

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 2 g doksecitin og 2 g doksribtimin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.
Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

KYGEVVI er indisert til behandling av pediatriske og voksne pasienter med genetisk bekreftet tymidinkinase 2-mangel (TK2-mangel) med symptomdebut ved 12 års alder eller tidligere.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

KYGEVVI skal brukes under veiledning og tilsyn av legespesialist med erfaring i behandling av pasienter med mitokondriesykdommer.

Dosering

Dosering av KYGEVVI er basert på pasientens vekt, og ny vurdering av vekt skal gjøres av forskrivende lege.

KYGEVVI titreres og doseres basert på den enkelte pasients tolerabilitet, opp til en maksimal anbefalt vedlikeholdsdose på 400 mg/kg/dag med doksecitin og 400 mg/kg/dag med doksribtimin.

KYGEVVI skal administreres hver dag i 3 like store doser sammen med mat.

Tabell 1: Anbefalt doseringsplan for KYGEVVI¹:

Startdose	130 mg/kg/dag med doksecitin og 130 mg/kg/dag med doksribtimin
Dag 14 – mellomdose	260 mg/kg/dag med doksecitin og 260 mg/kg/dag med doksribtimin
Dag 28 – vedlikeholdsdose	400 mg/kg/dag med doksecitin og 400 mg/kg/dag med doksribtimin

¹For pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør det benyttes en langsommere titrering (minst 4 uker mellom hver doseøkning).

Tabell 2, 3, 4 og 5 viser riktig antall KYGEVVI doseposer med pulver og nødvendig fortynningsvolum ut fra kroppsvekt for de anbefalte doseringsnivåene.

Forsinket eller glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal dosen tas så snart som mulig. Hvis det imidlertid er mindre enn to timer til neste dose, skal dosen ikke tas. Pasienten skal ta den neste dosen til vanlig tid. Pasienten skal ikke ta dobbel eller ekstra dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis en dose spyttes ut eller hvis det er usikkert om alt legemiddel er tatt, skal det ikke tas en ny dose. Vent til neste planlagte dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke utført spesifikke farmakokinetiske vurderinger hos eldre. Ingen dosejustering er anbefalt hos eldre pasienter basert på begrensede data for pasienter i alderen 65 år og eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen erfaring med bruk av doksecitin og doksribtimin hos pasienter med TK2-mangel med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) på ≥ 60 og ≤ 90 ml/minutt/1,73 m²). Det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 og ≤ 59 ml/minutt/1,73 m²) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 15 og ≤ 29 ml/minutt/1,73 m²) (se pkt. 5.2).

På grunn av potensialet for høy eksponering hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2), bør en langsommere titrering (minst 4 uker mellom hver doseøkning) brukes for å gjøre det mulig å vurdere dosetolerabiliteten og å redusere mulige konsekvenser vedrørende sikkerhet ved denne høye eksponeringen for KYGEVVI.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring med bruk av doksecitin og doksribtimin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (kriterier fra National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)) (se pkt. 4.4). Det er utilstrekkelige data for å kunne gi anbefalinger om dosejustering hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

KYGEVVI er til oral bruk.

Rekonstituert mikstur, oppløsning skal tas sammen med mat 3 ganger daglig i like store doser med ca. 6 timers \pm 2 timers mellomrom.

Tabell 2: Anbefalt startdose på 130 mg/kg/dag med doksecitin og 130 mg/kg/dag doksribtimin som klargjort mikstur, oppløsning, og dosering basert på kroppsvekt

Kroppsvekt (kg)	Klargjøring av daglig dose mikstur, oppløsning		Volum av hver enkeltdose (ml) (administreres 3 ganger per dag)
	Antall doseposer til rekonstituering ^b	Mengde vann (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	2,5
3,5–3,9			3
4,0–4,4			3,5
4,5–4,9			4
5,0–5,9			4,5
6,0–6,9			5,5
7,0–7,9			6
8,0–8,9			7
9,0–10,4			8
10,5–11,9			10
12,0–13,9			11
14,0–15,9			13
16,0–17,4			2
17,5–18,9	16		
19,0–20,9	17		
21,0–24,9	20		
25,0–27,9	22		
28,0–31,9	25		
32,0–34,9	3	120	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

^aMengde vann til rekonstituering av pulveret for klargjøring av et dagsforbruk av rekonstituert mikstur, oppløsning.

