYGEVVI. Après la **troisième dose individuelle**, continuez avec **l'étape 7** pour des instructions sur la façon de nettoyer votre matériel et de jeter la solution buvable de KYGEVVI.

Entre les doses individuelles

Nettoyez après la première et la deuxième dose individuelle

Étape 6.

Après avoir terminé la première ou la deuxième dose individuelle :

- Rincez le godet doseur avec de l'eau froide après chaque utilisation (voir **Figure P**).
- Essuyez le godet doseur avec un torchon propre et sec.
- Une fois que le godet doseur est sec, vissez le godet doseur hermétiquement sur le flacon de mélange (voir **Figure Q**) et conservez-le à température ambiante ou au réfrigérateur jusqu'à l'heure de la dose individuelle suivante.
- Si vous avez utilisé la seringue pour administration orale, nettoyez-la avec de l'eau froide :
 - Rincez la seringue pour administration orale avec de l'eau froide en remplissant la seringue pour administration orale avec de l'eau et en la vidant (voir **Figure R**). Puis retirez le piston du corps de la seringue et rincez le piston et le corps de la seringue (voir **Figure R**) sous l'eau du robinet jusqu'à ce que tout soit propre.
 - Laissez le corps de la seringue et le piston sécher à l'air libre. Une fois que le corps de la seringue et le piston sont secs, remplacez le piston dans le corps de la seringue.
- **Ne lavez pas** le godet doseur ou la seringue pour administration orale au lave-vaisselle.



Figure P

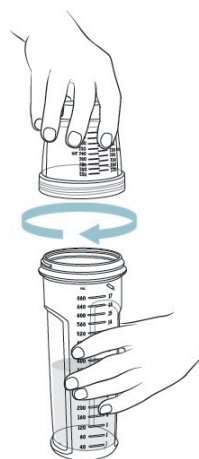


Figure Q



Figure R

Nettoyage de fin de journée

Videz et nettoyez après la troisième dose individuelle

Étape 7

Après avoir pris ou administré la troisième dose individuelle, jetez toute solution buvable de KYGEVVI restante dans l'évier.

Ne conservez pas la solution buvable de KYGEVVI pour un autre jour.

- Retirez le joint du godet doseur pour le nettoyer soigneusement (voir **Figure S**).
- Nettoyez le flacon de mélange, le godet doseur et le joint à la main avec du savon et de l'eau tiède. Utilisez une brosse pour retirer tout résidu restant dans le flacon de mélange ou le godet doseur (voir **Figure T**).
- Essuyez le flacon de mélange, le godet doseur et le joint avec un torchon propre. Remplacez le joint sec sur le godet doseur, avec le **côté mince du joint** face à la rainure.
- Si vous avez utilisé la seringue pour administration orale, nettoyez-la à l'eau froide :
 - Rincez la seringue pour administration orale à l'eau froide en remplissant la seringue pour administration orale avec de l'eau et en la vidant (voir **Figure U**). Puis retirez le piston du corps de la seringue et rincer le piston et le corps de la seringue sous l'eau du robinet jusqu'à ce que tout soit propre (voir **Figure U**).
 - Laissez le corps de la seringue et le piston sécher à l'air libre. Une fois que le corps de la seringue et le piston sont secs, remplacez le piston dans le corps de la seringue.
- **Ne lavez pas** le flacon de mélange, le godet doseur, le joint ou la seringue pour administration orale au lave-vaisselle.
- Conservez tout le matériel dans un endroit propre et sec, hors de portée des enfants, pour une utilisation le jour suivant.



Figure S

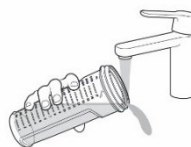


Figure T

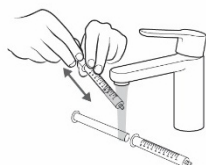


Figure U



Entretien du godet doseur

Remplacement d'un joint perdu ou endommagé

Changement du joint du godet doseur

En cas de perte du joint du godet doseur ou si vous constatez une fuite lorsque le flacon de mélange et le godet doseur sont fermés hermétiquement, changez le joint en utilisant l'un des deux joints de rechange fournis dans le kit du dispositif d'administration. Suivez ces étapes pour remplacer le joint :

- Retirez le joint du godet doseur (voir **Figure V**). Ignorez cette étape en cas de perte du joint.
- Nettoyez la rainure du godet doseur avec de l'eau tiède (voir **Figure W**).
- Prenez un nouveau joint de la boîte de joints de rechange (voir **Figure X**).
- Insérez le joint dans la rainure du godet doseur, avec le **côté mince du joint** face à la rainure (voir **Figure Y**).



Figure V



Figure W

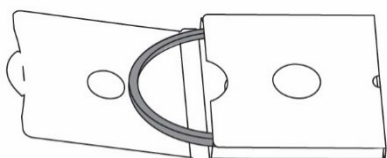


Figure X



Figure Y

Contactez votre professionnel de santé ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ces instructions d'utilisation.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES PRESENTEES PAR
L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.