

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KYGEVVI 2 g/2 g polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2 g di doxycitina e 2 g di doxiribtimina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.
Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KYGEVVI è indicato per il trattamento dei pazienti pediatrici e adulti affetti da deficit di timidina chinasi 2 (Tk2d) geneticamente confermato, con età d'esordio dei sintomi pari a 12 anni o inferiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

KYGEVVI è destinato all'uso secondo le istruzioni e sotto la supervisione di operatori sanitari specializzati con esperienza nella gestione di pazienti affetti da patologie mitocondriali.

Posologia

Il dosaggio di KYGEVVI è basato sul peso del paziente; la rivalutazione del peso deve essere effettuata dal medico prescrittore.

KYGEVVI viene titolato e dosato in base alla tollerabilità individuale del paziente, fino a una dose di mantenimento massima raccomandata di 400 mg/kg/giorno di doxycitina e 400 mg/kg/giorno di doxiribtimina.

KYGEVVI deve essere somministrato ogni giorno in 3 dosi uguali da assumere durante i pasti.

Tabella 1: Schema posologico raccomandato per KYGEVVI¹:

Dosaggio iniziale	130 mg/kg/giorno di doxycitina e 130 mg/kg/giorno di doxiribtimina
Giorno 14, dosaggio intermedio	260 mg/kg/giorno di doxycitina e 260 mg/kg/giorno di doxiribtimina
Giorno 28, dosaggio di mantenimento	400 mg/kg/giorno di doxycitina e 400 mg/kg/giorno di doxiribtimina

¹Per i pazienti con compromissione renale moderata o severa deve essere utilizzata una titolazione più lenta (almeno 4 settimane tra ogni aumento della dose).

Le Tabelle 2, 3, 4 e 5 mostrano il numero adeguato di bustine di KYGEVVI in polvere e il volume di diluizione richiesto in base al peso corporeo per i livelli di dosaggio raccomandati.

Dose ritardata o saltata

Se una dose viene saltata, questa deve essere assunta il prima possibile. Tuttavia, se mancano meno di 2 ore alla dose successiva, la dose non deve essere assunta. Il paziente deve assumere la dose successiva all'ora abituale. Non assumere una dose doppia o aggiuntiva per compensare la dose dimenticata.

Se una dose non è deglutita e viene espulsa o se non si è certi che il medicinale sia stato assunto interamente, non deve essere assunta un'altra dose. Attendere fino alla dose successiva programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono state effettuate valutazioni farmacocinetiche specifiche negli anziani. Non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani sulla base dei dati limitati disponibili in pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Compromissione renale

Non vi è esperienza riguardo all'uso di doxycitina e doxiribtimina in pazienti affetti da TK2d e compromissione renale. Non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 60 e ≤ 90 mL/min/1,73 m²). Non è possibile fornire raccomandazioni specifiche sul dosaggio nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR ≥ 30 e ≤ 59 mL/min/1,73 m²) o severa (eGFR ≥ 15 e ≤ 29 mL/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

A causa della possibilità di elevata esposizione in pazienti con compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafo 5.2), deve essere utilizzata una titolazione più lenta (almeno 4 settimane tra ogni aumento della dose) per consentire una valutazione della tollerabilità della dose e per mitigare le potenziali conseguenze sulla sicurezza di questa elevata esposizione a KYGEVVI.

Compromissione epatica

L'esperienza nell'uso di doxycitina e doxiribtimina in pazienti con compromissione epatica è limitata. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica lieve (criteri del National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)) (vedere paragrafo 4.4.). Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni sulle modifiche del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Modo di somministrazione

KYGEVVI è per uso orale.

La soluzione orale ricostituita deve essere assunta durante i pasti 3 volte al giorno, in dosi ugualmente divise, a distanza di circa 6 ore \pm 2 ore l'una dall'altra.

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di 130 mg/kg/giorno di doxecitina e 130 mg/kg/giorno di doxiribtimina soluzione orale e preparazione in base al peso corporeo

Peso corporeo (kg)	Preparazione giornaliera della soluzione orale		Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)		
	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (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'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola, se moltiplicato per tre, può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

Tabella 3: Dose intermedia raccomandata dal giorno 14 di 260 mg/kg/giorno di doxycitina e 260 mg/kg/giorno di doxribtimina soluzione orale e preparazione in base al peso corporeo

Peso corporeo (kg)	Preparazione giornaliera della soluzione orale		Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (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'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola, se moltiplicato per tre, può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

Tabella 4: Dose di mantenimento raccomandata dal giorno 28 di 400 mg/kg/giorno di doxycitina e 400 mg/kg/giorno di doxiribtimina soluzione orale e preparazione in base al peso corporeo

Peso corporeo (kg)	Preparazione giornaliera della soluzione orale		Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (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'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola, se moltiplicato per tre, può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

NOTA: l'esperienza in pazienti di peso > 85 kg è molto limitata. Nel caso di pazienti con peso > 85,0 kg, il volume giornaliero totale supererà i 640 mL e **la dose singola** di soluzione orale dovrà essere **preparata tre volte al giorno** anziché una volta al giorno.

Quando il volume della singola dose supera i 225 mL, deve essere suddiviso in due porzioni separate da assumere immediatamente l'una dopo l'altra. Il bicchiere dosatore del kit del dispositivo di somministrazione deve essere utilizzato per misurare e somministrare accuratamente ciascuna porzione.

Tabella 5: Dose di mantenimento raccomandata dal giorno 28 di KYGEVVI soluzione orale e preparazione per pazienti di peso > 85,0 kg

Peso corporeo (kg)	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (mL) ^a	Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
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'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

Se il paziente è incapace di deglutire, la dose prescritta di KYGEVVI può essere somministrata tramite sonda per nutrizione. Seguire le istruzioni specifiche della sonda per nutrizione per una corretta somministrazione del medicinale.

- Preparare la soluzione orale utilizzando il kit del dispositivo di somministrazione raccomandato.
- Sciogliere il numero prescritto di bustine di polvere in acqua a temperatura ambiente.
 - Utilizzare 40 mL di acqua per bustina.
 - Non miscelare con altri medicinali, liquidi, polveri o alimenti.
- Preparare ogni mattina la quantità necessaria per un giorno di trattamento di soluzione orale oppure, per un volume giornaliero totale superiore a 640 mL per pazienti di peso superiore a > 85,0 kg; preparare separatamente la soluzione per ciascuna dose singola.
 - Versare prima la quantità d'acqua prescritta nel flacone di miscelazione. Quindi aggiungere la polvere contenuta nelle bustine.
 - Chiudere il flacone di miscelazione con il bicchiere dosatore, capovolgerlo e riportarlo in posizione verticale almeno 20 volte per miscelare.
 - Dopo la somministrazione, conservare il flacone di miscelazione a temperatura ambiente o in frigorifero.
- Prima di ogni somministrazione, capovolgere lentamente il flacone di miscelazione e riportarlo nella posizione verticale iniziale almeno 3 volte.

Eventuali residui dopo l'assunzione della terza dose giornaliera devono essere eliminati. Per istruzioni dettagliate sulla ricostituzione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Livelli elevati di enzimi epatici e disfunzione/insufficienza epatica sono stati osservati come manifestazioni cliniche del TK2d. Negli studi clinici sono stati osservati aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi [ALT] e/o aspartato aminotransferasi [AST] in pazienti affetti da TK2d dopo il trattamento con KYGEVVI. I livelli di transaminasi devono essere controllati prima dell'inizio del trattamento e le variazioni della funzionalità epatica devono essere monitorate periodicamente durante il trattamento con KYGEVVI e secondo la gestione clinica di routine del paziente.