^bTallet angir antall doseposer som er nødvendig for klargjøring av et dagsforbruk av rekonstituert mikstur, oppløsning.

^cVolumet av hver enkeltdose, multiplisert med tre, stemmer kanskje ikke overens med det angitte daglige totalvolumet av vann, men dette er ikke en feil. Det endelige volumet av rekonstituert mikstur, oppløsning, vil øke etter at pulveret fra det forskrevne antallet doseposer er tilsatt vannvolumet.

Tabell 3: Dag 14 - anbefalt mellomdose på 260 mg/kg/dag med doksecitin og 260 mg/kg/dag doksribtimin som klargjort mikstur, oppløsning, og dosering basert på kroppsvekt

Kroppsvekt (kg)	Klargjøring av daglig dose mikstur, oppløsning		Volum av hver enkeltdose (ml) (administreres 3 ganger per dag)
	Antall doseposer til rekonstituering ^b	Mengde vann (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

^aMengde vann til rekonstituering av pulveret for klargjøring av et dagsforbruk av rekonstituert mikstur, oppløsning.

^bTallet angir antall doseposer som er nødvendig for klargjøring av et dagsforbruk av rekonstituert mikstur, oppløsning.

^cVolumet av hver enkeltdose, multiplisert med tre, stemmer kanskje ikke overens med det angitte daglige totalvolumet av vann, men dette er ikke en feil. Det endelige volumet av rekonstituert mikstur, oppløsning, vil øke etter at pulveret fra det forskrevne antallet doseposer er tilsatt vannvolumet.

Tabell 4: Dag 28 – anbefalt vedlikeholdsdose på 400 mg/kg/dag med doksecitin og 400 mg/kg/dag doksribtimin som klargjort mikstur, oppløsning, og dosering basert på kroppsvekt

Kroppsvekt (kg)	Klargjøring av daglig dose mikstur, oppløsning		Volum av hver enkeltdose (ml) (administreres 3 ganger per dag)
	Antall doseposer til rekonstituering ^b	Mengde vann (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

^aMengde vann til rekonstituering av pulveret for klargjøring av et dagsforbruk av rekonstituert mikstur, oppløsning.
^bTallet angir antall doseposer som er nødvendig for klargjøring av et dagsforbruk av rekonstituert mikstur, oppløsning.
^cVolumet av hver enkeltdose, multiplisert med tre, stemmer kanskje ikke overens med det angitte daglige totalvolumet av vann, men dette er ikke en feil. Det endelige volumet av rekonstituert mikstur, oppløsning, vil øke etter at pulveret fra det forskrevne antallet doseposer er tilsatt vannvolumet.

MERK: Det finnes svært begrenset erfaring med pasienter som veier > 85 kg. For en pasient som veier > 85,0 kg, vil det totale daglige volumet overstige 640 ml, og **enkeltdosen** med mikstur, oppløsning skal **klargjøres tre ganger per dag** i stedet for å klargjøre oppløsning én gang per dag. Når volumet for enkeltdosen overstiger 225 ml, bør det deles opp i to separate porsjoner som tas umiddelbart etter hverandre. Doseringsbegeret i administreringssettet skal brukes til å nøyaktig måle opp og administrere hver porsjon.

Tabell 5: Dag 28 – anbefalt vedlikeholdsdose med KYGEVVI klargjort mikstur, oppløsning, og dosering basert på kroppsvekt for pasienter som veier > 85,0 kg

Kroppsvekt (kg)	Antall doseposer til rekonstituering ^b	Mengde vann (ml) ^a	Enkeldosevolum (ml) (administreres 3 ganger per dag)
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

^aVannvolum til rekonstituering av pulveret for klargjøring av rekonstituert mikstur, oppløsning.
^bTallet angir antall doseposer som er nødvendig for klargjøring av rekonstituert mikstur, oppløsning.
^cVolumet av hver enkeldose stemmer kanskje ikke overens med det angitte totalvolumet av vann, men dette er ikke en feil. Det endelige volumet av rekonstituert mikstur, oppløsning, vil øke etter at pulveret fra det forskrevne antallet doseposer er tilsatt vannvolumet.

