

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KYGEVVI 2 g/2 g trab għal soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas fiha 2 g ta' doxycitine u 2 g ta' doxribtimine.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni orali.

Trab ta' lewn abjad li jagħti fl-abjad maħmuġ.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

KYGEVVI huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi u adulti b'nuqqas ta' kinase 2 thymidine (TK2d) ikkonfermat ġenetikament bil-bidu tas-sintomi fl-età ta' 12-il sena jew qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

KYGEVVI huwa maħsub għall-użu bl-istruzzjonijiet u s-supervizjoni ta' professjonisti speċjalisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'disturbi mitokondrijali.

Pożoloġija

Id-dożaġġ għal KYGEVVI huwa bbażat fuq il-piż tal-pazjent; il-valutazzjoni mill-ġdid tal-piż għandha titwettaq mit-tabib li jagħti r-riċetta.

KYGEVVI huwa titrat u ddożat abbażi tat-tollerabbiltà individwali tal-pazjent, sa massimu rakkomandat tad-doża ta' manteniment ta' 400 mg/kg/jum ta' doxycitine u 400 mg/kg/jum ta' doxribtimine.

KYGEVVI għandu jingħata kuljum fi 3 dożi ugwali mal-ikel.

Tabella 1: Skeda ta' dożaġġ rakkomandata ta' KYGEVVI¹:

Dożaġġ inizjali	130 mg/kg/jum ta' doxycitine u 130 mg/kg/jum ta' doxribtimine
Jum 14 Dożaġġ Intermedju	260 mg/kg/jum ta' doxycitine u 260 mg/kg/jum ta' doxribtimine
Jum 28 Dożaġġ ta' Manteniment	400 mg/kg/jum ta' doxycitine u 400 mg/kg/jum ta' doxribtimine

¹Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat jew sever, għandha tintuża titrazzjoni aktar bil-mod (mill-inqas 4 ġimghat bejn kull żieda fid-doża).

It-Tabelli 2, 3, 4 u 5 juru l-għadd xieraq ta' qratas ta' trab ta' KYGEVVI u l-volum ta' dilwizzjoni meħtieġ skont il-piż tal-ġisem għal-livelli ta' dożaġġ rakkomandati.

Doża li tittiehed tard jew li tinqabeż

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed mill-aktar fis possibbli. Madankollu, jekk id-doża li jmiss tkun inqas minn sagħtejn bogħod, id-doża m'għandhiex tittiehed. Il-pazjent għandu jieħu d-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja jew żejda biex tpatti għad-doża li tkun qbiżt.

Jekk doża tinbeżaq jew ma jkunx jista' jiġi aċċertat li l-medicina ttieħdet kollha, m'għandhiex tittiehed doża oħra. Stenna sad-doża skedata li jkun imiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Evalwazzjonijiet farmakokinetiċi speċifiċi fl-anzjani ma twettqux. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti anzjani abbażi ta' *data* limitata f'pazjenti bl-età ta' 65 sena u iktar.

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm l-ebda esperjenza bl-użu ta' doxecitine u doxribtimine f'pazjenti b'TK2d b'indeboliment tal-kliewi. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR, estimated glomerular filtration rate] ≥ 60 u ≤ 90 mL/min/1.73 m²). Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (eGFR ≥ 30 u ≤ 59 mL/min/1.73 m²) jew sever (eGFR ≥ 15 u ≤ 29 mL/min/1.73 m²) (ara sezzjoni 5.2).

Minħabba l-potenzjal għal esponiment għoli f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2) għandha tintuża titrazzjoni aktar bil-mod (mill-inqas 4 ġimgħat bejn kull żieda fid-doża) biex tippermetti valutazzjoni tat-tollerabbiltà tad-doża u biex jittaffew il-konsegwenzi potenzjali tas-sigurtà ta' dan l-esponiment għoli għal KYGEVVI.

Indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza limitata bl-użu ta' doxecitine u doxribtimine f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Istitut Nazzjonali tal-Kanċer - kriterji tal-Grupp ta' Hidma tad-Disfunzjonii tal-Organi (NCI-ODWG, National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group)) (ara sezzjoni 4.4). M'hemmx biżżejjed *data* disponibbli biex tipprovdi rakkomandazzjoni tal-aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever.

Metodu ta' kif għandu jingħata

KYGEVVI qieghed għal użu orali.

Is-soluzzjoni orali rikostitwita għandha tittiehed mal-ikel 3 darbiet kuljum f'doži maqsuma ugwalment, madwar 6 sigħat \pm sagħtejn 'il bogħod minn xulxin.

Tabella 2: Dożaġġ inizjali rakkomandat 130 mg/kg/jum ta' doxycitine u 130 mg/kg/jum ta' doxribtimine preparazzjoni tas-soluzzjoni orali u dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem (kg)	Preparazzjoni tas-soluzzjoni orali ta' kuljum		Volum tad-doża individwali (mL) (mogħti 3 darbiet kuljum)
	Għadd ta' qratas għar-rikostituzzjoni ^b	Volum tal-ilma (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

^aVolum ta' ilma biex jiġi rikostitwit it-trab għall-preparazzjoni tal-provvista ta' jum wieħed ta' soluzzjoni orali rikostitwita.

^bIn-numru jindika l-għadd ta' qratas meħtieġa għall-preparazzjoni tal-provvista ta' jum wieħed ta' soluzzjoni orali rikostitwita.

^cIl-volum ta' kull doża individwali, meta mmultiplikata bi tlieta, jista' ma jaqbilx mal-volum tal-ilma ta' kuljum totali indikat; dan mhuwiex żball. Il-volum finali tas-soluzzjoni orali rikostitwita jiġdied wara li t-trab tal-għadd preskritt ta' qratas jiġi miżjud mal-volum tal-ilma.

Tabella 3: Jum 14 dożaġġ intermedju rakkomandat 260 mg/kg/jum ta' doxecitine u 260 mg/kg/jum ta' doxribtimine preparazzjoni tas-soluzzjoni orali u dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem (kg)	Preparazzjoni tas-soluzzjoni orali ta' kuljum		Volum tad-doża individwali (mL) (mogħti 3 darbiet kuljum)
	Għadd ta' qratas għar-rikostituzzjoni ^b	Volum tal-ilma (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

^aVolum ta' ilma biex jiġi rikostitwit it-trab għall-preparazzjoni tal-provvista ta' jum wieħed ta' soluzzjoni orali rikostitwita.

^bIn-numru jindika l-għadd ta' qratas meħtieġa għall-preparazzjoni tal-provvista ta' jum wieħed ta' soluzzjoni orali rikostitwita.

^cIl-volum ta' kull doża individwali, meta mmultiplikata bi tlieta, jista' ma jaqbilx mal-volum tal-ilma ta' kuljum totali indikat; dan mhuwiex żball. Il-volum finali tas-soluzzjoni orali rikostitwita jiġdied wara li t-trab tal-għadd preskritt ta' qratas jiġi miżjud mal-volum tal-ilma.

Tabella 4: Jum 28 dożaġġ ta' manteniment rakkomandat 400 mg/kg/jum ta' doxocitine u 400 mg/kg/jum ta' doxribtimine preparazzjoni tas-soluzzjoni orali u dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem (kg)	Preparazzjoni tas-soluzzjoni orali ta' kuljum		Volum tad-doża individwali (mL) (mogħti 3 darbiet kuljum)
	Għadd ta' qratas għar-rikostituzzjoni ^b	Volum tal-ilma (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	3	120	26
10.5 - 11.9			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

^aVolum ta' ilma biex jiġi rikostitwit it-trab għall-preparazzjoni tal-provvista ta' jum wiehed ta' soluzzjoni orali rikostitwita.

^bIn-numru jindika l-għadd ta' qratas meħtieġa għall-preparazzjoni tal-provvista ta' jum wiehed ta' soluzzjoni orali rikostitwita.

^cIl-volum ta' kull doża individwali, meta mmultiplikat bi tlieta, jista' ma jaqbilx mal-volum tal-ilma ta' kuljum totali indikat; dan mhuwiex żball. Il-volum finali tas-soluzzjoni orali rikostitwita jiġdied wara li t-trab tal-għadd preskritt ta' qratas jiġi miżjud mal-volum tal-ilma.

NOTA: Hemm esperjenza limitata ħafna b'pazjenti li jiżnu > 85 kg. Fil-każ ta' pazjent li jiżen > 85.0 kg il-volum totali ta' kuljum jaqbeż 640 mL u **d-doża individwali** ta' soluzzjoni orali għandha tiġi **ppreparata tliet darbiet kuljum** minflok ma s-soluzzjoni tiġi ppreparata darba kuljum. Meta l-volum tad-doża individwali jaqbeż 225 mL, għandu jiġi diviż f'żewġ porzjonijiet separati meħuda immedjatament waħda wara l-oħra. Trid tintuża t-tazza tad-dożaġġ tal-kit tal-apparat tal-għoti biex kull porzjon jitkejjel u jingħata preċiżament.

Tabella 5: Jum 28 dożaġġ ta' manteniment rakkomandat ta' KYGEVVI preparazzjoni għal soluzzjoni orali u dożaġġ għal pazjenti li jiżnu > 85.0 kg

Piż tal-ġisem (kg)	Għadd ta' qratas għar-rikostituzzjoni ^b	Volum tal-ilma (mL) ^a	Volum tad-doża individwali (mL) (mogħti 3 darbiet kuljum)
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

^aVolum ta' ilma biex jiġi rikostitwit it-trab għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni orali rikostitwita.
^bIn-numru jindika l-għadd ta' qratas meħtieġa għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni orali rikostitwita.
^cIl-volum ta' kull doża individwali jista' ma jaqbilx mal-volum totali tal-ilma indikat; dan mhuwiex żball. Il-volum finali tas-soluzzjoni orali rikostitwita jiżdied wara li t-trab tal-għadd preskritt ta' qratas jiġi miżjud mal-volum tal-ilma.

Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jibla', id-doża preskritta ta' KYGEVVI tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmigh. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tubu tat-tmigh biex tagħti l-medicina.