La diarrea è un sintomo correlato al TK2d, nonché un effetto indesiderato noto del trattamento con KYGEVVI (vedere paragrafo 4.8). La diarrea può essere gestita secondo la pratica terapeutica

standard, includendo l'uso di farmaci antidiarroici. In base alla gravità della diarrea, la dose di KYGEVVI deve essere ridotta o sospesa temporaneamente fino al miglioramento della diarrea o al ritorno al basale, quindi ripresa gradualmente (vedere paragrafo 4.2) fino al raggiungimento della dose tollerata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo* nei pazienti adulti o pediatrici. Alcuni farmaci citotossici e antivirali (ad es. cedazuridina, cisplatino, tipiracil, brivudina, stavudina, ribavirina, fludarabina) possono interagire con la doxecitina e la doxribtimina influenzando gli enzimi che metabolizzano la doxecitina o la doxribtimina o i trasportatori di nucleosidi. Tali interazioni non sono state osservate nei pazienti affetti da TK2d trattati con doxecitina e doxribtimina; la loro rilevanza clinica rimane pertanto sconosciuta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di doxecitina e doxribtimina in donne in gravidanza sono limitati. I nucleosidi pirimidinici endogeni vengono trasportati attraverso la placenta dai trasportatori nucleosidici placentari per soddisfare il fabbisogno fetale di nucleosidi.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di KYGEVVI durante la pianificazione della gravidanza e durante la gravidanza stessa può essere preso in considerazione se i benefici clinici superano i rischi.

Allattamento

Non è noto se la doxecitina e la doxribtimina siano escreti nel latte materno, ma i nucleosidi e i nucleotidi pirimidinici endogeni sono presenti in modo naturale nel latte materno. Alle dosi terapeutiche di KYGEVVI non sono previsti effetti sui neonati allattati al seno. KYGEVVI può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di doxecitina e doxribtimina sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La doxecitina e la doxribtimina non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza delle reazioni avverse si basa su dati aggregati provenienti da studi clinici (MT-1621-101 e TK0102) condotti su 50 pazienti esposti a KYGEVVI per una durata mediana di 78,2 mesi (min 4, max 157), con una dose di mantenimento mediana di 387,2 mg/kg/giorno di doxecitina e 387,2 mg/kg/giorno di doxribtimina (min 170; max 400).

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono state diarrea (86%), vomito (28%), dolore addominale (incluso dolore addominale superiore) (26%).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (ADR) riportate negli studi clinici sono classificate in base alla Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA, al Termine Preferito e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$). La bassa prevalenza del TK2d e le dimensioni ridotte del database di sicurezza del medicinale non consentono di identificare reazioni avverse classificate come rare o molto rare.

Tabella 6: Elenco tabellare delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, vomito, dolore addominale (incluso dolore addominale superiore)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali quali diarrea, vomito e dolore addominale (incluso dolore addominale superiore) sono reazioni avverse riportate molto comunemente durante il trattamento con doxycitina e doxiribtimina. Nella popolazione di sicurezza aggregata, 37 partecipanti su 50 (74%) hanno manifestato diarrea a breve distanza dall'inizio del trattamento (< 3 mesi). La maggior parte degli episodi di diarrea è risultata di gravità da lieve a moderata e generalmente si è risolta spontaneamente o è migliorata in seguito a una riduzione temporanea della dose. Dei 133 episodi totali di diarrea, il 12% (16/133) ha richiesto una riduzione della dose con una durata mediana di 80 giorni (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Nessuno dei 50 partecipanti ha interrotto il trattamento a causa di disturbi gastrointestinali, inclusa la diarrea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati sui sintomi associati al sovradosaggio.

Negli studi clinici sono state somministrate dosi di 130 mg/kg/giorno di doxycitina e 130 mg/kg/giorno di doxiribtimina titolate fino a una dose di mantenimento di 400 mg/kg/giorno di doxycitina e 400 mg/kg/giorno di doxiribtimina con una dose intermedia di 260 mg/kg/giorno di doxycitina e 260 mg/kg/giorno di doxiribtimina, suddivise in 3 dosi giornaliere uguali, senza tossicità limitante la dose.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il tratto alimentare e il metabolismo, prodotti per il tratto alimentare e il metabolismo vari, codice ATC: A16AX29

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione principale di doxecitina e doxribtimina consiste nell'incorporazione dei nucleosidi desossicitidina (dC) e desossitimidina (dT) nell'acido desossiribonucleico (DNA) mitocondriale dei muscoli scheletrici, al fine di ripristinare il numero di copie del DNA mitocondriale e migliorare la funzione dei muscoli scheletrici nei pazienti affetti da TK2d. Doxecitina e doxribtimina utilizzano verosimilmente l'attività residua della TK2 e le vie di fosforilazione citosolica, quali la timidina chinasi 1 e la deossicitidina chinasi, per aumentare i precursori del DNA mitocondriale (deossicitidina trifosfato e deossitimidina trifosfato) nei mitocondri.

Effetti farmacodinamici

Non sono stati condotti studi farmacodinamici formali con doxecitina e doxribtimina. Gli effetti di doxecitina e doxribtimina sull'elettrofisiologia cardiaca non sono stati determinati in uno studio clinico formale poiché la doxecitina e la doxribtimina sono chimicamente identiche ai nucleosidi endogeni ubiquitari.

Efficacia clinica

I dati provenienti da due studi clinici (MT-1621-101 e TK0102) sono stati aggregati per valutare l'efficacia e la sicurezza di doxecitina e doxribtimina in pazienti affetti da TK2d geneticamente confermato.

MT-1621-101, uno studio retrospettivo basato sulla revisione delle cartelle cliniche, ha raccolto dati su 38 partecipanti pediatrici e adulti affetti da TK2d trattati con nucleos(t)idi pirimidinici. TK0102 è uno studio clinico in corso, condotto in aperto, a braccio singolo, in partecipanti con TK2d precedentemente trattati con nucleos(t)idi pirimidinici. Un totale di 47 partecipanti è stato arruolato nello studio TK0102, dei quali 35 provenivano dallo studio MT-1621-101. Dopo l'arruolamento nello studio TK0102, i partecipanti sono stati trattati con (o sono passati a) doxecitina e doxribtimina.

Insieme, gli studi MT-1621-101 e TK0102 comprendono 39 partecipanti con un'età di insorgenza dei sintomi del TK2d ≤ 12 anni. Un totale di 26 pazienti (67%) era di sesso maschile; l'età mediana di insorgenza dei sintomi del TK2d era di 1,89 anni (Q1, Q3 = 1,2, 2,7) e la durata mediana del trattamento è stata di 91,4 mesi (Q1, Q3 = 80,2, 117,8; tutti trattati >5 anni).

Le tappe dello sviluppo motorio, il supporto ventilatorio e il supporto alimentare sono stati confrontati pre e post-trattamento.

Tappe motorie

La perdita e la riacquisizione delle tappe dello sviluppo motorio prima e dopo il trattamento nel sottogruppo di popolazione con un'età di insorgenza dei sintomi del TK2d ≤ 12 anni trattato negli studi MT-1621-101 + TK0102 sono riassunte nella Tabella 7.

Tabella 7: Traguardi dello sviluppo motorio persi e riacquisiti, età all'insorgenza dei sintomi del TK2d ≤ 12 anni, popolazione valutabile negli studi MT-1621-101 + TK0102

	PERSI		RIACQUISITI	
	Prima dell'inizio del trattamento ^(a)	Dopo l'inizio del trattamento ^(b)	Prima dell'inizio del trattamento ^(c)	Dopo l'inizio del trattamento ^(d)
≥ 1 capacità delle tappe motorie	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Capacità delle tappe dello sviluppo motorio				
Mantenere la testa eretta, senza assistenza	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Tenere la posizione seduta, senza assistenza	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)

Tabella 7: Traguardi dello sviluppo motorio persi e riacquisiti, età all'insorgenza dei sintomi del TK2d ≤ 12 anni, popolazione valutabile negli studi MT-1621-101 + TK0102

	PERSI		RIACQUISITI	
	Prima dell'inizio del trattamento ^(a)	Dopo l'inizio del trattamento ^(b)	Prima dell'inizio del trattamento ^(c)	Dopo l'inizio del trattamento ^(d)
Stare in piedi , con assistenza	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
senza assistenza	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Camminare , con assistenza	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
senza assistenza	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Salire le scale , con assistenza	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
senza assistenza	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Correre	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a) Per la statistica riassuntiva della situazione pre-trattamento, il denominatore rappresenta il numero di partecipanti che hanno inizialmente raggiunto una tappa fondamentale dello sviluppo motorio nel periodo pre-trattamento.

^(b) Per la statistica riassuntiva post-trattamento, il denominatore rappresenta il numero di partecipanti che hanno inizialmente acquisito una tappa motoria dello sviluppo pre-trattamento e non l'hanno persa pre-trattamento o hanno acquisito una tappa motoria dello sviluppo post-trattamento.

^(c) Il denominatore rappresenta il numero di partecipanti che avevano inizialmente raggiunto una tappa fondamentale dello sviluppo motorio e l'hanno poi persa nel periodo pre-trattamento.