Hvis pasienten ikke klarer å svelge, kan den forskrevne dosen av KYGEVVI administreres via en ernæringssonde. Følg instruksjonene for ernæringssonden for å administrere legemidlet.

- Klargjør mikstur, oppløsning ved hjelp av det anbefalte administreringssettet.
- Løs opp det forskrevne antall doseposer med pulver i romtemperert vann.
 - Bruk 40 ml vann per dosepose.
 - Skal ikke blandes med andre legemidler, væsker, pulvere eller mat.
- Lag et dagsforbruk av mikstur, oppløsning hver morgen. Hvis det totale daglige volumet overstiger 640 ml for pasienter som veier > 85,0 kg, skal imidlertid oppløsningen klargjøres separat for hver enkelt dose.
 - Hell først den forskrevne mengden vann i blandeflasken. Tilsatt deretter pulveret fra doseposene.
 - Skru igjen blandeflasken ved hjelp av doseringsbegeret, og snu flasken opp-ned og tilbake minst 20 ganger for å blande.
 - Oppbevar blandeflasken i romtemperatur eller i kjøleskap etter administrering.
- Snu blandeflasken sakte opp-ned og tilbake minst tre ganger før hver administrering.

Eventuelle rester etter at dagens tredje dose er tatt, skal kastes.

For detaljerte instruksjoner om rekonstituering og administrering av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forhøyede nivåer av leverenzymmer og leverdysfunksjon/leversvikt har blitt observert som en klinisk manifestasjon av TK2-mangel. I kliniske studier har forhøyede nivåer av alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) forekommet hos pasienter med TK2-mangel etter behandling med KYGEVVI. Transaminasenivåene skal kontrolleres før behandlingen påbegynnes, og endringer i leverfunksjon skal overvåkes regelmessig under behandling med KYGEVVI og i henhold til rutinemessig pasientbehandling.

Diaré er et symptom forbundet med TK2-mangel og også en kjent bivirkning av KYGEVVI (se pkt. 4.8). Diaré kan håndteres ved rutinemessig pasientbehandling, inkludert antidiarøika. Basert på alvorlighetsgraden av diaréen bør KYGEVVI-dosen enten reduseres eller holdes midlertidig tilbake til diaréen blir bedre eller går tilbake til samme nivå som før. Deretter gjenopptas doseringen gradvis (se pkt. 4.2) til et dosenivå som tolereres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført *in vivo* hos voksne eller pediatriske pasienter. Enkelte cytotoxiske og antivirale legemidler (f.eks. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavarin, fludarabin) kan interagere med doksecitin og doksribtimin ved å påvirke enzymer som metaboliserer doksecitin eller doksribtimin, eller nukleosidtransportører. Disse interaksjonene har ikke blitt observert hos pasienter med TK2-mangel som er behandlet med doksecitin og doksribtimin, og den kliniske betydningen av dem er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av doksecitin og doksribtimin hos gravide kvinner. Endogene pyrimidinnukleosider transporteres over placenta av placentale nukleosidtransportører for å bidra til å dekke fosterets behov for nukleosider.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av KYGEVVI ved planlegging av og under graviditet kan vurderes dersom klinisk nytte oppveier risikoen.

Amming

Det er ukjent om doksecitin og doksribtimin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men endogene pyrimidinnukleosider og -nukleotider finnes naturlig i morsmelk. Ved terapeutiske doser av KYGEVVI forventes det ingen effekter på nyfødte som ammes. KYGEVVI kan brukes under amming.

Fertilitet

Effekten av doksecitin og doksribtimin på menneskers fertilitet er ikke undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Doksecitin og doksribtimin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsfrekvensene er basert på sammenslåtte data fra kliniske studier (MT-1621-101 og TK0102) hos 50 pasienter som ble eksponert for KYGEVVI i en mediantid på 78,2 måneder (min. 4, maks. 157), med en median vedlikeholdsdose på 387,2 mg/kg/dag med doksecitin og 387,2 mg/kg/dag med doksribtimin (min. 170, maks. 400).

De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (86 %), oppkast (28 %), abdominalsmerter (inkludert øvre abdominalsmerter) (26 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier er angitt etter MedDRAs organklassesystem, foretrukne termer og frekvens, med følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Den lave forekomsten av TK2-mangel og den begrensede størrelsen på sikkerhetsdatabasen for legemidlet gjør at det ikke er mulig å oppdage bivirkninger som er klassifisert som sjeldne eller svært sjeldne.