- Ipprepara s-soluzzjoni orali billi tuża l-Kit tal-apparat tal-għoti rakkomandat.
- Ħoll l-għadd preskritt ta' qratas tat-trab f' ilma b' temperatura ambjentali.
 - Uża 40 mL ta' ilma għal kull qartas.
 - Thallatx mal-ebda prodott medicinali iehor, likwidu, trab jew ikel.
- Aghmel provvista ta' jum wiehed ta' soluzzjoni orali kull filgħodu jew għal volum totali ta' kuljum li jaqbeż 640 mL għal pazjenti li jiżnu > 85.0 kg, is-soluzzjoni għandha tiġi ppreparata għal kull doża individwali separatament.
 - L-ewwel ferra l-ammont preskritt ta' ilma fil-flixxkun tat-taħlit. Imbagħad zid it-trab mill-qratas.
 - Aghlaq il-flixxkun tat-taħlit bit-tazza tad-dożaġġ, u dawru rasu 'l isfel u lura mill-inqas 20 darba biex thallat.
 - Wara l-għoti, ahžen il-flixxkun tat-taħlit f' temperatura ambjentali jew fil-frigġ.
- Qabel kull għoti, dawwar il-flixxkun tat-taħlit bil-mod rasu 'l isfel u lura mill-inqas 3 darbiet.

Kwalunkwe fdal wara li tittiehed it-tielet doża tal-jum għandu jintrema.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq ir-rikostituzzjoni u l-għoti tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġew osservati zieda fl-enzimi tal-fwied u disfunzjoni/insufficjenza tal-fwied bħala manifestazzjoni klinika ta' TK2d. Fi studji kliniċi, seħħew żidiet fl-alanine aminotransferase [ALT] u/jew aspartate aminotransferase [AST] f' pazjenti b' TK2d wara trattament b' KYGEVVI. Il-livelli tat-transaminase għandhom jiġu ċekkjati qabel il-bidu tat-trattament, u l-bidliet fil-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament matul it-trattament b' KYGEVVI u skont il-ġestjoni ta' rutina tal-pazjent.

Id-dijarea hija sintomu relatat mat-TK2d, kif ukoll effett mhux mixtieq magħruf ta' b' KYGEVI (ara sezzjoni 4.8). Id-dijarea tista' tiġi kkontrollata skont il-ġestjoni ta' rutina tal-pazjent, inkluż b' medicina għal kontra d-dijarea. Abbażi tas-severità tad-dijarea, id-doża ta' KYGEVVI għandha jew titnaqqas, jew titwaqqaf temporanjament sakemm id-dijarea tmur għall-aħjar jew tmur lura għal-linja bażi, u mbagħad terġa' tizdied gradwalment (ara sezzjoni 4.2) għal livell tollerabbli tad-doża.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni *in vivo* fil-pazjenti adulti jew pedjatriċi. Ċerti medicini ċitotossici u antivirali (eż. cedazuridine, cisplatin, tipiracil, brivudine, stavudine, ribavarin,

fludarabine) jistgħu jinteraġixxu ma' doxecitine u doxribtimine billi jaffettwaw enzimi li jimmetabolizzaw doxecitine jew doxribtimine, jew trasportaturi tan-nukleosidi. Dawn l-interazzjonijiet ma ġewx osservati f'pazjenti b'TK2d ittrattati b'doxecitine u doxribtimine; is-sinifikanza klinika tagħhom mhijiex magħrufa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' doxecitine u doxribtimine f'nisa tqal. Nukleosidi b'bażi tal-pirimidina endoġeni jiġu ttrasportati fil-plaċenta minn trasportaturi tan-nukleosidi plaċentali biex jgħinu fl-issodisfar tar-rekwiżiti fetali għan-nukleosidi.

Studji f'animali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' KYGEVVI waqt l-ippjanar tat-tqala u matul it-tqala jista' jiġi kkunsidrat jekk il-benefiċċju kliniku jkun ikbar mir-riskju.

Treddigh

Mhux magħruf jekk doxecitine u doxribtimine jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda nukleosidi u nukleotidi b'bażi tal-pirimidina endoġeni huma preżenti b'mod naturali fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhux mistenni li jkun hemm effett fuq trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin wara li jittiehdu dożi terapewtiċi b'KYGEVVI. KYGEVVI jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effett ta' doxecitine u doxribtimine fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex evalwat. Studji f'animali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Doxecitine u doxribtimine m'għandhom l-ebda effett jew ftit li xejn għandhom effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq *data* miġbura minn studji kliniċi (MT-1621-101 u TK0102) f'50 pazjent, li kienu esposti għal KYGEVVI matul medjan ta' 78.2 xhur (min 4, mass 157), b'doża ta' manteniment medjana ta' 387.2 mg/kg/jum ta' doxecitine u 387.2 mg/kg/jum ta' doxribtimine (min 170; mass 400).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni kienu dijarea (86%), rimettar (28%), uġiġh fl-addome (inkluż uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome) (26%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi (ADRs, adverse reactions) minn studji kliniċi huma kklassifikati mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organu u t-Terminu Ppreferut u l-frekwenza ta' MedDRA, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$). Il-prevalenza baxxa ta' TK2d u d-daqs żgħir tal-baży tad-*data* tas-sigurtà tal-prodott mediċinali ma jippermettux l-identifikazzjoni ta' reazzjonijiet avversi li huma kklassifikati bħala rari jew rari ħafna.

Tabella 6: Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Dijarea, Rimettar, Ugigh addominali (inkluż ugigh fin-naħa ta' fuq tal-addome)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Disturbi gastrointestinali

Disturbi gastrointestinali bħal dijarea, rimettar, u wġiġh fl-addome (inkluż ugigh fin-naħa ta' fuq tal-addome) huma reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni hafna bit-trattament b'doxecitine u doxribtimine. Fil-popolazzjoni ta' sigurtà miġbura 37 minn 50 parteċipant (74%) esperjenzaw dijarea kmieni wara l-bidu tat-trattament (< 3 xhur). Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' dijarea kienu ta' severità hafifa għal moderata, u kienu ġeneralment awtolimitanti jew marru għall-aħjar bi tnaqqis temporanju fid-doża. Minn 133 avveniment ta' dijarea, 12% (16/133) kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża b'tul ta' żmien medjan ta' 80 jum (Q1, Q3 = 33.0, 201.5). L-ebda wieħed mill-50 parteċipant ma waqqaf l-użu minħabba disturbi gastrointestinali, inkluża dijarea.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* dwar sintomi assoċjati ma' doża eċċessiva.

Doži ta' 130 mg/kg/jum ta' doxecitine u 130 mg/kg/jum ta' doxribtimine titrati sa doża ta' manteniment ta' 400 mg/kg/jum ta' doxecitine u 400 mg/kg/jum ta' doxribtimine b'doża intermedja ta' 260 mg/kg/jum ta' doxecitine u 260 mg/kg/jum ta' doxribtimine ngħataw fi 3 doži ugwali ta' kuljum fi studji kliniċi mingħajr tossiċità li tillimita d-doża.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjal u sintomu ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti oħrajn tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, prodotti diversi tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX29

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu primarju ta' azzjoni ta' doxecitine u doxribtimine huwa l-inkorporazzjoni tan-nukleosidi deoxycytidine (dC) u deoxythymidine (dT) fid-deoxyribonucleic acid (DNA) mitokondrijali tal-muskolu skeletali biex in-numru tal-kopja tad-DNA mitokondrijali jmur lura għan-normal u titjeb il-funzjoni tal-muskolu skeletali f'pazjenti b'TK2d. Doxecitine u doxribtimine x'aktarx jużaw attività TK2 residwa kif ukoll passaġġi ta' fosforilazzjoni ċitosolika bħal thymidine kinase 1 u deoxycytidine kinase biex iżidu l-prekursuri tad-DNA mitokondrijali deoxycytidine triphosphate u deoxythymidine triphosphate fil-mitokondrija.

Effetti farmakodinamici

Ma twettaq l-ebda studju farmakodinamiku formali b'doxecitine u doxribtimine. L-effetti ta' doxecitine u doxribtimine fuq l-elettrofizjoloġija kardijaka ma ġewx determinati fi prova klinika formali minhabba li doxecitine u doxribtimine huma kimikament identiċi għal nukleosidi endoġeni li ssibhom kullimkien.

Effikaċja klinika

Data minn żewġ studji kliniċi (MT-1621-101 u TK0102) ingabret biex jiġu studjati l-effikaċja u s-sigurtà ta' doxecitine u doxribtimine f'pazjenti b'TK2d ġenetikament ikkonfermata.

MT-1621-101, studju ta' rieżami retrospettiv taċ-ċart, ġabar *data* dwar 38 parteċipant pedjatriċi u adulti b'TK2d fl-istudju li kienu ttrattati b'nukleosidi/nukleotidi b'bażi tal-pirimidina. TK0102 huwa studju kliniku ta' fergħa waħda, open-label, b'parteċipanti b'TK2d li preċedentement kienu ttrattati b'nukleosidi/nukleotidi b'bażi tal-pirimidina. Total ta' 47 parteċipant fl-istudju ġew irregistrati f'TK0102; 35 originaw minn MT-1621-101. Wara r-registrazzjoni fi Studju TK0102, il-parteċipanti fl-istudju bdew (jew qalbu għal) it-ttrattament b'doxecitine u doxribtimine.

Flimkien, MT-1621-101 u TK0102 jinkludu 39 parteċipant b'età tal-bidu tas-sintomi ta' TK2d ta' ≤ 12 -il sena. Total ta' 26 pazjent (67%) kienu maskili; l-età medjana tal-bidu tas-sintomi ta' TK2d kienet 1.89 snin (Q1, Q3 = 1.2, 2.7) u t-tul ta' żmien medjan tat-ttrattament kien ta' 91.4 xhur (Q1, Q3 = 80.2, 117.8; ittrattati kollha f' >5 snin).

L-istadji importanti tal-iżvilupp, appoġġ ventilatorju, u appoġġ tat-tmiġ ġew imqabbla qabel u wara t-ttrattament.

Stadji importanti tal-moviment

It-telf u l-kisba mill-ġdid ta' stadji importanti tal-moviment relatati mal-iżvilupp ta' qabel u wara t-ttrattament għas-sottogrupp tal-popolazzjoni ttrattati ta' MT-1621-101 + TK0102 bl-età tal-bidu tas-sintomi ta' TK2d ta' ≤ 12 -il sena huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7.