^(d) Il denominatore rappresenta il numero di partecipanti che hanno perso una tappa dello sviluppo motorio pre-trattamento e non l'hanno riacquisita pre-trattamento o hanno perso una tappa dello sviluppo post-trattamento.

Supporto ventilatorio e alimentare

Nella popolazione trattata negli studi MT-1621-101 + TK0102 con un'età all'insorgenza dei sintomi del TK2d ≤ 12 anni, prima dell'inizio del trattamento, 18/39 (46%) partecipanti hanno iniziato la ventilazione assistita e nessun partecipante ha interrotto la ventilazione assistita. Dopo l'inizio del trattamento, 5/21 (24%) partecipanti hanno iniziato la ventilazione assistita, mentre 5/23 (22%) hanno interrotto la ventilazione assistita.

Per quanto riguarda il supporto alimentare, prima dell'inizio del trattamento, 12/39 (31%) partecipanti avevano una sonda per la nutrizione. Dopo l'inizio del trattamento, 4/28 (14%) partecipanti hanno iniziato il supporto alimentare e 2 di questi hanno successivamente interrotto il supporto alimentare dopo l'inizio del trattamento.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) sarà aggiornato, quando necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di doxecitina e doxribtimina sono state studiate in volontari sani, in partecipanti con compromissione renale moderata e severa e in partecipanti pediatriche e adulti con TK2d. La farmacocinetica di doxecitina e doxribtimina è stata caratterizzata da una variabilità intra-soggetto e tra soggetti da moderata a elevata.

Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di doxecitina e doxribtimina nell'uomo non è nota, ma si prevede che sia bassa (< 10%). Dopo la somministrazione orale di doxecitina e doxribtimina, le concentrazioni plasmatiche medie di picco (C_{max}) di dC e dT si raggiungono dopo circa 1,5 ore (T_{max}) allo stato di

digiuno. L'esposizione sistemica (C_{max} e AUC_{0-t} aggiustate rispetto al basale) in seguito a dosi singole orali crescenti di doxecitina e doxribtimina (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg, e 266,6 mg/kg) in volontari sani aumenta in modo meno che proporzionale alla dose per la dC (valori medi geometrici di [%geoCV] AUC_{0-t} di 13,49 [94,1], 23,23 [66,7], e 30,79 [76,5] ng*hr/ml, rispettivamente) e in modo più che proporzionale alla dose per la dT (valori medi geometrici di [%geoCV] AUC_{0-t} di 12,56 [124,9], 31,71 [126,6], e 91,15 [94,1] ng*hr/ml, rispettivamente).

La somministrazione di 266,6 mg/kg di doxecitina e doxribtimina con un pasto ipercalorico e ricco di grassi ha aumentato la C_{max} e l' AUC_{0-t} aggiustate rispetto al basale rispettivamente del 79% e del 137% per la dC plasmatica e del 27% e del 74% per la dT plasmatica rispetto allo stato di digiuno, confermando un effetto significativo del cibo. Il pasto ipercalorico e ricco di grassi tendeva a prolungare il T_{max} di dC e dT ai valori mediani rispettivamente di 2,02 ore per dC e 4,00 ore per dT. KYGEVVI deve essere assunto durante i pasti per garantire una maggiore biodisponibilità di doxecitina e doxribtimina e per ridurre al minimo la variabilità della PK dovuta a un dosaggio non uniforme in condizione di alimentazione e di digiuno.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche di doxecitina e doxribtimina è relativamente debole (inferiore al 10%).

Biotrasformazione

La deossicitidina e la timidina (dT) sono principalmente degradate (catabolizzate), rispettivamente, dalla citidina deaminasi e dalla timidina fosforilasi in basi azotate e nel residuo di 2-deossi- α -D-ribosio 1-fosfato. I prodotti intermedi del catabolismo della deossicitidina sono la deossiuridina, l'uracile e il diidrouracile mentre i prodotti finali sono la β -alanina, l'ammoniaca e la CO_2 . La timina, la nucleobase pirimidinica della deossitimidina, viene successivamente catabolizzata a diidrotimina e infine a acido γ -amino-isobutirrico e CO_2 . La doxecitina e la doxribtimina non sono substrati degli enzimi CYP noti.

Eliminazione

Il bilancio di massa di dC e dT in seguito alla somministrazione orale di doxecitina e doxribtimina non è stato determinato. Il metabolismo epatico ed extraepatico è considerato la via principale per la clearance di dC e dT alle concentrazioni plasmatiche rilevanti per l'intervallo di dosi proposto di doxecitina e doxribtimina.

L'escrezione urinaria di dC e dT immodificati è estremamente bassa (< 1% della dose) nei volontari sani in seguito alla somministrazione orale singola di doxecitina e doxribtimina. Tuttavia, prendendo in considerazione la bassa biodisponibilità orale prevista, l'eliminazione renale potrebbe essere più pronunciata. L'eliminazione renale di dC e dT immodificati è probabilmente una via minore nell'intervallo di dosi proposto.

Popolazioni speciali

In base all'analisi farmacocinetica della popolazione, l'età (intervallo: 0,8-81 anni), sesso e razza non sono covariate significative della variabilità nella farmacocinetica di doxecitina e doxribtimina; l'età è stata una covariata significativa delle concentrazioni plasmatiche stimate al basale di dT. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose per età, sesso o razza.

Compromissione renale

In uno studio clinico dedicato, la compromissione renale è stata associata a un aumento sostanziale dell'esposizione sistemica (C_{max} , AUC_{0-t}) di dC e dT in seguito a una singola somministrazione orale di 266,6 mg/kg di doxecitina e doxribtimina (133,3 mg/kg di doxecitina e 133,3 mg/kg di doxribtimina) in volontari adulti non affetti da TK2d con compromissione renale moderata (eGFR compreso tra ≥ 30 e ≤ 59 ml/min/1,73 m²) o severa (eGFR ≥ 15 e ≤ 29 ml/min/1,73 m²) rispetto a volontari sani con

funzione renale normale. Le esposizioni sistemiche a dC e dT sono state caratterizzate da un'elevata variabilità tra i soggetti. L'AUC_{0-t} plasmatica (media geometrica) aggiustata rispetto al basale è risultata più alta del 122% (56,4 vs. 25,4 ng*hr/ml) e del 66% (52,8 vs. 31,8 ng*hr/ml) rispettivamente nei partecipanti con compromissione renale moderata e severa, rispetto ai gruppi di controllo sani abbinati. L'AUC_{0-t} plasmatica (media geometrica) aggiustata rispetto al basale è risultata più alta del 447% (23,7 vs. 4,34 ng*hr/ml) e del 148% (31,5 vs. 12,7 ng*hr/ml) rispettivamente nei partecipanti con insufficienza renale moderata e severa, rispetto ai soggetti sani abbinati. L'escrezione urinaria di dC e dT immo modificati era bassa (< 1% della dose) in tutti i gruppi. Tuttavia, si prevede che la biodisponibilità orale assoluta sia bassa e, pertanto, l'influenza della funzionalità renale potrebbe essere sottovalutata sulla base dei soli dati relativi all'escrezione urinaria.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la farmacocinetica di doxycitina e doxoritmina nella compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Ai partecipanti pediatrici con TK2d nel programma clinico sono state somministrate doxycitina e doxoritmina con lo stesso regime di dosaggio (basato sul peso corporeo) degli adulti. Le differenze sistematiche nelle esposizioni a dC e dT non sono risultate evidenti tra i partecipanti pediatrici e quelli adulti, se si considera la variabilità interindividuale e il numero limitato di partecipanti. Non è possibile escludere l'impatto dei processi di maturazione nei percorsi metabolici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, e tossicità giovanile.

Nella prole dei conigli è stata osservata una maggiore incidenza di aorta distesa, tronco polmonare stretto, sterni deformati, sterni non completamente ossificati e centri cervicali non completamente ossificati. Tuttavia, queste malformazioni e variazioni scheletriche sono state osservate a esposizioni molto superiori alla massima esposizione umana e si sono verificate solo in feti nati da femmine gravide con tossicità materna. Inoltre, nei ratti non è stata riscontrata alcuna tossicità embriofetale. Pertanto, questi effetti sono considerati di scarsa rilevanza per l'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, liquidi, polveri o alimenti.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la ricostituzione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Può essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Se non viene utilizzata entro 16 ore, la soluzione orale deve essere gettata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in foglio laminato composta da PET/Alluminio/polietilene a bassa densità.