Tabell 6: Bivirkningstabell

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Oppkast Abdominalsmerter (inkludert øvre abdominalsmerter)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale forstyrrelser

Gastrointestinale forstyrrelser som diaré, oppkast og abdominalsmerter (inkludert øvre abdominalsmerter) er svært vanlig rapporterte bivirkninger ved behandling med doksecitin og doksribtimin. I den samlede sikkerhetspopulasjonen fikk 37 av 50 deltakere (74 %) diaré tidlig etter behandlingsstart (< 3 måneder). De fleste tilfellene av diaré var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og de var generelt selvbegrensende eller ble bedre med midlertidig dosereduksjon. Av 133 tilfeller av diaré var det hos 12 % (16/133) behov for dosereduksjon med en median varighet på 80 dager (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Ingen av de 50 deltakerne avbrøt behandlingen på grunn av gastrointestinale forstyrrelser, inkludert diaré.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data om symptomer knyttet til overdosering.

Doser på 130 mg/kg/dag med doksecitin og 130 mg/kg/dag med doksribtimin titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg/kg/dag med doksecitin og 400 mg/kg/dag med doksribtimin med en mellomdose på 260 mg/kg/dag med doksecitin og 260 mg/kg/dag med doksribtimin, har blitt administrert i 3 like store doser daglig i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet.

Ved en overdose er det anbefalt at pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16A X29

Virkningsmekanisme

Den primære virkningsmekanismen til doksecitin og doksribtimin er inkorporering av nukleosidene deoksytytidin (dC) og deoksytymidin (dT) i mitokondriell deoksyribonukleinsyre (mitokondrielt DNA) i skjelettmuskulatur for å gjenopprette kopitallet av mitokondrielt DNA og forbedre funksjonen av skjelettmuskulaturen hos pasienter med TK2-mangel. Doksecitin og doksribtimin utnytter sannsynligvis gjenværende TK2-aktivitet samt fosforyleringsveier i cytosol, som tymidinkinase 1 og deoksytytidinkinase, for å øke nivået av forløperne til mitokondrielt DNA som deoksytytidintrifosfat og deoksytymidintrifosfat i mitokondriene.

Farmakodynamiske effekter

Det er ikke utført formelle farmakodynamiske studier med doksecitin og doksribtimin. Effekten av doksecitin og doksribtimin på hjertets elektrofysiologi har ikke blitt undersøkt i en formell klinisk studie, fordi doksecitin og doksribtimin er kjemisk identiske med de endogene nukleosidene som forekommer overalt.

Klinisk effekt

Data fra to kliniske studier (MT-1621-101 og TK0102) ble slått sammen for å studere effekt og sikkerhet av doksecitin og doksribtimin hos pasienter med genetisk bekreftet TK2-mangel.

MT-1621-101, en retrospektiv studie med journalgjennomgang, samlet inn data fra 38 behandlede pедиатriske og voksne studiedeltakere med TK2-mangel som ble behandlet med pyrimidinnukleosider/pyrimidinnukleotider. TK0102 er en åpen, enarmet klinisk studie med deltakere med TK2-mangel som tidligere har blitt behandlet med pyrimidinnukleosider/pyrimidinnukleotider. Totalt 47 studiedeltakere ble inkludert i TK0102; 35 kom fra MT-1621-101. Etter inklusjon i studie TK0102 startet studiedeltakerne behandling med (eller byttet til) doksecitin og doksribtimin.

MT-1621-101 og TK0102 omfattet til sammen 39 deltakere som var ≤ 12 år ved symptomdebut for TK2-mangel. Totalt 26 (67 %) pasienter var gutter/menn. Median alder for symptomdebut for TK2-mangel var 1,89 år (Q1, Q3 = 1,2, 2,7), og median behandlingsvarighet var 91,4 måneder (Q1, Q3 = 80,2, 117,8, alle ble behandlet i > 5 år).

Funksjonelle utfall var milepæler for motorisk utvikling, ventilasjonsstøtte og ernæringsstøtte før og etter behandling.