Tabella 7: Stadji importanti tal-moviment relatati mal-iżvilupp mitlufa u miksuba mill-ġdid, età tal-bidu tas-sintomi ta' TK2d ≤ 12 -il sena, MT-1621-101 + TK0102 popolazzjoni evalwabbli

	MITLUFA		MIKSUBA MILL-ĠDID	
	Qabel il-bidu tat-ttrattament ^(a)	Wara l-bidu tat-ttrattament ^(b)	Qabel il-bidu tat-ttrattament ^(c)	Wara l-bidu tat-ttrattament ^(d)
\geq abbiltà waħda tal-istadji importanti	32/39 (82.1%)	10/38 (26.3%)	1/32 (3.1%)	26/31 (83.9%)
Abbiltà tal-istadji importanti tal-moviment relatati mal-iżvilupp				
Iżomm rasu 'l fuq, mhux assistit	16/39 (41.0%)	1/38 (2.6%)	0/16	15/17 (88.2%)
Ipoġġi bilqiegħda dritt, mhux assistit	13/38 (34.2%)	1/36 (2.8%)	0/13	10/14 (71.4%)
Joqghod bilwieqfa, assistit	13/36 (36.1%)	3/31 (9.7%)	0/13	8/15 (53.3%)
mhux assistit	14/34 (41.2%)	4/29 (13.8%)	0/14	7/15 (46.7%)
Jimxi, assistit	15/36 (41.7%)	3/30 (10.0%)	0/15	9/16 (56.3%)
mhux assistit	15/34 (44.1%)	1/27 (3.7%)	0/15	6/16 (37.5%)

Tabella 7: Stadji importanti tal-moviment relatati mal-iżvilupp mitlufa u miksuba mill-ġdid, età tal-bidu tas-sintomi ta' TK2d ≤ 12-il sena, MT-1621-101 + TK0102 popolazzjoni evalwabbli

	MITLUFA		MIKSUBA MILL-ĠDID	
	Qabel il-bidu tat-trattament ^(a)	Wara l-bidu tat-trattament ^(b)	Qabel il-bidu tat-trattament ^(c)	Wara l-bidu tat-trattament ^(d)
Jitla' t-taraġ , assistit	18/31 (58.1%)	2/26 (7.7%)	0/18	9/19 (47.4%)
mhux assistit	16/19 (84.2%)	0/20	0/16	6/16 (37.5%)
Jiġri	17/21 (81.0%)	2/20 (10.0%)	1/17 (5.9%)	7/17 (41.2%)

^(a)Għas-sommarju ta' qabel it-trattament, id-denominatur jirrappreżenta l-għadd ta' parteċipanti li inizjalment kisbu stadju importanti tal-moviment relatat mal-iżvilupp fil-perjodu ta' qabel it-trattament.

^(b)Għas-sommarju ta' wara t-trattament, id-denominatur jirrappreżenta l-għadd ta' parteċipanti li inizjalment kisbu stadju importanti tal-moviment relatat mal-iżvilupp fil-perjodu ta' qabel it-trattament u ma tilfuhx qabel it-trattament jew kisbu stadju importanti tal-moviment relatat mal-iżvilupp ta' wara t-trattament.

^(c)Id-denominatur jirrappreżenta l-għadd ta' parteċipanti li inizjalment kisbu stadju importanti tal-moviment relatat mal-iżvilupp u tilfu dak l-istadju importanti fil-perjodu ta' qabel it-trattament.

^(d)Id-denominatur jirrappreżenta l-għadd ta' parteċipanti li tilfu stadju importanti tal-moviment relatat mal-iżvilupp qabel it-trattament u ma reġgħux kisbuh fil-perjodu ta' qabel it-trattament jew tilfu stadju importanti relatat mal-iżvilupp wara t-trattament.

Appoġġ ventilatorju u tat-tmiġh

Fil-popolazzjoni ttrattata ta' MT-1621-101 + TK0102 bl-età tal-bidu tas-sintomi ta' TK2d ta' ≤ 12-il sena, qabel il-bidu tat-trattament, 18/39 (46%) parteċipant bdew appoġġ ventilatorju u l-ebda parteċipant ma waqqaf l-appoġġ ventilatorju. Wara l-bidu tat-trattament, 5/21 (24%) parteċipant bdew appoġġ ventilatorju, filwaqt li 5/23 (22%) waqqfu l-appoġġ ventilatorju.

Fir-rigward ta' appoġġ tat-tmiġh, qabel il-bidu tat-trattament, 12/39 (31%) parteċipant kellhom tubu tat-tmiġh. Wara l-bidu tat-trattament, 4/28 (14%) parteċipant bdew appoġġ tat-tmiġh, bi 2 minn dawn il-parteċipanti sussegwentement waqqfu l-appoġġ tat-tmiġh wara l-bidu tat-trattament.

Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'.

Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku ta' doxycitine u doxribtimine ġie studjat f'voluntiera f'saħħithom, f'parteċipanti b'indeboliment tal-kliwi moderat u sever, u f'parteċipanti pedjatriċi u adulti b'TK2d. Il-farmakinetika ta' doxycitine u doxribtimine kienet ikkaratterizzata minn varjabbiltà minn moderata għal għolja fost l-individwi nnifishom u bejn individwu u ieħor.

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' doxycitine u doxribtimine fil-bniedem mhijiex magħrufa, iżda huwa antiċipat li jkun baxx (< 10%). Wara l-għoti orali ta' doxycitine u doxribtimine, l-oġhla konċentrazzjonijiet medji (C_{max}) ta' dC u dT jinkisbu fi żmien madwar 1.5 sigħat (T_{max}) fi stat sajjem. Esponimenti sistemici (C_{max} u AUC_{0-t} aġġustati għal-linja bażi) wara ż-żieda fid-dożi orali uniċi ta' doxycitine u doxribtimine (86.6 mg/kg, 173.4 mg/kg, u 266.6 mg/kg) f'voluntiera f'saħħithom jiżdiedu b'mod inqas milli proporzjonali għad-doża għal dC (valuri AUC_{0-t} tal-medja ġeometrika [%geoCV] ta' 13.49 [94.1], 23.23 [66.7], u 30.79 [76.5] ng*hr/mL, rispettivament) u b'mod iktar milli proporzjonali għad-doża għal dT (valuri AUC_{0-t} tal-medja ġeometrika [%geoCV] ta' 12.56 [124.9], 31.71 [126.6], u 91.15 [94.1] ng*hr/mL, rispettivament).

L-għoti ta' 266.6 mg/kg doxycitine u doxribtimine ma' ikla għolja fil-kaloriji u għolja fix-xaħam zied is- C_{max} u l- AUC_{0-t} aġġustati għal-linja bażi b'79% u 137%, rispettivament, għal dC fil-plażma, u

b'27% u 74%, rispettivament, għal dT fil-plażma meta mqabbel ma' stat sajjem, li jikkonferma l-effett sinifikanti tal-ikel. L-ikla għolja fix-xaham u fil-kaloriji kellha t-tendenza li ddewwem it- T_{max} ta' dC u dT sa valuri medjani ta' 2.02 sigħat għal dC u 4.00 sigħat għal dT, rispettivament.

KYGEVVI għandu jittiehed mal-ikel biex tiġi żgurata bijodisponibbiltà oġhla ta' doxocytine u doxribtimine, u biex tiġi minimizzata l-varjabbiltà tal-PK minhabba dożaġġ inkonsistenti fi stati mitmugħa u sajjem.

Distribuzzjoni

L-irbit tal-proteina mal-plażma ta' doxocytine u doxribtimine huwa relattivament dgħajjef (inqas minn 10% marbuta).

Bijotrasformazzjoni

Deoxycytidine u dT jiġu primarjament ddegradati (katabolizzati) minn cytidine deaminase u thymidine phosphorylase, rispettivament, għan-nukleobażi u għan-nofs ta' 2-deoxy- α -D-ribose 1-phosphate. Il-prodotti intermedji tal-kataboliżmu ta' deoxycytidine huma deoxyuridine, uracil u dihydrouracil bil-prodotti aħħarin β -alanine, ammonia, u CO_2 . Thymine, in-nukleobażi tal-pirimidina ta' deoxythymidine, jiġi sussegwentement katabolizzat għal dihydrothymine u finalment għal γ -amino-isobutyric acid u CO_2 . Doxocytine u doxribtimine mhumiex substrati ta' enzimi magħrufa ta' CYP.

Eliminazzjoni

Il-bilanċ tal-massa ta' dC and dT wara l-ġhotti orali ta' doxocytine u doxribtimine ma ġiex iddeterminat. Il-metaboliżmu epatiku u ekstraepatiku huwa kkunsidrat li huwa l-passaġġ ewlieni għat-tneħħija ta' dC u dT f'koncentrazzjonijiet fil-plażma rilevanti għall-medda tad-doża proposta ta' doxocytine u doxribtimine.

L-eliminazzjoni urinarja ta' dC u dT intatti hija eċċezzjonalment baxxa (< 1% tad-doża) f'voluntiera f'saħħithom wara l-ġhotti orali uniku ta' doxocytine u doxribtimine. Madankollu, meta wieħed iqis il-bijodisponibbiltà orali baxxa antiċipata, l-eliminazzjoni mill-kliewi tista' tkun aktar evidenti. L-eliminazzjoni ta' dC u dT mhux mibdula mill-kliewi x'aktarx li hija passaġġ minuri fil-medda tad-doża proposta.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età (medda: 0.8 sa 81 sena), il-ġeneru, u r-razza ma kinux kovarjati sinifikanti tal-varjabbiltà fil-farmakokinetika ta' doxocytine u doxribtimine; l-età kienet kovarjat sinifikanti tal-koncentrazzjonijiet stmati ta' dT fil-plażma fil-linja bażi. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża għall-età, il-ġeneru jew ir-razza.