Confezione da 30 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione

- Preparare la soluzione orale di doxecitina e doxiribtimina a temperatura ambiente.
- Utilizzare il flacone di miscelazione e il bicchiere (il “sistema di dosaggio”) forniti nel kit del dispositivo di somministrazione.
- Sciogliere il numero prescritto di bustine di polvere con acqua a temperatura ambiente.
 - Ogni bustina contiene 2 g di doxecitina e 2 g di doxiribtimina.
 - Utilizzare 40 mL di acqua per bustina.
- Preparare ogni mattina la quantità giornaliera necessaria di soluzione orale oppure, per un volume giornaliero totale superiore a 640 mL in pazienti di peso superiore a > 85,0 kg; preparare separatamente la soluzione per ogni dose singola.
 - Versare prima la quantità d’acqua prescritta nel flacone di miscelazione. Quindi aggiungere la polvere contenuta nelle bustine.
 - Chiudere il flacone di miscelazione con il bicchiere dosatore, capovolgerlo e riportarlo nella posizione verticale iniziale almeno 20 volte per miscelare.
- Una volta preparata, la soluzione orale deve essere assunta entro 16 ore.
- Prima di ogni somministrazione, capovolgere lentamente il flacone di miscelazione e riportarlo nella posizione verticale iniziale almeno 3 volte.
- Gettare eventuali residui dopo l’assunzione della terza dose giornaliera.

Sonde per nutrizione

La soluzione orale ricostituita di KYGEVVI è compatibile con le sonde per nutrizione più comunemente disponibili (in poliuretano, cloruro di polivinile, silicone) a partire dalla misura 4 French e fino a una lunghezza massima di 125 cm. Per il risciacquo della sonda per nutrizione, è sufficiente un singolo lavaggio con un volume d’acqua equivalente al volume di priming del sondino. Seguire le istruzioni della sonda per nutrizione per somministrare il medicinale.

La soluzione ricostituita è opalescente, incolore e può presentare residui di polvere sul fondo o in superficie.

Vedere le istruzioni per l’uso riportate alla fine del foglio illustrativo.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2013/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro {tempistica concordata con il CHMP}.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): TK0109: per descrivere gli aspetti di sicurezza e gli esiti clinici del trattamento con doxecitina e doxribtimina in pazienti con deficit di timidina chinasi 2 (TK2d) con età di insorgenza dei sintomi pari o inferiore a 12 anni.	Annuale (con nuova valutazione ogni anno)
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di Kygeevi nel trattamento dei pazienti con deficit di timidina chinasi 2 (TK2d), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà aggiornamenti annuali riguardanti ogni nuova informazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di Kygeevi.	Annuale (con nuova valutazione ogni anno)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KYGEVVI 2 g/2 g, polvere per soluzione orale
doxycitina/doxiribtimina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni bustina contiene 2 g di doxycitina e 2 g di doxiribtimina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione orale
30 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale dopo la ricostituzione.

Spingere e sollevare per aprire.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Soluzione orale ricostituita: Utilizzare entro 16 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Soluzione orale ricostituita: Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Può essere conservato in frigorifero. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2013/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kygeevi 2 g/2 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KYGEVVI 2 g/2 g, polvere per soluzione orale
doxycitina/doxribtimina
Usa orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

KYGEVVI 2 g/2 g, polvere per soluzione orale doxectina/doxribtimina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KYGEVVI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere KYGEVVI
3. Come prendere KYGEVVI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KYGEVVI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è KYGEVVI e a cosa serve

KYGEVVI contiene i principi attivi doxectina e doxribtimina. KYGEVVI è noto come terapia a base di nucleosidi.

KYGEVVI è utilizzato in bambini e adulti, in cui i sintomi della malattia sono comparsi per la prima volta all'età di 12 anni o prima, per il trattamento del deficit di timidina chinasi 2 (TK2d), una rara forma ereditaria di sindrome da deplezione e delezione del DNA mitocondriale.

I mitocondri sono componenti della cellula responsabili della produzione di energia e possiedono un proprio materiale genetico chiamato DNA mitocondriale. Il TK2d è causato da mutazioni (variazioni) in un gene chiamato TK2, il quale fornisce istruzioni per la produzione di una proteina nota come timidina chinasi 2. Tale proteina consente ai mitocondri di funzionare in modo corretto. Le mutazioni nel gene TK2 causano la produzione di una proteina difettosa. Di conseguenza, i mitocondri non possono produrre copie sufficienti del loro DNA, portando quindi a una graduale perdita di energia nei pazienti con TK2d. Il TK2d colpisce principalmente i muscoli, causando debolezza, in modo particolare nei muscoli utilizzati per il movimento, la respirazione e la deglutizione.

2. Cosa deve sapere prima di prendere KYGEVVI

Non prenda KYGEVVI

- se è allergico ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere KYGEVVI se:

- Ha o ha avuto problemi al fegato, poiché durante il trattamento con KYGEVVI possono riscontrarsi valori elevati nei test di funzionalità epatica. Il medico controllerà il fegato prima e durante il trattamento con KYGEVVI.
- Ha diarrea, in quanto il medico potrebbe dover aggiustare la Sua dose.

Altri medicinali e KYGEVVI

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali in grado di uccidere le cellule, come ad esempio quelle tumorali, e farmaci antivirali (ad esempio, cedazuridina, cisplatino, tipiracil, brivudina, stavudina, ribavirina, fludarabina)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gli effetti di KYGEVVI in gravidanza non sono noti, quindi non prenda questo medicinale se è incinta o se pensa di esserlo, a meno che il medico non lo raccomandi espressamente.

Se sta pianificando l'allattamento al seno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, in quanto non è noto se il medicinale è in grado di passare nel latte materno umano, sebbene non siano previsti effetti sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non ha alcun effetto, o quasi, sulla guida e sull'uso di macchinari.

3. Come prendere KYGEVVI

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione dei disturbi mitocondriali.

Dosaggio di KYGEVVI

- La dose di KYGEVVI si basa sul peso del paziente. Il medico le indicherà il numero di bustine e il volume d'acqua da utilizzare per la preparazione della quantità giornaliera.
- La dose iniziale giornaliera raccomandata è di 130 mg di doxecitina e 130 mg di doxibtimina per ogni kg di peso corporeo al giorno.
- Il medico può modificare la dose in base a come tollera il farmaco.
- Il medico può modificare il numero di bustine per ottenere la dose raccomandata in base alle variazioni del suo peso.
- Assumere sempre il medicinale con il cibo.

Preparazione di KYGEVVI

- Per preparare la soluzione orale ricostituita, utilizzare il sistema di dosaggio raccomandato (flacone e bicchiere dosatore).
- KYGEVVI deve essere preparato solo con acqua a temperatura ambiente (tra i 15 °C e i 25 °C).
- Non miscelare KYGEVVI in polvere con altri medicinali, liquidi, polveri o alimenti.
- È necessario leggere attentamente e seguire le **“Istruzioni per l'uso (Instruction For Use, IFU)”** allegate per la preparazione e l'assunzione di KYGEVVI.

Assunzione di KYGEVVI

- Assumere per bocca (per via orale) 3 volte al giorno in dosi equamente divise, a distanza di circa 6 ore \pm 2 ore.
- Deve assumere KYGEVVI con il cibo.
- Se salta una dose o se non è sicuro di aver assunto tutto il medicinale, non assuma un'altra dose. Attenda fino alla dose successiva programmata.
- Se necessario, questo medicinale può essere somministrato tramite sonda per la nutrizione durante o dopo la somministrazione del pasto (vedere la sezione "Uso della sonda per nutrizione").