Motoriske milepæler

Tap og gjenoppretting av milepæler for motorisk utvikling før og etter behandling for populasjonsundergruppen behandlet i MT-1621-101 + TK0102 i alderen ≤ 12 år ved symptomdebut for TK2-mangel er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Milepæler for motorisk utvikling, tapt og gjenopprettet, alder ved symptomdebut for TK2-mangel ≤ 12 år, evaluerbar populasjon fra MT-1621-101 + TK0102

	TAPT		GJENOPPRETTET	
	Før behandlingsstart ^(a)	Etter behandlingsstart ^(b)	Før behandlingsstart ^(c)	Etter behandlingsstart ^(d)
≥ 1 milepæl	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Milepæler for motorisk utvikling				
Holde hodet oppe, uten hjelp	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Sitte oppreist uten hjelp	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stå med hjelp	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
uten hjelp	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Gå med hjelp	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
uten hjelp	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)

Tabell 7: Milepæler for motorisk utvikling, tapt og gjenopprettet, alder ved symptomdebut for TK2-mangel ≤ 12 år, evaluerbar populasjon fra MT-1621-101 + TK0102

	TAPT		GJENOPPRETTET	
	Før behandlingsstart ^(a)	Etter behandlingsstart ^(b)	Før behandlingsstart ^(c)	Etter behandlingsstart ^(d)
≥ 1 milepæl	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Milepæler for motorisk utvikling				
Gå trapper med hjelp	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
uten hjelp	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Løpe	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a)Når det gjelder status før behandling, representerer nevneren antall deltakere som først oppnådde en milepæl for motorisk utvikling i perioden før behandling.

^(b)Når det gjelder status etter behandling, representerer nevneren antall deltakere som først oppnådde en milepæl for motorisk utvikling før behandling, der denne ikke gikk tapt før behandling, eller som oppnådde en milepæl for motorisk utvikling etter behandling.

^(c)Nevneren representerer antall deltakere som først oppnådde en milepæl for motorisk utvikling, men der denne gikk tapt i perioden før behandling.

^(d)Nevneren representerer antall deltakere der en milepæl for motorisk utvikling gikk tapt før behandling og ikke ble gjenopprettet før behandling, eller der en milepæl for motorisk utvikling gikk tapt etter behandling.

Ventilasjons- og ernæringsstøtte

I populasjonen som ble behandlet i MT-1621-101 + TK0102, i alderen ≤ 12 år ved symptomdebut for TK2-mangel, startet 18/39 (46 %) deltakere med ventilasjonsstøtte før behandlingsstart, og ventilasjonsstøtte ble ikke avsluttet hos noen deltakere. Etter oppstart av behandling startet 5/21 (24 %) deltakere med ventilasjonsstøtte, mens ventilasjonsstøtte ble avsluttet hos 5/23 (22 %). Med hensyn til ernæringsstøtte før behandlingsstart hadde 12/39 (31 %) deltakere en ernæringssonde. Etter oppstart av behandlingen startet totalt 4/28 (14 %) av deltakerne med ernæringsstøtte, der ernæringsstøtten senere ble avsluttet hos to av deltakerne etter oppstart av behandling.

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet, på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til doksecitin og doksribtimin har blitt undersøkt hos friske frivillige, hos deltakere med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos barn og voksne med TK2-mangel. Farmakokinetikken til doksecitin og doksribtimin var karakterisert ved moderat til høy intra- og interindividuell variabilitet.

Absorpsjon

Den absolutte orale biotilgjengeligheten for doksecitin og doksribtimin hos mennesker er ikke kjent, men er forventet å være lav (< 10 %). Etter oral administrering av doksecitin og doksribtimin ble gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner (C_{max}) av dC og dT oppnådd innen ca. 1,5 timer (T_{max}) under faste. Systemiske eksponeringer (baseline-justert C_{max} og AUC_{0-t}) etter økende orale enkeltdoser av doksecitin og doksribtimin (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg og 266,6 mg/kg) hos friske frivillige øker på en mindre enn doseproporsjonal måte for dC (geometrisk gjennomsnitt (%geoCV) AUC_{0-t} -verdier på henholdsvis 13,49 (94,1), 23,23 (66,7) og 30,79 (76,5) ng*time/ml) og på en mer enn doseproporsjonal måte for dT (geometriske gjennomsnitt (%geoCV) AUC_{0-t} -verdier på henholdsvis 12,56 (124,9), 31,71 (126,6) og 91,15 (94,1) ng*time/ml).