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju kliniku ddedikat, l-indeboliment tal-kliewi kien assoċjat ma' zieda sostanzjali fl-esponimenti sistemici (C_{max} , AUC_{0-t}) ta' dC u dT wara għotti orali uniku ta' 266.6 mg/kg doxocytine u doxribtimine (133.3 mg/kg doxocytine u 133.3 mg/kg doxribtimine) f'voluntiera adulti li m'għandhomx TK2d b'indeboliment tal-kliewi moderat (eGFR bejn ≥ 30 u ≤ 59 mL/min/1.73 m²) jew sever (eGFR ≥ 15 u ≤ 29 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' voluntiera f'saħħithom imqabbla b'funzjoni normali tal-kliewi. Esponimenti sistemici għal dC u dT ġew ikkaratterizzati minn varjabbiltà għolja bejn l-individwi. L- AUC_{0-t} ta' dC fil-plażma aġġustata għal-linja bażi (medja ġeometrika) kienet 122% (56.4 vs. 25.4 ng*hr/mL) u 66% (52.8 vs. 31.8 ng*hr/mL) oġhla f'parteċipanti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbel ma' gruppi ta' kontroll ta' parteċipanti fl-istudju f'saħħithom imqabbla. L- AUC_{0-t} ta' dT fil-plażma aġġustata għal-linja bażi (medja ġeometrika) kien 447% (23.7 vs. 4.34 ng*hr/mL) u 148% (31.5 vs. 12.7 ng*hr/mL) oġhla f'parteċipanti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbel ma' parteċipanti mqabbla f'saħħithom. L-eliminazzjoni urinarja ta' dC u dT intatti kienet baxxa (< 1% tad-doża) fil-gruppi kollha. Madankollu,

il-bijodisponibbiltà orali assoluta hija antiċipata li tkun baxxa u għalhekk l-influenza tal-funzjoni tal-kliwiewi tista' tiġi sottovalutata abbażi tad-*data* dwar l-eliminazzjoni urinarka waħedha.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku biex jevalwa l-farmokokinetika ta' doxycitine u doxribtimine fl-indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-partiċipanti pedjatriki b'TK2d fil-programm kliniku ngħataw doxycitine u doxribtimine bl-istess kors ta' dożaġġ (ibbażat fuq il-piż tal-ġisem) bħall-adulti. Differenzi sistematiċi f'esponimenti għal dC u dT ma kinux evidenti bejn il-partiċipanti pedjatriki u dawk adulti meta titqies il-varjabbiltà bejn l-individwi u l-għadd limitat ta' partiċipanti. Impatt tal-proċessi ta' maturazzjoni fil-passaġġi metabolici ma jistax jiġi eskluż.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp u effett tossiku fuq iż-żgħażaġh, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Żieda fl-okkorrenza ta' aorta mwessgħa, arterja pulmonari dejqa, sternebrae sfigurati, sternebrae mhux kompletament ossifikati, u partijiet ċentrali ċervikali mhux kompletament ossifikati ġew osservati fin-nisel tal-fniek. Madankollu, dawn il-malformazzjonijiet u varjazzjonijiet skeletriċi ġew osservati f'esponimenti hafna oghla mill-esponiment massimu tal-bniedem u sehhew biss f'feti li twieldu minn ommijiet b'tossiċità materna. Barra minn hekk, ma nstabet l-ebda tossiċità embrijofetali fil-firien. B'hekk, dawn l-effetti huma meqjusa ta' ftit rilevanza għall-użu kliniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Silica colloidal anhydrous (E551)

Magnesium stearate (E470b)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn, likwidi, trab, jew ikel.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

Wara r-rikostituzzjoni

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C. Jista' jinħażen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Jekk ma jintużax fi żmien 16-il siegħa, is-soluzzjoni orali għandha tintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Qartas tal-fojl laminat magħmul minn PET/Alu/polietilen b' densità baxxa.

Daqs tal-pakkett ta' 30 kapsula.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni

- Ipprepara s-soluzzjoni orali ta' doxycitine u doxribtimine f' temperatura tal-kamra.
- Uża l-flixxkun tat-taħlit u t-tazza (is-“sistema ta' dożaġġ”) ipprovduta fil-Kit tal-apparat tal-ghoti.
- Ħoll l-għadd preskritt ta' qratas tat-trab f' ilma b' temperatura tal-kamra.
 - Kull qartas fih 2 g ta' doxycitine u 2 g ta' doxribtimine.
 - Uża 40 mL ta' ilma għal kull qartas.
- Aghmel provvista ta' jum wiehed ta' soluzzjoni orali kull filgħodu jew għal volum totali ta' kuljum li jaqbeż 640 mL għal pazjenti li jiżnu > 85.0 kg, is-soluzzjoni għandha tiġi ppreparata għal kull doża individwali separatament.
 - L-ewwel ferra l-ammont preskritt ta' ilma fil-flixxkun tat-taħlit. Imbagħad žid it-trab mill-qratas.
 - Aghlaq il-flixxkun tat-taħlit bit-tazza tad-dożaġġ, u dawru rasu 'l isfel u lura mill-inqas 20 darba biex tħallat.
- Ladarba tkun ippreparata, is-soluzzjoni orali għandha tittiehed fi żmien 16-il siegħa.
- Qabel kull għoti, dawwar il-flixxkun tat-taħlit bil-mod rasu 'l isfel u lura mill-inqas 3 darbiet.
- Armi kwalunkwe fdal wara li tittiehed it-tielet doża tal-jum.

Tubi tat-tmiġh

KYGEVVI soluzzjoni orali rikostitwita hija kompatibbli mal-iktar tubi tat-tmiġh disponibbli b' mod komuni (polyurethane, polyvinyl chloride, silicone) mid-daqs 4 ta' stil Franciż 'il fuq, b' tul massimu ta' 125 cm. Biex taħsel it-tubu, pass wiehed ta' hasil b' volum ta' ilma ekwivalenti għall-volum ta' preparazzjoni tat-tubu huwa suffiċjenti. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tubu tat-tmiġh biex tagħti l-medicina.

Is-soluzzjoni rikostitwita hija opalexenti u mingħajr kulur u jista' jkollha xi residwu tat-trab fil-qiegh jew fil-wiċċ.

Ara l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu pprovduti fi tmiem il-Fuljett ta' Tagħrif.

Rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2013/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

JJ/XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat {skont l-iskeda ta' żmien maqbula mis-CHMP}.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): TK0109: biex jiġu deskritti r-riżultati tas-sigurtà u kliniċi tat-trattament b'doxecitine u doxribtimine f'pazjenti b'nuqqas ta' thymidine kinase 2 (TK2d) bl-età tal-bidu tas-sintomi ta' 12-il sena jew qabel.	Kull sena (b'valutazzjoni mill-ġdid annwali)
Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tas-sigurtà u l-effikaċja ta' Kygevvu fit-trattament ta' pazjenti b'defiċjenza ta' thymidine kinase 2 (TK2d), l-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kygevvu.	Kull sena (b'valutazzjoni mill-ġdid annwali)

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KYGEVVI 2 g/2 g trab għal soluzzjoni orali
doxycitine/doxribtimine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 2 g ta' doxycitine u 2 g ta' doxribtimine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni orali
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali wara r-rikostituzzjoni.

Aghfas 'il ġewwa u għolli biex tiftaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Soluzzjoni orali rikostitwita: Uża fi zmien 16-il siegħa.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Soluzzjoni orali rikostitwita: Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 25 °C. Jista' jinhażen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2013/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

kygevv 2 g/2 g

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KYGEVVI 2 g/2 g trab għal soluzzjoni orali
doxetine/doxribtimine
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

KYGEVVI 2 g/2 g trab għal soluzzjoni orali doxecitine/doxribtimine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu KYGEVVI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu KYGEVVI
3. Kif għandek tiehu KYGEVVI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen KYGEVVI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu KYGEVVI u għalxiex jintuża

KYGEVVI fih is-sustanzi attivi doxecitine u doxribtimine. KYGEVVI huwa magħruf bħala terapija tan-nukleosidi.

KYGEVVI jintuża fi tfal u adulti bl-età tal-bidu tas-sintomi tal-marda ta' 12-il sena jew qabel biex jittratta n-nuqqas ta' thymidine kinase 2 (TK2d), forma rari ta' sindrome tat-tnaqqis u tat-tħassir ta' DNA mitokondrijali li jintiret.

Il-mitokondrija huma partijiet taċ-ċellula li jipproduċu l-enerġija taċ-ċellula u dawn għandhom il-materjal ġenetiku tagħhom stess, imsejjaħ DNA mitokondrijali. TK2d hija kkawżata minn mutazzjonijiet (bidliet) f'gene msejjaħ TK2 li jipprovdi struzzjonijiet biex issir proteina magħrufa bħala thymidine kinase 2. Din il-proteina tgħin lill-mitokondrija taħdem kif suppost. Mutazzjonijiet fil-gene TK2 jirriżultaw fil-produzzjoni ta' proteina difettuża. B'riżultat ta' dan, il-mitokondrija ma tkunx tista' tagħmel biżżejjed kopji tad-DNA tagħha stess, u dan iwassal għal telf gradwali tal-enerġija f'pazjenti b'TK2d. TK2d prinċipalment taffettwa l-muskoli, li jikkawża dgħufija, speċjalment fil-muskoli użati għall-movement, għat-teħid tan-nifs u għat-tibligh.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu KYGEVVI

Tihux KYGEVVI

- jekk inti allergiku għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu KYGEVVI jekk:

- Għandek jew kellek problemi bil-fwied minħabba li tista' sseħħ zieda fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied matul it-trattment b'KYGEVVI. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-fwied tiegħek kemm qabel kif ukoll waqt it-trattament b'KYGEVVI.

- Ikkollok dijarea, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek.

Mediċini oħra u KYGEVVI

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini minn dawn li ġejjin:

- mediċini li jistgħu joqtlu ċ-ċelluli, bħal ċelluli tal-kanċer, u mediċini antivirali (eż. cedazuridine, cisplatin, tipiracil, brivudine, stavudine, ribavarin, fludarabine)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

L-effetti ta' KYGEVVI fit-tqala mhumiex magħrufa, allura ma għandekx tieħu din il-mediċina jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandahex speċifikament.