Uso della sonda per nutrizione

- La soluzione orale di KYGEVVI è compatibile con la maggior parte delle sonde per nutrizione comunemente disponibili (poliuretano, cloruro di polivinile, silicone) a partire da 4 French in su con una lunghezza massima di 125 cm.
- Assicurarsi che KYGEVVI sia somministrato durante o dopo un pasto.
- Se si assume o si somministra KYGEVVI tramite sonda per nutrizione, assicurarsi di seguire le istruzioni del produttore. Per ulteriori informazioni, rivolgersi al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se prende più KYGEVVI di quanto deve

Se sospetta di aver accidentalmente assunto una dose di KYGEVVI superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere KYGEVVI

Se dimentica una dose, deve assumerla non appena se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 2 ore alla dose successiva programmata, non prenda la dose dimenticata e assumi solo la dose successiva prevista all'orario stabilito. Non assumere dosi doppie o aggiuntive per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con KYGEVVI

L'interruzione o la sospensione del trattamento con questo medicinale può causare la ricomparsa dei sintomi. Parli con il medico prima di interrompere KYGEVVI. Il medico discuterà con Lei i possibili effetti indesiderati e i rischi. Il medico potrebbe anche volerla monitorare attentamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Diarrea
- Vomito (provare nausea)
- Mal di pancia (dolore addominale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare KYGEVVI

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sulla scatola dopo "SCAD.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Soluzione ricostituita

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere utilizzata entro 16 ore.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Può essere conservata in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).

Non congelare.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene KYGEVVI

- I principi attivi sono doxecitina e doxribtimina. Una bustina contiene 2 g di doxecitina e 2 g di doxribtimina.
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra (E551), magnesio stearato (E470b).

Descrizione dell'aspetto di KYGEVVI e contenuto della confezione

KYGEVVI è una polvere da bianca a biancastra per soluzione orale, fornita in bustina. Ciascuna scatola contiene 30 bustine.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

Produttore

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1-2

Schorndorf, Baden-Württemberg, 73614

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: + 370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni per l'uso

Indice

- **Istruzioni per l'uso**
 - Informazioni importanti
- **Prima di iniziare**
 - Materiali per preparare, assumere o somministrare KYGEVVI
- **Informazioni importanti**
 - Cosa occorre sapere prima di preparare e assumere o somministrare KYGEVVI
- **Preparazione della quantità giornaliera di KYGEVVI**
 - Preparare i materiali
 - Misurare l'acqua e aggiungere le bustine di polvere
 - Miscelare e ispezionare il medicinale
- **Metodi di dosaggio**
 - Come misurare la dose singola
- **Dosi singole pari o superiori a 50 mL**
 - Misurare e assumere o somministrare la dose singola
- **Dosi singole inferiori a 50 mL**
 - Misurare e assumere o somministrare la dose singola
- **Tra dosi singole**
 - Pulire dopo la prima e la seconda dose singola
- **Pulizia di fine giornata**
 - Versare la terza dose singola e pulire
- **Cura del bicchiere dosatore**
 - Sostituire la guarnizione se viene smarrita o danneggiata
- **Recapiti**
 - Contattare il proprio operatore sanitario o il farmacista

Istruzioni per l'uso

Informazioni importanti

Le presenti istruzioni per l'uso contengono informazioni su come preparare e assumere "o somministrare" una dose giornaliera di KYGEVVI.

Leggere attentamente le presenti istruzioni per l'uso prima di assumere o somministrare KYGEVVI e ad ogni nuovo rifornimento del medicinale. Potrebbero esserci informazioni aggiornate. Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il proprio medico curante in merito alla propria condizione medica o al proprio trattamento.

Quando le viene prescritto KYGEVVI per la prima volta, le verranno fornite le scatole da 30 bustine di polvere di KYGEVVI e il kit del dispositivo di somministrazione (vedere **Figura A**).

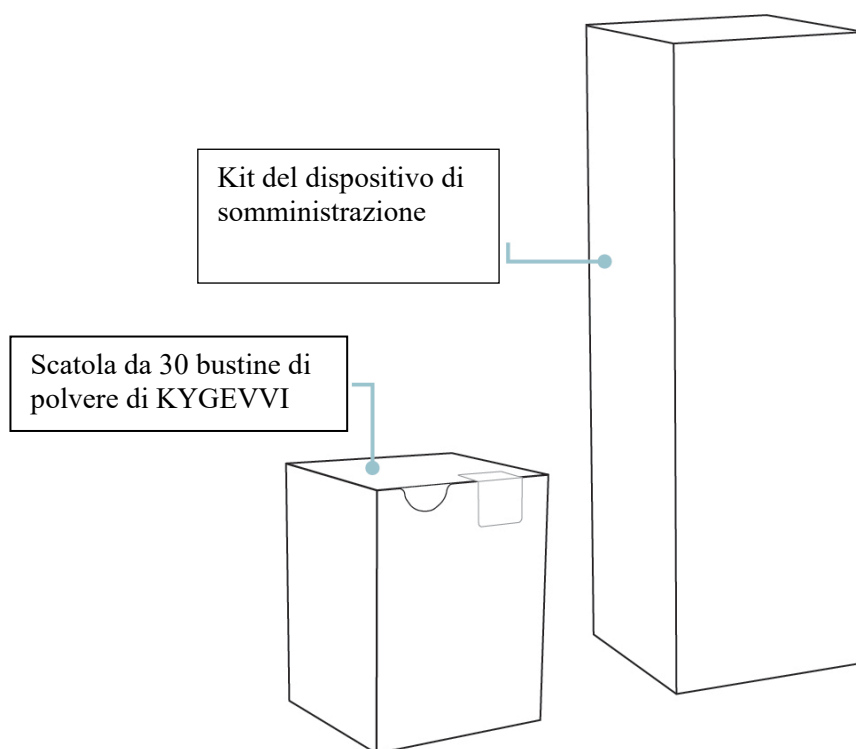
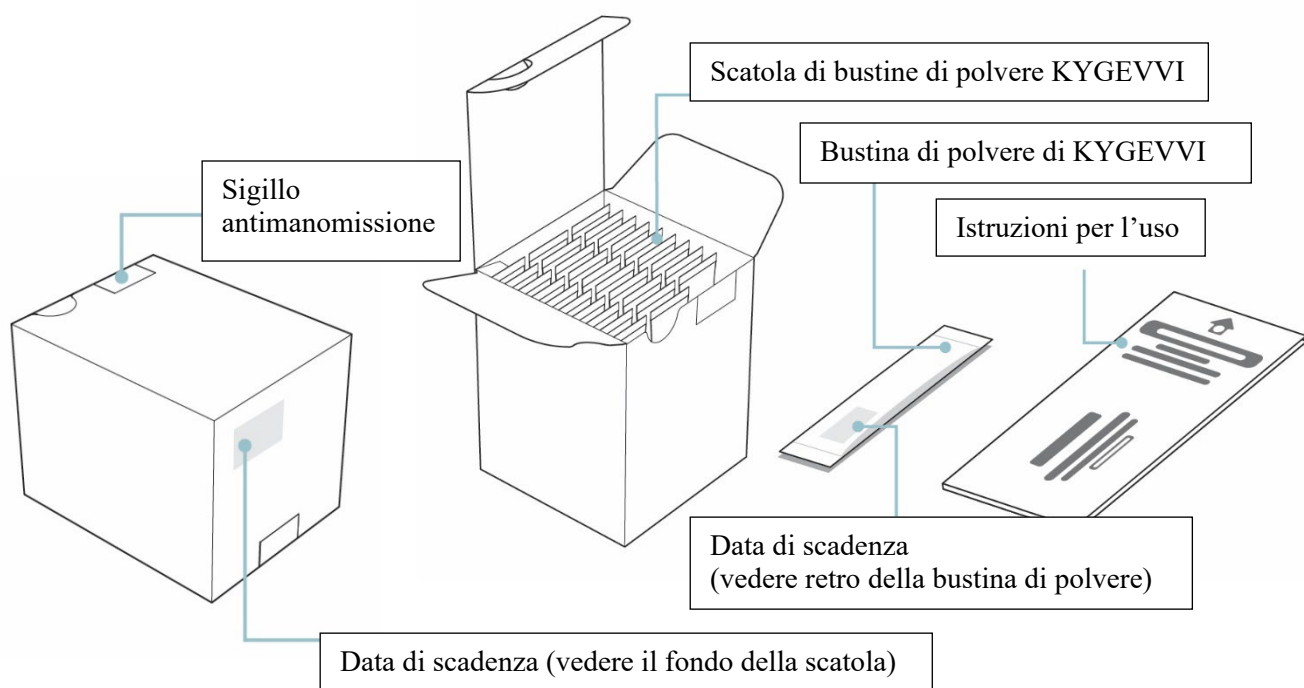