Administrering av 266,6 mg/kg doksecitin og doksribtimin sammen med et fettriikt måltid med høyt kaloriinnhold økte baseline-justert C_{max} og AUC_{0-t} med henholdsvis 79 % og 137 % for dC i plasma, og med henholdsvis 27 % og 74 % for dT i plasma sammenlignet med fastende tilstand, noe som bekrefter en betydelig effekt av mat. Måltidet med høyt fett- og kaloriinnhold hadde en tendens til å forlenge T_{max} for dC og dT til medianverdier på henholdsvis 2,02 timer for dC og 4,00 timer for dT. KYGEVVI bør tas sammen med mat for å sikre høyere biotilgjengelighet av doksecitin og doksribtimin, og for å minimere farmakokinetisk variabilitet på grunn av varierende dosering ut fra matinntak og fastende tilstand.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av doksecitin og doksribtimin er relativt svak (mindre enn 10 % bundet).

Biotransformasjon

Deoksytytidin og dT brytes primært ned (kataboliseres) av henholdsvis cytidindeaminase og tymidinfosforylase til nukleobasene og 2-deoksy- α -D-ribose 1-fosfat-delen. Mellomprodukter i deoksytytidinkatabolismen er deoksyuridin, uracil og dihydrouracil, med sluttproduktene β -alanin, ammoniakk og CO_2 . Tymin, pyrimidinnukleobasen i deoksytymidin, blir deretter katabolisert til dihydrotymin og til slutt til γ -amino-isosmørsyre og CO_2 . Doksecitin og doksribtimin er ikke substrater for kjente CYP-enzymmer.

Eliminasjon

Massebalansen av dC og dT etter oral administrering av doksecitin og doksribtimin har ikke blitt bestemt. Hepatisk og ekstrahepatisk metabolisme anses å være hovedveien for clearance av dC og dT ved plasmakonsentrasjoner som er relevante for det foreslåtte doseområdet for doksecitin og doksribtimin.

Utskillelse av intakt dC og dT i urin er svært lav (< 1 % av dosen) hos friske frivillige etter en enkelt oral administrering av doksecitin og doksribtimin. Tatt i betraktning den forventede lave orale biotilgjengeligheten, kan imidlertid renal eliminasjon være mer uttalt. Renal eliminasjon av uendret dC og dT er sannsynligvis en mindre viktig eliminasjonsvei i det foreslåtte doseområdet.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var alder (område: 0,8 til 81 år), kjønn og rase ikke signifikante kovariater for variabilitet i farmakokinetikken til doksecitin og doksribtimin. Alder var en signifikant kovariat for de estimerte plasmakonsentrasjonene av dT ved baseline. Ingen dosejusteringer for alder, kjønn eller rase er anbefalt.

Nedsatt nyrefunksjon

I en dedikert klinisk studie ble nedsatt nyrefunksjon forbundet med en betydelig økning i systemisk eksponering (C_{max} , AUC_{0-t}) for dC og dT etter en enkelt oral administrering av 266,6 mg/kg doksecitin og doksribtimin (133,3 mg/kg doksecitin og 133,3 mg/kg doksribtimin) hos voksne frivillige personer uten TK2-mangel med moderat (eGFR mellom ≥ 30 og ≤ 59 ml/minutt/1,73 m²) eller alvorlig (eGFR ≥ 15 og ≤ 29 ml/minutt/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med matchede friske frivillige med normal nyrefunksjon. Systemisk eksponering for dC og dT viste stor variasjon mellom deltakerne. Baseline-justert plasma dC AUC_{0-t} (geometrisk gjennomsnitt) var 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*time/ml) og 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*time/ml) høyere hos deltakere med henholdsvis moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med matchede kontrollgrupper med friske studiedeltakere. Baseline-justert plasma dT AUC_{0-t} (geometrisk gjennomsnitt) var 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*time/ml) og 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*time/ml) høyere hos deltakere med henholdsvis moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med matchede friske deltakere. Urinutskillelse av intakt dC og dT var lav (< 1 % av dosen) i alle grupper. Den absolutte orale biotilgjengeligheten forventes imidlertid å være lav, og påvirkningen av nyrefunksjonen kan derfor være underestimert, kun basert på data om utskillelse i urin.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført noen spesifikk studie for å evaluere farmakokinetikken til doksecitin og doksribtimin ved nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Pediatrike deltakere med TK2-mangel i det kliniske programmet fikk doksecitin og doksribtimin med samme doseringsregime (basert på kroppsvekt) som hos voksne. Systematiske forskjeller i eksponeringen for dC og dT var ikke tydelige mellom pediatrike og voksne deltakere når det ble tatt hensyn til interindividuell variabilitet og begrenset antall deltakere. En innvirkning på modningsprosesser i metabolismeveier kan ikke utelukkes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet og juvenil toksisitet.