Jekk qed tippjana li tredda', itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Dan għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem għalkemm l-ebda effett fuq it-tarbija mhu mistenni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina m'għandha l-ebda, jew kważi l-ebda effett, fuq is-sewqan u l-użu ta' magni minnek.

3. Kif għandek tieħu KYGEVVI

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' disturbi mitokondrijali.

Dożaġġ ta' KYGEVVI

- Id-doża ta' KYGEVVI hi bbażata fuq il-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħidlek l-għadd ta' qratas u l-volum ta' ilma li għandek tuża għall-preparazzjoni tal-provvista ta' kuljum tiegħek.
- Id-doża inizjali ta' kuljum hija 130 mg ta' doxocitine u 130 mg ta' doxribtimine għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum.
- It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek skont kemm ikollok tolleranza tajba għaliha.
- It-tabib tiegħek jista' jbidli l-għadd ta' qratas biex jikseb id-doża rakkomandata abbażi ta' bidliet fil-piż tiegħek.
- Dejjem hu din il-mediċina mal-ikel.

Ipperara KYGEVVI

- Uża s-sistema ta' dożaġġ rakkomandata (flickun tat-tahlit u tazza) biex tipprepara s-soluzzjoni orali rikostitwita.
- KYGEVVI jrid jiġi ppreparat biss b'ilmal f'temperatura tal-kamra (bejn 15 °C sa 25 °C).
- Thallatx it-trab KYGEVVI ma' mediċini oħrajn, likwidi, trab, jew ikel.
- Trid taqra u ssegwi bir-reqqa l-**"Istruzzjonijiet dwar l-Użu (IFU)"** dwar kif tipprepara u tieħu KYGEVVI.

Hu KYGEVVI

- 3 darbiet kuljum mill-ħalq (orali) f'dozi maqsuma ugwalment, madwar 6 sigħat ± sagħtejn 'il bogħod minn xulxin,
- Għandek tieħu KYGEVVI mal-ikel.
- Jekk taqbez doża jew jekk m'intix ċert jekk ħadt il-mediċina kollha, tiħux doża oħra. Stenna sad-doża skedata li jkun imiss.

- Jekk ikun meħtieġ, din il-medicina tista' tingħata permezz ta' tubu tat-tmigh mal-ikel jew wara (ara sezzjoni "Użu tat-tubu tat-tmigh").

Użu tat-tubu tat-tmigh

- KYGEVVI soluzzjoni orali hija kompatibbli mal-iktar tubi tat-tmigh disponibbli b'mod komuni (polyurethane, polyvinyl chloride, silicone) mid-daqs 4 ta' stil Franciż b'tul massimu ta' 125 cm.
- Kun ċert li KYGEVVI jingħata mal-ikel jew wara.
- Jekk tieħu jew tagħti KYGEVVI permezz ta' tubu tat-tmigh, kun ċert li ssegwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur. Għal iktar informazzjoni, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieħu KYGEVVI aktar milli suppost

Jekk tissuspetta li ngħatajt doża oġhla ta' KYGEVVI minn dik ordnata b'mod aċċidentali, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir, mill-iktar fis possibbli.

Jekk tinsa tieħu KYGEVVI

Jekk tinsa tieħu doża, għandek tieħu d-doża hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk id-doża ppjanata li jmiss tkun inqas minn sagħtejn bogħod, aqbeż id-doża li tkun qbiżt u hu d-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja jew żejda biex tpatti għal doża li tkun qbiżt.

Jekk tieqaf tieħu KYGEVVI

Li tinterrampi jew twaqqaq it-trattament b'din il-medicina jista' jikkawża li jirritornaw s-sintomi tiegħek. Kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tuża KYGEVVI. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-effetti sekondarji possibbli u jispjegalek ir-riskji. It-tabib tiegħek jista' wkoll ikun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Dijarea
- Rimettar (tkun imdardar)
- Uġiġħ fiż-żaqq (fl-addome)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen KYGEVVI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u fuq il-kartuna wara "JIS".

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Soluzzjoni rikostitwita

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tuintuża fi żmien 16-il siegħa.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C. Jista' jinħażen fi friġġ (2 °C u 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Staqsì lill-ispjżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih KYGEVVI

- Is-sustanzi attivi huma doxecitine u doxribtimine. Qartas wiehed fih 2 g ta' doxecitine u 2 g doxribtimine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma silica colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate (E470b).

Kif jidher KYGEVVI u l-kontenut tal-pakkett

KYGEVVI huwa trab abjad sa abjad mahmuġ għal soluzzjoni orali, fornuta f'qartas. Kull kartuna fiha 30 qartas.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Istruzzjonijiet dwar l-Użu

Werrej

- **Istruzzjonijiet dwar l-użu**
 - Informazzjoni importanti
- **Qabel ma tibda**
 - Provvisti biex tipprepara u tieġu jew tagħti KYGEVVI
- **Informazzjoni importanti**
 - X'għandek tkun taf qabel tipprepara u tieġu jew tagħti KYGEVVI
- **Kif tipprepara l-provvista tiegħek ta' jum wiehed ta' KYGEVVI**
 - Ipprepara l-provvisti
 - Kejjel l-ilma u zid il-qratas tat-trab
 - Ħallat u spezzjona l-medicina
- **Metodi ta' dożaġġ**
 - Kif tkejjel id-doża individwali tiegħek
- **Doži individwali daqs jew iktar minn 50 mL**
 - Kejjel u hu jew agħti d-doża individwali tiegħek
- **Doži individwali inqas minn 50 mL**
 - Kejjel u hu jew agħti d-doża individwali tiegħek
- **Bejn doži individwali**
 - Naddaf wara l-ewwel u t-tieni doża individwali
- **Tindif fi tmiem il-ġurnata**
 - Ferra' u naddaf wara t-tielet doża individwali
- **Manutenzjoni tat-tazza ta' dożaġġ**
 - Issostitwixxi jekk is-sigill jintilef jew ikollu l-ħsara
- **Informazzjoni ta' kuntatt**
 - Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek

Istruzzjonijiet Dwar l-Użu

Informazzjoni importanti

Dawn l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu fihom informazzjoni dwar kif tipprepara u tiehu “jew tagħti” provvista ta’ jum wiehed ta’ KYGEVVI.

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel tiehu jew tagħti KYGEVVI u kull darba li terġa’ takkwista provvista. Jista’ jkun hemm informazzjoni ġdida. Din l-informazzjoni ma tihux post li tkellem lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kundizzjoni medika jew it-trattament tiegħek.

Meta tinghatalek ricetta għal KYGEVVI għall-ewwel darba, se tinghata kartuna/i ta’ 30 qartas tat-trab KYGEVVI u l-Kit tal-apparat tal-ġhoti (ara **Figura A**).

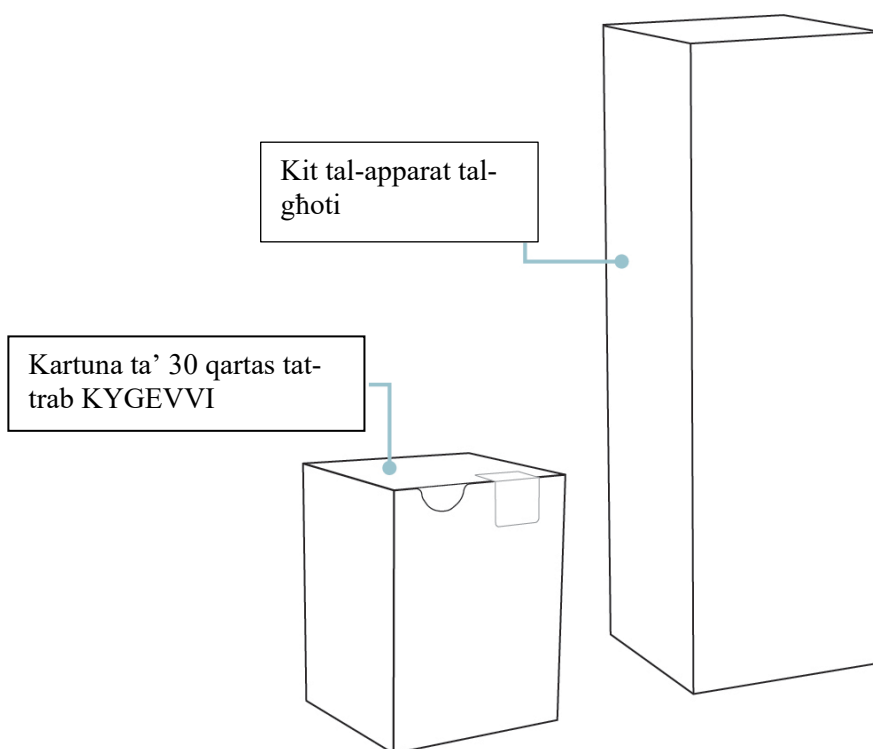
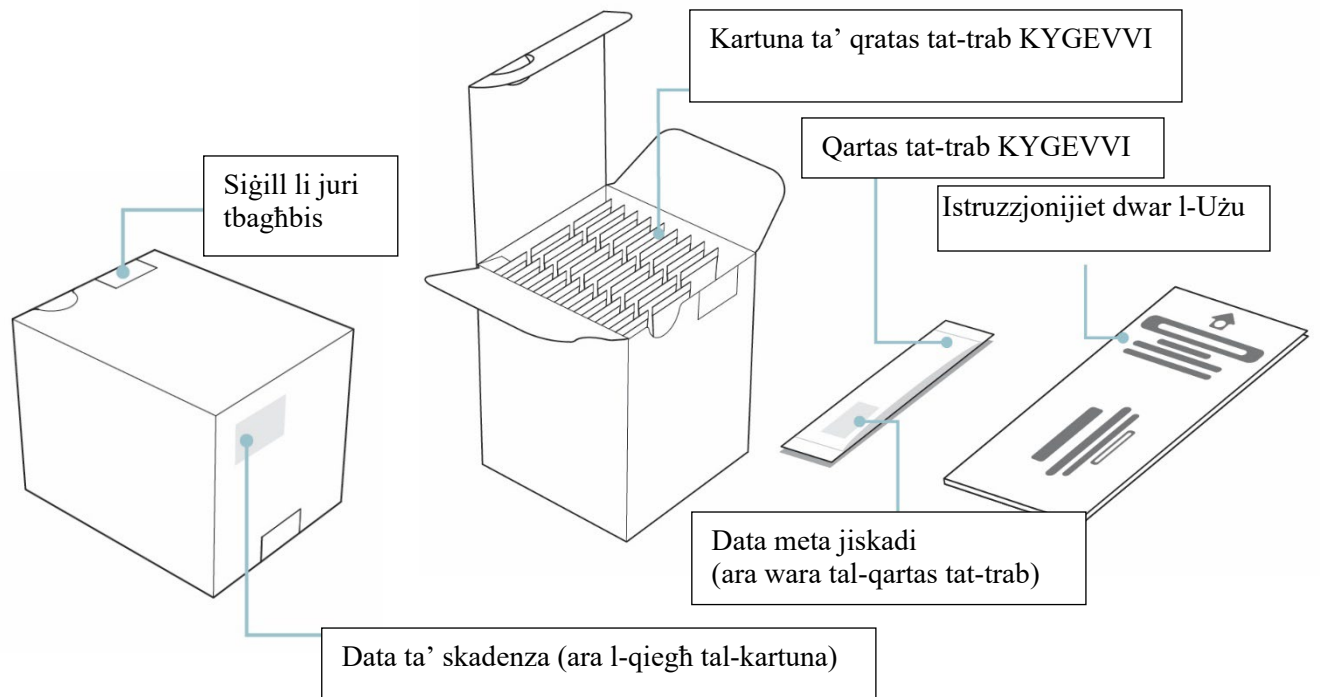