Figura A

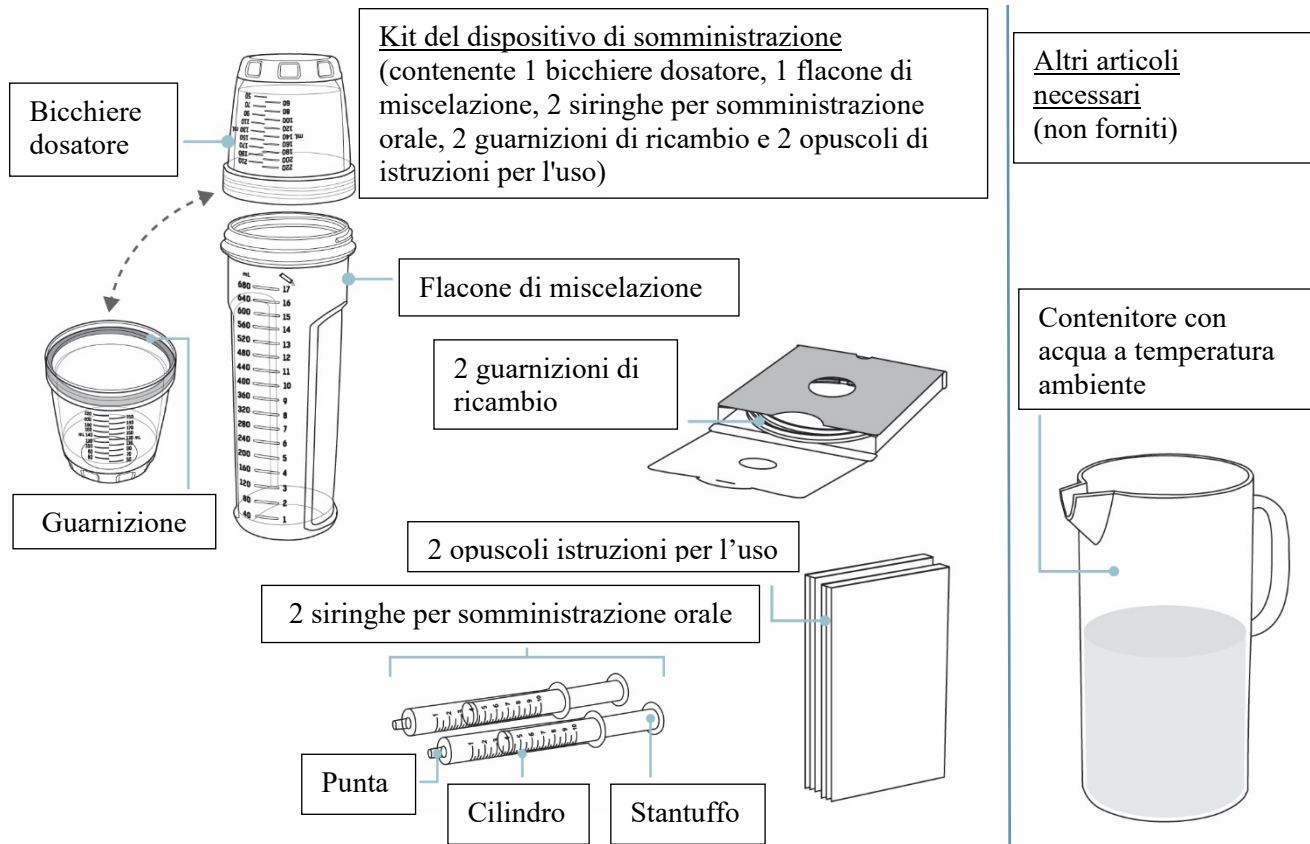
Prima di iniziare

Materiali per preparare, assumere o somministrare KYGEVVI Scatola da 30 bustine di polvere di KYGEVVI



Prima di iniziare

Materiali per preparare, assumere o somministrare KYGEVVI

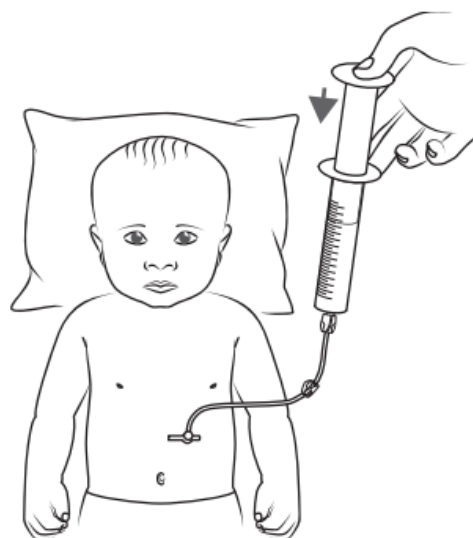


Informazioni importanti

Cosa occorre sapere prima di preparare e assumere o somministrare KYGEVVI

- Verrà preparata la **quantità giornaliera** di KYGEVVI soluzione orale da assumere in **3 dosi uguali** nel corso della giornata (a distanza di circa **6 ore** l'una dall'altra).
- Se Lei o il paziente di cui si occupa pesa più di 85,0 kg, il medico potrebbe dirle che è necessario preparare le 3 dosi giornaliere separatamente. In questo caso è importante parlare con il proprio medico in maniera dettagliata delle fasi di preparazione.
- KYGEVVI deve essere preparato e somministrato esclusivamente da persone adulte.
- Utilizzare esclusivamente il bicchiere dosatore, il flacone di miscelazione e le siringhe per somministrazione orale forniti con il kit del dispositivo di somministrazione.
- Ogni kit del dispositivo di somministrazione comprende due siringhe per somministrazione orale. Conservare la seconda siringa per somministrazione orale come riserva.
- Sciacquare e asciugare il flacone di miscelazione e il bicchiere dosatore prima del primo utilizzo. **Non** utilizzare il bicchiere dosatore, il flacone di miscelazione o la siringa per somministrazione orale se appaiono sporchi o danneggiati.
- Ogni kit del dispositivo di somministrazione può essere utilizzato per 6 mesi. Contattare il proprio medico curante quando è necessaria una sostituzione.
- Se il flacone di miscelazione, il bicchiere dosatore o la siringa per somministrazione orale sono danneggiati o se le tacche di graduazione sono mancanti o non più leggibili, rivolgersi al medico o al farmacista per la sostituzione.
- **Non** utilizzare le bustine di polvere se il sigillo antimanomissione sulla scatola è rotto.
- Miscelare la polvere di KYGEVVI solo con acqua a temperatura ambiente. **Non** miscelare la polvere di KYGEVVI con acqua fredda o calda, latte in polvere o altri liquidi o alimenti. Potrebbe rimanere della soluzione orale di KYGEVVI dopo l'assunzione delle 3 dosi singole. Gettare (smaltire) qualsiasi residuo di soluzione orale di KYGEVVI alla fine della giornata.
- Se la polvere fuoriesce dalla bustina prima dell'uso, **non** utilizzarla. Gettarla e utilizzare una nuova bustina di polvere KYGEVVI.

KYGEVVI soluzione orale è compatibile con la maggior parte delle sonde per nutrizione. Seguire i passaggi di questo libretto di istruzioni per preparare la dose giornaliera di KYGEVVI e poi seguire le istruzioni della sonda per nutrizione per somministrare KYGEVVI con una sonda per nutrizione.



Preparazione della dose giornaliera di KYGEVVI

Preparare i materiali

Passaggio 1

- a) Lavare bene le mani con acqua e sapone.
- b) Posizionare il flacone di miscelazione, il bicchiere dosatore e la siringa per somministrazione orale (se ne serve una per misurare la dose individuale) su una superficie di lavoro piana e pulita, ben illuminata. Se il bicchiere dosatore è fissato al flacone di miscelazione, svitarlo dal flacone di miscelazione e poggiarlo sul piano (vedere **Figura B**).
- c) Quando si apre la confezione di KYGEVVI per la prima volta, rompere il sigillo antimanomissione.
- d) Estrarre dalla confezione il numero prescritto di bustine di polvere KYGEVVI necessarie per la dose giornaliera di KYGEVVI. La dose giornaliera di KYGEVVI sarà suddivisa in 3 dosi singole.
- e) **Non** aprire le bustine di polvere KYGEVVI fino al Passaggio 2.

Nota: Il flacone di miscelazione è contrassegnato sulla parte anteriore da tacche di graduazione con incrementi di 40 ml; ogni incremento equivale a una bustina di medicinale.