Hos kaniner ble det observert økt forekomst av utvidet aorta, trang lungearteriestamme, misformede sternumsegmenter, ufullstendig ossifiserte sternumsegmenter og ufullstendig ossifiserte nakkevirkler hos avkom. Disse misdannelsene og skjelettvariasjonene ble imidlertid observert ved eksponeringer som lå langt over den maksimale eksponeringen for mennesker, og forekom bare hos fostre født av mordyr med maternal toksisitet. Det ble heller ikke funnet noen embryoføtal toksisitet hos rotter. Disse effektene anses derfor som lite relevante for klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, væsker, pulvere eller mat da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter rekonstituering

Oppbevares ved høyst 25 °C. Kan oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Hvis miksturen ikke brukes innen 16 timer, skal den kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Laminert foliepose laget av PET/aluminium/polyetylen med lav tetthet.

Pakningsstørrelse på 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring

- Doksecitin og doksribtimin mikstur, oppløsning skal klargjøres ved romtemperatur.
- Bruk blandeflasken og begeret (“doseringsystemet”) som følger med i administreringssettet.
- Løs opp det forskrevne antall doseposer med pulver i romtemperert vann.
 - Hver dosepose inneholder 2 g doksecitin og 2 g doksribtimin.
 - Bruk 40 ml vann per dosepose.
- Lag et dagsforbruk av mikstur, oppløsning hver morgen. Hvis det totale daglige volumet overstiger 640 ml, for pasienter som veier > 85,0 kg, skal imidlertid oppløsningen klargjøres separat for hver enkelt dose.
 - Hell først den forskrevne mengden vann i blandeflasken. Tilsett deretter pulveret fra doseposene.
 - Lukk blandeflasken ved å skru på doseringsbeget, og snu flasken opp-ned og tilbake minst 20 ganger for å blande.
- Når miksturen er klargjort, må den tas innen 16 timer.
- Snu blandeflasken sakte opp-ned og tilbake minst tre ganger før hver administrering.
- Kast eventuelle rester etter at dagens tredje dose er tatt.

Ernæringssonder

KYGEVVI rekonstituert mikstur, oppløsning er kompatibel med de vanligste ernæringssondene (polyuretan, polyvinylklorid, silikon) fra størrelse 4 French og oppover, med en maksimal lengde på 125 cm. Ved skylling av slangen er det tilstrekkelig med ett enkelt skylletrinn og et vannvolum som tilsvarer slangens primingvolum. Følg instruksjonene for ernæringssonden for å administrere legemidlet.

Den rekonstituerte oppløsningen er opaliserende og fargeløs og kan ha noen pulverrester på toppen eller i bunnen.

Se bruksanvisningen på slutten av pakningsvedlegget.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussel
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/2013/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

DD/MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

En oppdatert RMP skal sendes inn innen {tidsfrist bestemt av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP)}.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: TK0109: å beskrive sikkerhet og kliniske resultater av behandling med doksecitin og doksribtimin hos pasienter med tymidinkinase 2-mangel (TK2-mangel) med symptomdebut ved 12 års alder eller tidligere.	Årlig (med årlig revurdering)
For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerheten og effekten til Kygevi ved behandling av pasienter med tymidinkinase 2-mangel (TK2-mangel), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen årlig gi oppdateringer om ny informasjon vedrørende sikkerheten og effekten til Kygevi.	Årlig (med årlig revurdering)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til mikstur, oppløsning
doksecitin/doksribtimin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 2 g doksecitin og 2 g doksribtimin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, oppløsning
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk etter rekonstituering.