Figura A

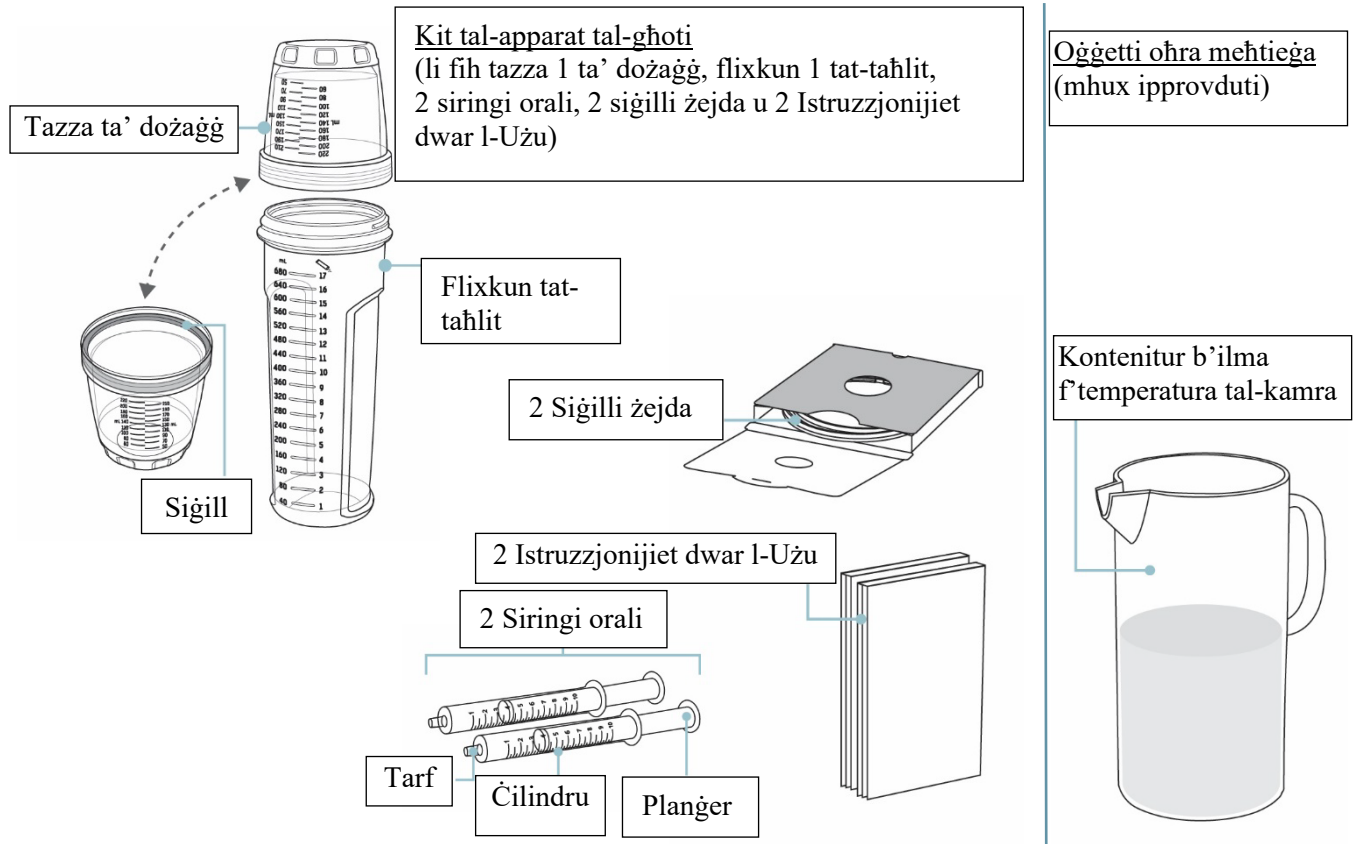
Qabel ma tibda

**Provisti biex tipprepara u tiehu jw ta' taghti KYGEVVI
Kartuna ta' 30 qartas tat-trab KYGEVVI**



Qabel ma tibda

Provvisi biex tipprepara u tiehu jew taghti KYGEVVI

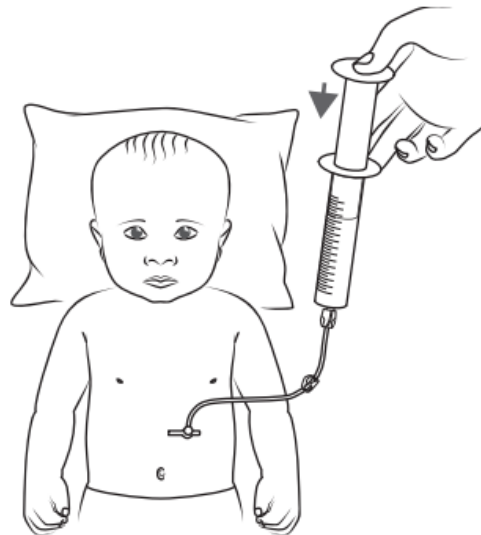


Informazzjoni importanti

X'ghandek tkun taf qabel tipprepara u tiehu jew taghti KYGEVVI

- Se tipprepara **provvista ta' jum wiehed** ta' KYGEVVI soluzzjoni orali li ghandha tittiehed fi **3 dozi ugwali** fil-jum (madwar **6 sigħat** 'il bogħod minn xulxin).
- Jekk inti jew il-pazjent li tiehu ħsieb tiżnu iktar minn 85.0 kg, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek li teħtieġ tipprepara t-3 dozi ta' kuljum tiegħek separatament. Huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek dwar il-passi ta' preparazzjoni dettaljati jekk dan huwa l-każ.
- KYGEVVI għandu jiġi ppreparat u jingħata minn adulti biss.
- Uża biss it-tazza ta' dożaġġ, il-flixxkun tat-taħlit u s-siringi orali pprovduti mal-Kit tal-apparat tal-ġhoti.
- Kull Kit tal-apparat tal-ġhoti jinkludi żewġ siringi orali. Żomm it-tieni siringa orali biex ikollok waħda żejda.
- Lahlaħ u nixxef il-flixxkun tat-taħlit u t-tazza ta' dożaġġ qabel l-ewwel użu. **Tużax** it-tazza ta' dożaġġ, il-flixxkun tat-taħlit jew is-siringa orali jekk jidhru maħmuġin jew bil-ħsara.
- Kull Kit tal-apparat tal-ġhoti jista' jintuża għal 6 xhur. Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek meta teħtieġ sostituzzjoni.
- Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek għal sostituzzjoni jekk il-flixxkun tat-taħlit, it-tazza ta' dożaġġ, jew is-siringa orali tiegħek ikollhom il-ħsara jew jekk il-marki mhumieħ hemm jew m'għadhomx jinqraw.
- **Tużax** il-qratas tat-trab jekk is-siġill li juri tbaġħbis fuq il-kartuna huwa miksur.
- Ħallat it-trab KYGEVVI ma' ilma f' temperatura tal-kamra biss. **Thallatx** it-trab KYGEVVI ma' ilma kiesaħ jew jaħraq, ma' trab tal-ħalib jew ma' kwalunkwe likwidu ieħor jew ikel. Jista' jifdallek KYGEVVI soluzzjoni orali wara li tiehu t-3 dozi individwali tiegħek. Armi kwalunkwe KYGEVVI soluzzjoni orali li jifdal fi tmiem kull jum.
- Jekk it-trab johroġ mill-qartas qabel l-użu, **tużax** il-qartas. Armih u uża qartas tat-trab KYGEVVI ġdid.

KYGEVVI soluzzjoni orali hija kompatibbli mal-maġġoranza tat-tubi tat-tmigh. Segwi l-passi f'dan il-ktejjeb tal-istruzzjonijiet biex tipprepara l-provvista ta' jum wiehed tiegħek ta' KYGEVVI u mbagħad segwi l-istruzzjonijiet dwar it-tubu tat-tmigh biex tagħti KYGEVVI bl-użu ta' tubu tat-tmigh.



Kif tipprepara l-provvista tieghek ta' jum wiehed ta' KYGEVVI

Ipprepara l-provvisti

Pass 1

- Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma.
- Qiegħed il-flixxun tat-taħlit, it-tazza ta' dożaġġ u s-siringa orali (jekk teħtieġ waħda biex tkejjel id-doża individwali tieghek) fuq superficje nadifa, imdawla sew u ċatta. Jekk it-tazza ta' dożaġġ hija mwaħħla mal-flixxun tat-taħlit, aqlagħha mill-flixxun tat-taħlit u poġġiha fuq is-superficje (ara **Figura B**).
- Meta tiftaħ l-kartuna ta' KYGEVVI għall-ewwel darba, kisser is-sigill li juri tbaġħbis.
- Ohroġ l-għadd preskritt ta' qratas tat-trab KYGEVVI meħtieġa għall-provvista ta' jum wiehed tieghek ta' KYGEVVI mill-kartuna. Il-provvista ta' jum wiehed tieghek ta' KYGEVVI se tinqasam fi 3 doži individwali.
- Tiftaħ** il-qratas tat-trab KYGEVVI qabel il-Pass 2.