Il bicchiere dosatore presenta tacche di graduazione sulla parte anteriore e posteriore del bicchiere con incrementi di 10 ml, sfalsati per permettere misurazioni con incrementi di 5 ml.



Figura B

Preparazione della dose giornaliera di KYGEVVI

Misurare l'acqua e aggiungere le bustine di polvere

Passaggio 2

- Su una superficie piana, versare la quantità prescritta di acqua a temperatura ambiente nel flacone di miscelazione (vedere **Figura C**).
 - Non** versare l'acqua nel bicchiere dosatore.
 - Importante: Non** aggiungere il contenuto delle bustine di polvere nel flacone di miscelazione prima di completare questa fase.
- Verificare che il flacone di miscelazione sia riempito d'acqua fino alla tacca che corrisponde alla quantità prescritta dal medico. La tacca deve corrispondere anche al numero di bustine necessarie per la dose giornaliera (vedere **Figura C**).
- Controllare di aver contato il numero corretto di bustine di polvere KYGEVVI per la dose giornaliera, come indicato sulla prescrizione.
- Battere leggermente la bustina di polvere su una superficie dura per far depositare la polvere sul fondo della bustina lontano dalla linea tratteggiata (vedere **Figura D**).
- Piegare con cura e strappare o tagliare lungo la linea tratteggiata (vedere **Figura E**). In caso di fuoriuscita della polvere, **non** utilizzarla. Gettare la bustina di polvere e utilizzarne una nuova.
- Versare l'intero contenuto della bustina nel flacone di miscelazione contenente acqua, evitando che la bustina di polvere cada all'interno del flacone di miscelazione (vedere **Figura F**).
- Versare nel flacone di miscelazione solo 1 bustina di polvere alla volta. Ripetere i **passaggi da 2d a 2f**, per ogni bustina di polvere, fino a versare il numero di bustine di polvere prescritto per la dose giornaliera.



Figura C

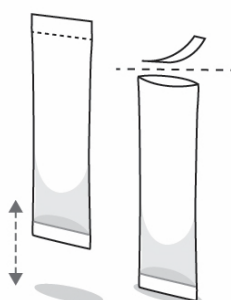
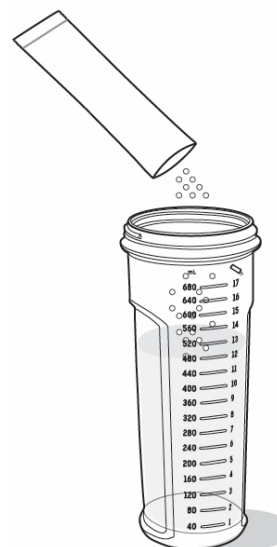


Figura E



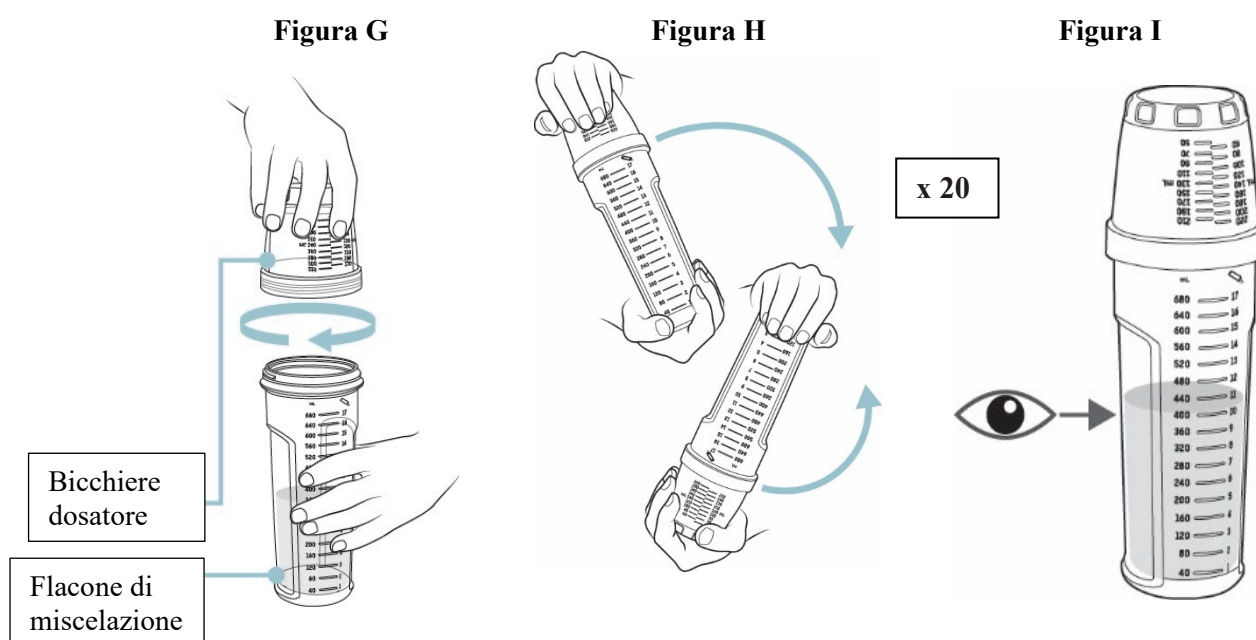
Preparazione della dose giornaliera di KYGEVVI

Miscelare e ispezionare il medicinale

Passaggio 3

- Avvitare saldamente il bicchiere dosatore sul flacone di miscelazione (vedere **Figura G**).
- Posizionare una mano all'estremità del flacone di miscelazione e l'altra all'estremità del bicchiere dosatore. Capovolgere lentamente il flacone e riportarlo alla posizione iniziale. **Ripetere almeno 20 volte** (vedere **Figura H**).
- Controllare la soluzione. Se si notano grumi, continuare a capovolgere il flacone finché non scompaiono (vedere **Figura I**).
- La soluzione sarà torbida e presenterà dei residui di polvere sul fondo o sulla parte superiore; questo è normale.



Ha preparato la sua dose giornaliera di KYGEVVI soluzione orale per **3 dosi singole** o la sua dose singola se il medico le ha indicato di preparare le dosi separatamente. Assumere KYGEVVI soluzione orale insieme a uno spuntino o a un pasto.



Metodi di dosaggio

Come misurare la dose singola

Esistono 2 metodi diversi per assumere o somministrare KYGEVVI soluzione orale, a seconda della dose individuale. Utilizzare la tabella seguente per individuare i passaggi da seguire:

Dosi pari o superiori a 50 mL	Dosi inferiori a 50 ml (il bicchiere dosatore viene utilizzato solo per la preparazione della dose)
<p data-bbox="284 495 501 524">Esempio 100 mL</p>  <p data-bbox="260 797 525 826">Seguire il Passaggio 4</p>	<p data-bbox="751 495 948 524">Esempio 14 mL</p>  <p data-bbox="715 797 979 826">Seguire il Passaggio 5</p>

Dosi singole pari o superiori a 50 mL

Misurare e assumere o somministrare la dose singola

Per misurare e assumere o somministrare la dose individuale è necessario utilizzare il bicchiere dosatore.

Passaggio 4. Dosi singole pari o superiori a 50 mL

- a) Verificare che il bicchiere dosatore sia ben chiuso sul flacone di miscelazione e mescolare la soluzione orale già preparata capovolgendo lentamente il flacone di miscelazione almeno 3 volte.
- b) Svitare il bicchiere dosatore dal flacone di miscelazione e posizionarlo su una superficie piana.
- c) Versare la soluzione orale di KYGEVVI dal flacone di miscelazione nel bicchiere dosatore fino a raggiungere la tacca sul bicchiere dosatore equivalente alla dose individuale prescritta (vedere **Figura J**). **Nota:** La propria dose potrebbe essere diversa da quella mostrata nella Figura J.
- d) Bere o somministrare l'intera soluzione orale dal bicchiere dosatore (vedere **Figura K**).
- e) Quando è il momento della **seconda o terza dose individuale**, ripetere i **passaggi da 4a a 4d** per ciascuna dose individuale.
- f) Dopo la **prima o la seconda dose individuale**, andare al **passaggio 6** per le istruzioni su come pulire il materiale e conservare KYGEVVI soluzione orale. Dopo la **terza dose singola**, andare al **passaggio 7** per le istruzioni su come pulire il materiale e smaltire KYGEVVI soluzione orale.



Figura J



Figura K

Dosi singole inferiori a 50 mL

Misurare e assumere o somministrare la dose singola

Passaggio 5– Dosi singole inferiori a 50 mL

Per misurare e assumere o somministrare la dose individuale è necessario utilizzare il bicchiere dosatore e la siringa per somministrazione orale

- Mescolare la soluzione orale già preparata capovolgendo lentamente il flacone di miscelazione almeno 3 volte.
- Svitare il bicchiere dosatore dal flacone di miscelazione e posizionarlo su una superficie piana.
- Versare nel bicchiere dosatore una quantità di soluzione orale leggermente superiore a quella necessaria per la dose individuale prescritta (vedere **Figura L**).
- Spingere lo stantuffo della siringa per somministrazione orale fino in fondo per assicurarsi che non vi sia aria nella siringa durante la misurazione della dose (vedere **Figura M**).

Se si somministra la soluzione orale a bambini piccoli, questi devono essere seduti e tenuti fermi per evitare il rischio che la soluzione entri nelle vie respiratorie o provochi soffocamento.

- Inserire la punta della siringa per somministrazione orale nel bicchiere dosatore con la soluzione orale. Riempire la siringa per somministrazione orale tirando indietro lo stantuffo fino a raggiungere il segno sulla siringa per somministrazione orale che corrisponde alla dose individuale prescritta (vedere **Figura N**). Il **passaggio 5e** può essere ripetuto a seconda della dose individuale.



Figura L

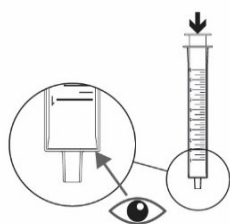


Figura M



Figura N

- f) Inserire la punta della siringa per somministrazione orale nella bocca e puntare la punta verso l'interno di una delle due guance (**vedere Figura O**).
- g) Spingere lentamente lo stantuffo verso il basso fino a svuotare la siringa per somministrazione orale (**vedere Figura O**).

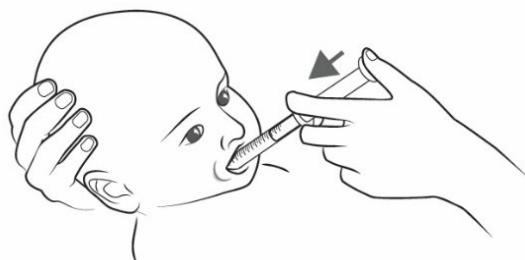


Figura O

- h) Se la dose prescritta è superiore a 10 mL, ripetere i **passaggi da 5d a 5g** fino ad assumere o somministrare l'intera dose individuale.
- i) Versare l'eventuale soluzione orale residua dal bicchiere dosatore nel flacone di miscelazione.
- j) Quando è il momento della **seconda o terza dose individuale**, ripetere i **passaggi da 5a a 5i** per ciascuna dose individuale.
- k) Dopo la **prima o la seconda dose individuale**, andare al **passaggio 6** per le istruzioni su come pulire il materiale e conservare KYGEVVI. Dopo la **terza dose individuale**, andare al **passaggio 7** per le istruzioni su come pulire il materiale e smaltire KYGEVVI.

Tra dosi singole
Pulire dopo la prima e la seconda dose singola

Passaggio 6.

Dopo aver completato la prima o la seconda dose individuale:

- Sciacquare il bicchiere dosatore con acqua fredda dopo ogni utilizzo (vedere **Figura P**).
- Asciugare il bicchiere dosatore con un panno pulito e asciutto.
- Dopo aver asciugato il bicchiere dosatore, avvitarlo saldamente sul flacone di miscelazione (vedere **Figura Q**) e conservarlo a temperatura ambiente o in frigorifero fino al momento della successiva dose individuale.
 - Se è stata utilizzata la siringa per somministrazione orale, pulirla con acqua fredda:
 - Sciacquare la siringa per somministrazione orale con acqua fredda riempiendo la siringa con acqua e poi espellendola (vedere **Figura R**). Quindi rimuovere lo stantuffo dal cilindro e sciacquare lo stantuffo e il cilindro (vedere **Figura R**) sotto l'acqua corrente del rubinetto finché non sono puliti.
 - Lasciare asciugare all'aria aperta il cilindro e lo stantuffo della siringa per somministrazione orale. Dopo che il cilindro e lo stantuffo della siringa per somministrazione orale sono asciutti, rimettere lo stantuffo nel cilindro.
 - **Non** lavare il bicchiere dosatore o la siringa per somministrazione orale in lavastoviglie.



Figura P

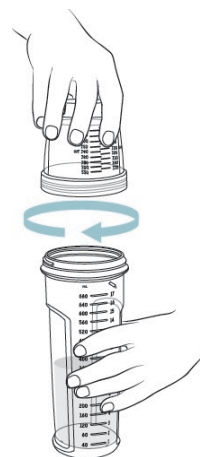


Figura Q



Figura R

Pulizia di fine giornata

Versare la terza dose singola e pulire

Passaggio 7

Dopo aver assunto o somministrato la terza dose individuale, gettare ogni residuo di KYGEVVI soluzione orale nel lavandino.

Non conservare KYGEVVI soluzione orale per un altro giorno.

- Rimuovere la guarnizione dal bicchiere dosatore per pulirla a fondo (vedere **Figura S**).
- Pulire il flacone di miscelazione, il bicchiere dosatore e la guarnizione a mano con acqua calda e sapone. Utilizzare una spazzola per rimuovere eventuali residui rimasti nel flacone di miscelazione o nel bicchiere dosatore (vedere **Figura T**).
- Asciugare il flacone di miscelazione, il bicchiere dosatore e il sigillo con un panno pulito. Rimettere la guarnizione asciutta nel bicchiere dosatore, con il **lato sottile della guarnizione** rivolto verso la scanalatura.
- Se è stata utilizzata la siringa per somministrazione orale, pulirla con acqua fredda:
 - Sciacquare la siringa per somministrazione orale con acqua fredda riempiendo la siringa con acqua e poi espellendola (vedere **Figura U**). Quindi rimuovere lo stantuffo dal cilindro e sciacquare lo stantuffo e il cilindro sotto l'acqua corrente del rubinetto finché non sono puliti (vedere **Figura U**).
 - Lasciare asciugare all'aria aperta il cilindro e lo stantuffo della siringa per somministrazione orale. Dopo che il cilindro e lo stantuffo della siringa per somministrazione orale sono asciutti, rimettere lo stantuffo nel cilindro.
- **Non** lavare il flacone di miscelazione, il bicchiere dosatore, la guarnizione o la siringa per somministrazione orale in lavastoviglie.
- Conservare tutti i materiali in un luogo pulito e asciutto, fuori dalla portata dei bambini, per poterli utilizzare il giorno successivo.



Figura S

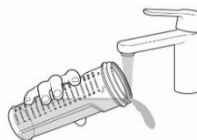


Figura T



Figura U



Cura del bicchiere dosatore

Sostituire la guarnizione se viene smarrita o danneggiata

Sostituzione della guarnizione del bicchiere dosatore

Se si smarrisce la guarnizione del bicchiere dosatore o si notano perdite quando il flacone di miscelazione e il bicchiere dosatore sono ben chiusi, sostituire la guarnizione utilizzando una delle due guarnizioni di ricambio fornite nel kit del dispositivo di somministrazione. Per sostituire la guarnizione, procedere come segue:

- Rimuovere la guarnizione del bicchiere dosatore (vedere **Figura V**). Saltare questo passaggio se si è perso il sigillo.
- Lavare la scanalatura del bicchiere dosatore con acqua calda (vedere **Figura W**).
- Prendere una nuova guarnizione dalla scatola delle guarnizioni di ricambio (vedere **Figura X**).
- Inserire la guarnizione nella scanalatura del bicchiere dosatore con il **lato sottile della guarnizione** rivolto verso la scanalatura (vedere **Figura Y**).



Figura V



Figura W

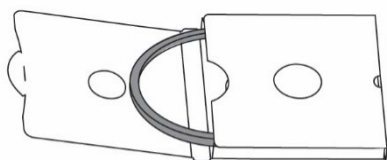


Figura X



Figura Y

Per qualsiasi domanda sulle presenti Istruzioni per l'uso, rivolgersi al proprio medico o al farmacista.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI
PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).