Nota: Il-flixxun tat-taħlit għandu marki fuq quddiem tal-flixxun f'inkrementi ta' 40 mL, kull inkrement huwa ugwali għal qartas wiehed tal-medicina.

It-tazza ta' dożaġġ għandha marki fuq quddiem u fuq wara tat-tazza f'inkrementi ta' 10 mL, wiehed fuq ix-xellug u wiehed fuq il-lemin, biex jipprovdu inkrementi ta' 5 mL ta' kejl.



Figura B

Kif tipprepara l-provvista tiegħek ta' jum wiehed ta' KYGEVVI

Kejjel l-ilma u žid il-qratas tat-trab

Pass 2

- Fuq superficje ċatta, ferra' l-ammont preskritt ta' ilma f' temperatura tal-kamra fil-flixxkun tat-taħlit (ara **Figura C**).
 - Tferrax** l-ilma fit-tazza ta' dożaġġ.
 - Importanti: Iżżidx** il-qratas tat-trab fil-flixxkun tat-taħlit qabel dan il-pass.
- Iċċekkja biex tkun ċert li l-flixxkun tat-taħlit huwa mimli bl-ilma sal-marka li taqbel mal-ammont preskritt mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Il-marka għandha taqbel ukoll mal-ghadd ta' qratas meħtieġa għall-provvista tiegħek ta' jum wiehed (ara **Figura C**).
- Iċċekkja li għoddejt l-ghadd korrett ta' qratas tat-trab KYGEVVI għall-provvista tiegħek ta' jum wiehed, kif jidher fuq ir-riċetta tiegħek.
- Taptap il-qartas tat-trab fuq superficje iebes biex it-trab joqgħod fil-qiegħ tal-qartas 'il bogħod mil-linja bit-tikek (ara **Figura D**).
- Itwi u qatta' jew aqta' bir-reqqa tul il-linja bit-tikek (ara **Figura E**). Jekk twaqqa' xi trab, **tużahx**. Armi l-qartas tat-trab u uża qartas ġdid.
- Žvojtja l-kontenut kollu tal-qartas tat-trab fil-flixxkun tat-taħlit li fih l-ilma. Oqgħod attent li ma twaqqax il-qartas tat-trab fil-flixxkun tat-taħlit (ara **Figura F**).
- Ferra' l-qratas tat-trab wiehed wiehed fil-flixxkun tat-taħlit. Irrepeti l-**Passi 2d** sa **2f**, għal kull qartas tat-trab sakemm tkun ferrajt l-ghadd preskritt ta' qratas tat-trab għall-provvista tiegħek ta' jum wiehed.

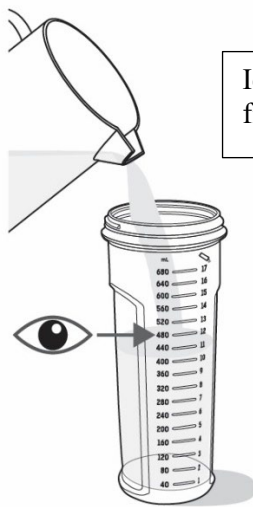


Figura C

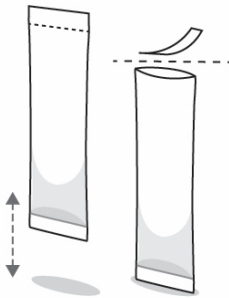


Figura D

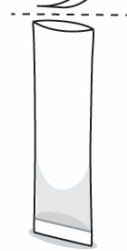


Figura E

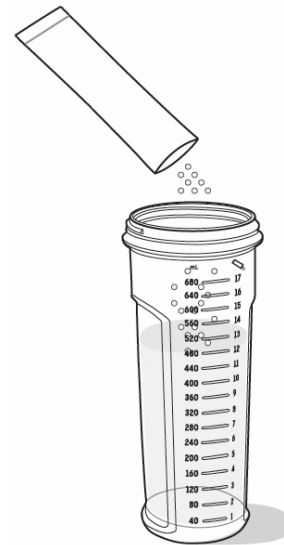


Figura F

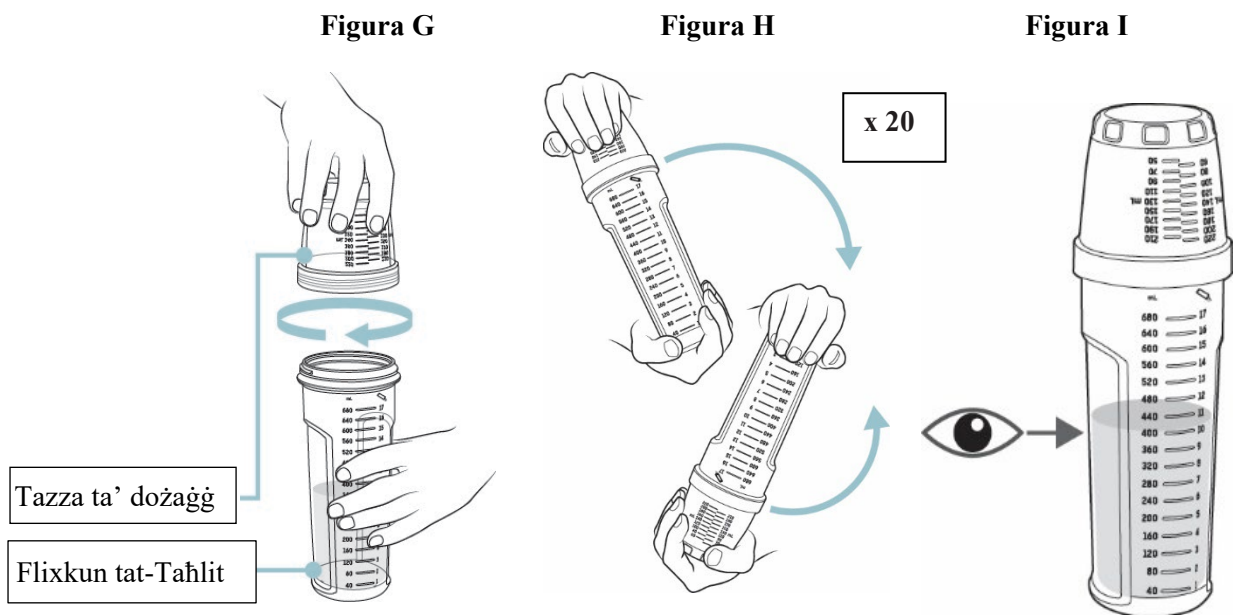
Kif tipprepara l-provvista tieghek ta' jum wiehed ta' KYGEVVI

Hallat u spezzjona l-mediċina

Pass 3

- Issikka t-tazza ta' dożaġġ fuq il-flixkun tat-taħlit (ara **Figura G**).
- Qiegħed id waħda fuq it-tarf tal-flixkun tat-taħlit u l-id l-oħra fuq it-tarf tat-tazza ta' dożaġġ. Dawwar bil-mod il-flixkun rasu 'l isfel u lura. **Irrepeti mill-inqas 20 darba** (Ara **Figura H**).
- Iċċekkja s-soluzzjoni. Jekk tara xi boċċi, kompli dawwar sakemm jisparixxu (ara **Figura I**).
- Is-soluzzjoni se tkun imċajpra u jkollha xi residwu tat-trab fil-qiegħ jew fil-wieċċ, dan huwa normali.

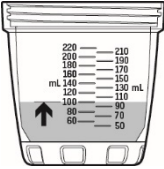

Issa ppreparajt il-provvista tieghek ta' jum wiehed ta' KYGEVVI soluzzjoni orali għal **3 doži individwali** jew id-doża individwali tieghek jekk it-tabib tieghek qallek biex tipprepara d-doži individwali tieghek separatament. Hu KYGEVVI soluzzjoni orali ma' ikla jew ikla hafifa.



Metodi ta' dożaġġ

Kif tkejjel id-doża individwali tiegħek

Hemm 2 metodi differenti biex tiehu jew taghti KYGEVVI soluzzjoni orali skont id-doża individwali tiegħek. Uża t-tabella ta' hawn taht biex tidentifika liem passi għandek issegwi:

Doži daqs jew iktar minn 50 mL	Doži inqas minn 50 mL (tazza ta' dożaġġ użata għall-preparazzjoni tad-doża biss)
<p data-bbox="284 495 502 524">Eżempju 100 mL</p>  <p data-bbox="316 775 470 804">Segwi Pass 4</p>	<p data-bbox="746 495 949 524">Eżempju 14 mL</p>  <p data-bbox="767 775 927 804">Segwi Pass 5</p>

Doži individwali daqs jew iktar minn 50 mL

Kejjel u hu jew agħti d-doża individwali tiegħek

Se jkollok bżonn tuża t-tazza ta' dożaġġ biex tkejjel u tieħu jew tagħti d-doża individwali tiegħek.

Pass 4. Doži individwali daqs jew iktar minn 50 mL

- Iċċekkja biex tkun ċert li t-tazza ta' dożaġġ hija ssikkata fuq il-flixxkun tat-taħlit u hallat is-soluzzjoni orali ppreprata għal-lest billi ddawwar bil-mod il-flixxkun tat-taħlit rasu 'l isfel u lura mill-inqas 3 darbiet.
- Aqla' t-tazza ta' dożaġġ mill-flixxkun tat-taħlit u qiegħed fuq superficje ċatta.
- Ferra' s-soluzzjoni orali KYGEVVI mill-flixxkun tat-taħlit għat-tazza ta' dożaġġ sakemm tilhaq il-marka fuq it-tazza ta' dożaġġ għad-doża individwali preskritta tiegħek (ara **Figura J**). **Nota:** Id-doża tiegħek tista' tkun differenti mid-doża li tidher fil-Figura J.
- Ixrob jew agħti s-soluzzjoni orali sħiħa mit-tazza ta' dożaġġ (ara **Figura K**).
- Meta jsir il-ħin **għat-tieni jew għat-tielet doża individwali**, irrepeti l-**Passi 4a** sa **4d** għal kull doża individwali.
- Wara l-ewwel **jew it-tieni doża individwali**, mur fuq **Pass 6** għal istruzzjonijiet dwar kif tnaddaf il-provvisti tiegħek u taħžen KYGEVVI soluzzjoni orali. Wara **t-tielet doża individwali**, mur fuq **Pass 7** għal istruzzjonijiet dwar kif tnaddaf il-provvisti tiegħek u tarmi KYGEVVI soluzzjoni orali.



Figura J



Figura K

Doži individwali inqas minn 50 mL

Kejjel u hu jew agħti d-doża individwali tiegħek

Pass 5 – Doži individwali inqas minn 50 mL

Se tkun teħtieġ tuża t-tazza ta' dożaġġ u s-siringa orali biex tkejjel u tieħu jew tagħti d-doża individwali tiegħek

- Hallat is-soluzzjoni orali ippreparata għal-lest billi bil-mod iddawwar il-flixxkun rasu 'l isfel u lura mill-inqas 3 darbiet.
- Aqla' t-tazza ta' dożaġġ mill-flixxkun tat-taħlit u qiegħed fuq superfiċje ċatta.
- Ferra' kemxejn iktar mill-ammont ta' soluzzjoni orali meħtieġa għad-doża individwali preskritta tiegħek fit-tazza ta' dożaġġ (ara **Figura L**).
- Imbotta l-planger tas-siringa orali sa isfel nett biex tkun ċert li ma hemmx arja fis-siringa orali meta tkejjel id-doża (ara **Figura M**).

Jekk qed tagħti s-soluzzjoni orali lil tfal żgħar, dawn iridu jkunu bilqiegħda u jinżammu f'pothom biex jiġi evitat ir-riskju li s-soluzzjoni orali tinżel fil-pajp il-hażin jew li jifgaw.

- Qiegħed it-tarf tas-siringa orali fit-tazza ta' dożaġġ bis-soluzzjoni orali. Imla s-siringa orali billi tiġbed il-planger lura sakemm jilhaq il-marka fuq is-siringa orali li taqbel mad-doża individwali preskritta tiegħek (ara **Figura N**). Jista' jkun li l-**Pass 5e** jkun jeħtieġ li jiġi ripetut skont id-doża individwali tiegħek.



Figura L

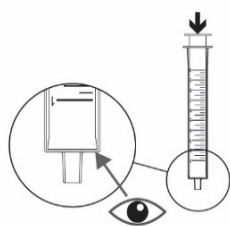


Figura M



Figura N

- f) Qiegħed it-tarf tas-siringa orali fil-halq u pponta t-tarf lejn in-naħa ta' ġewwa ta' naħa waħda tal-ħaddejn (ara **Figura O**).
- g) Bil-mod imbotta l-plaᅅer sa isfel nett sakemm is-siringa orali tkun vojta (ara **Figura O**).

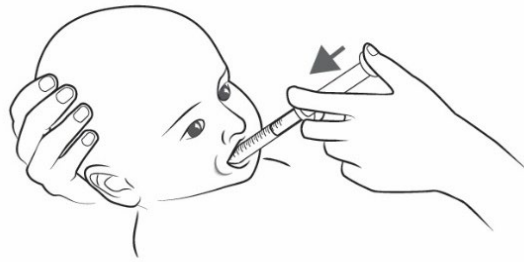


Figura O

- h) Jekk id-doża preskritta tiegħek hija iktar minn 10 mL, irrepeti l-**Passi 5d** sa **5g** sakemm tiehu jew tagħti d-doża individwali shiħa.
- i) Ferra' lura kull fdal tas-soluzzjoni orali mit-tazza ta' dożaġġ għall-flixkun tat-tahlit.
- j) Meta jsir il-ħin **għat-tieni jew għat-tielet doża individwali**, irrepeti l-**Passi 5a** sa **5i** għal kull doża individwali.
- k) Wara l-ewwel **jew it-tieni doża individwali**, mur fuq **Pass 6** għal istruzzjonijiet dwar kif tnaddaf il-provvisti tiegħek u taħżen KYGEVVI. Wara **t-tielet doża individwali**, mur fuq **Pass 7** għal istruzzjonijiet dwar kif tnaddaf il-provvisti tiegħek u tarmi KYGEVVI.

Bejn doži individwali

Naddaf wara l-ewwel u t-tieni doża individwali

Pass 6.

Wara li tlesti l-ewwel jew it-tieni doża individwali:

- Laħlaħ it-tazza ta' dożaġġ b' ilma kiesaħ wara kull użu (ara **Figura P**).
- Ixxotta t-tazza ta' dożaġġ b' xugaman nadif u xott.
- Wara li t-tazza ta' dożaġġ tkun xotta, aghlaq il-flixxkun tat-taħlit bit-tazza ta' dożaġġ b' mod issikkat (ara **Figura Q**) u aħżnu f' temperatura tal-kamra jew fil-frigġ sakemm isir il-ħin għad-doża individwali li jmiss.
 - Jekk użajt is-siringa orali, naddafha b' ilma kiesaħ:
 - Laħlaħ is-siringa orali b' ilma kiesaħ billi timla s-siringa orali bl-ilma u timbuttaħ 'il barra (ara **Figura R**). Imbagħad neħhi l-plaṅġer miċ-ċilindru u laħlaħ il-plaṅġer u ċ-ċilindru (ara **Figura R**) taħt l-ilma tal-vit sakemm ikun nadif.
 - Ħalli ċ-ċilindru tas-siringa orali u l-plaṅġer jinxfu bl-arja. Wara li ċ-ċilindru u l-plaṅġer tas-siringa orali jkunu xotti, qiegħed il-plaṅġer lura fiċ-ċilindru.
 - **Tahsilx** it-tazza ta' dożaġġ jew is-siringa orali fid-dishwasher.



Figura P

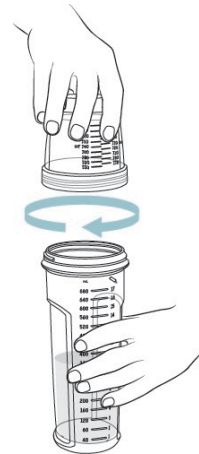


Figura Q



Figura R

Tindif fi tmiem il-ġurnata

Ferra' u naddaf wara t-tielet doża individwali

Pass 7

Wara li tiehu jew tagħti t-tielet doża individwali, armi kull fdal ta' KYGEVVI soluzzjoni orali fis-sink.

Thallix KYGEVVI soluzzjoni orali għal jum ieħor.

- Nehhi s-siġill mit-tazza ta' dożaġġ biex tnaddfu bir-reqqa (ara **Figura S**).
- Naddaf il-flixxkun tat-taħlit, it-tazza ta' dożaġġ u s-siġill bl-idejn billi tuża sapun u ilma shun. Uża xkupilja biex tneħhi kull residwu li jibqa' fil-flixxkun tat-taħlit jew fit-tazza ta' dożaġġ (ara **Figura T**).
- Ixxotta l-flixxkun tat-taħlit, it-tazza ta' dożaġġ u s-siġill b'xugaman nadif. Qiegħed is-siġill lura fit-tazza ta' dożaġġ, bin-**naħa l-irqija tas-siġill** thares fil-kanal.
- Jekk użajt is-siringa orali, naddafha b'ilma kiesaħ:
 - Laħlah is-siringa orali b'ilma kiesaħ billi timla s-siringa orali bl-ilma u timbottah 'il barra (ara **Figura U**). Imbagħad neħhi l-plaġer miċ-ċilindru u laħlah il-plaġer u ċ-ċilindru taħt l-ilma tal-vit sakemm ikun nadif (ara **Figura U**).
 - Ħalli ċ-ċilindru tas-siringa orali u l-plaġer jinxfu bl-arja. Wara li ċ-ċilindru u l-plaġer tas-siringa orali jkunu xotti, qiegħed il-plaġer lura fiċ-ċilindru.
- **Tahsilx** il-flixxkun ta' dożaġġ, it-tazza ta' dożaġġ, is-siġill jew is-siringa orali fid-dishwasher.
- Ahżen il-provvisti kollha f'żona nadifa u xotta fejn ma tintlaħaqx mit-tfal għall-użu tal-jum li jmiss.



Figura S

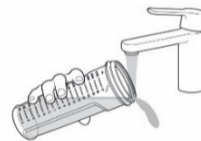


Figura T



Figura U



Manutenzjoni tat-tazza ta' dożaġġ

Issostitwixxi is-sigill jekk jintilef jew ikollu l-hsara

Kif tbiddel is-sigill tat-tazza ta' dożaġġ

Jekk titlef is-sigill tat-tazza ta' dożaġġ jew jekk tinnota tnixxija meta l-flixxun tat-taħlit u t-tazza ta' dożaġġ ikunu magħluqin b'mod issikkat, biddel is-sigill billi tuża waħda miż-żewġ sigilli żejda pprovduti fil-Kit tal-apparat tal-ġhoti. Segwi dawn il-passi biex tissostitwixxi s-sigill:

- Nehhi s-sigill fit-tazza ta' dożaġġ (ara **Figura V**). Aqbez dan il-pass jekk tlift is-sigill.
- Aħsel il-kanal tat-tazza ta' dożaġġ b'ilma shun (ara **Figura W**).
- Ġib sigill ġdid mill-kaxxa ta' sigilli żejda (ara **Figura X**).
- Dahhal is-sigill fil-kanal tat-tazza ta' dożaġġ bin-naħa l-irriqqa tas-sigill thares lejn il-kanal (ara **Figura Y**).



Figura V



Figura W

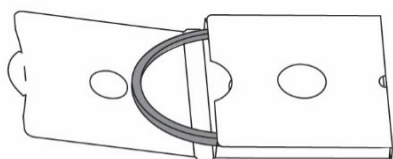


Figura X



Figura Y

Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu.

ANNEX IV
KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI U PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA
EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.