Trykk inn og løft for å åpne.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Rekonstituert mikstur, oppløsning: Brukes innen 16 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Rekonstituert mikstur, oppløsning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Kan oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
URBUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/2013/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

kygevv 2 g/2 g

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til mikstur, oppløsning
doksecitin/doksribtimin
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

KYGEVVI 2 g/2 g pulver til mikstur, oppløsning doksecitin/doksribtimin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KYGEVVI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker KYGEVVI
3. Hvordan du bruker KYGEVVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KYGEVVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KYGEVVI er og hva det brukes mot

KYGEVVI inneholder virkestoffene doksecitin og doksribtimin. KYGEVVI er kjent som nukleosidbehandling.

KYGEVVI brukes hos barn og voksne som fikk symptomer på sykdom ved fylte 12 år eller tidligere, for å behandle tymidinkinase 2-mangel (TK2-mangel), en sjelden, arvelig sykdom som fører til tap av eller skade på DNA i mitokondriene.

Mitokondriene er de delene av cellen som produserer cellens energi, og de har sitt eget arvemateriale som kalles mitokondrielt DNA. TK2-mangel skyldes mutasjoner (endringer) i et gen som kalles TK2, som gir instruksjoner for hvordan kroppen skal lage et protein kjent som tymidinkinase 2. Dette proteinet bidrar til at mitokondriene fungerer som de skal. Mutasjoner i TK2-genet fører til produksjon av et defekt protein. Som et resultat kan ikke mitokondriene lage nok kopier av sitt eget DNA, noe som fører til et gradvis tap av energi hos pasienter med TK2-mangel. TK2-mangel rammer hovedsakelig musklene, noe som fører til svekkelse, spesielt i muskler som brukes for bevegelse, pusting og svelging.

2. Hva du må vite før du bruker KYGEVVI

Bruk ikke KYGEVVI

- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker KYGEVVI dersom:

- du har eller har hatt leverproblemer, siden økte verdier i leverfunksjonsprøver kan forekomme under behandling med KYGEVVI. Legen vil kontrollere leverfunksjonen din både før og under behandling med KYGEVVI.
- du har diaré, da det kan hende legen må justere dosen din.

Andre legemidler og KYGEVVI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å snakke med lege, apotek eller sykepleier dersom du tar noen av følgende legemidler:

- legemidler som kan drepe celler, f.eks. kreftceller, og antivirale legemidler (f.eks. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavarin og fludarabin)

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Virkningene av KYGEVVI under graviditet er ikke kjent, så ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid, med mindre legen din anbefaler det spesielt.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du planlegger å amme. Grunnen til dette er at det er ukjent om legemidlet skilles ut i morsmelk, selv om det ikke forventes noen effekter for barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker KYGEVVI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Behandlingen må startes og overvåkes av en lege med erfaring med håndtering av mitokondriesykdommer.

Dosering av KYGEVVI

- KYGEVVI-dosen du vil få, er basert på vekten din. Legen vil fortelle deg hvor mange doseposer og hvor mye vann du må bruke for å klargjøre den daglige dosen.
- Anbefalt daglig startdose er 130 mg doksecitin og 130 mg doksribtimin per kg kroppsvekt per dag.
- Legen kan justere dosen avhengig av hvor godt du tåler den.
- Legen kan endre antall doseposer for å oppnå den anbefalte dosen basert på endringer i vekt.
- Ta alltid dette legemidlet sammen med mat.

Klargjøring av KYGEVVI

- Bruk det anbefalte doseringssystemet (blande flaske og beger) til å klargjøre rekonstituert mikstur, oppløsning.
- KYGEVVI skal kun tilberedes med romtemperert vann (mellom 15 °C og 25 °C).
- Ikke bland KYGEVVI-pulver med andre legemidler, væsker, pulvere eller mat.
- Du må lese og følge den vedlagte **bruksanvisningen** nøye om hvordan du skal klargjøre og bruke KYGEVVI.

Bruk av KYGEVVI

- Tas via munnen 3 ganger daglig i like store doser, med ca. 6 timers mellomrom ± 2 timer.
- KYGEVVI skal tas sammen med mat.
- Hvis du glemmer en dose, eller hvis du ikke er sikker på om du har tatt alt legemidlet, skal du ikke ta en ny dose. Vent til neste planlagte dose.
- Om nødvendig kan dette legemidlet gis via en ernæringssonde sammen med eller etter et måltid (se avsnittet "Bruk av ernæringssonde").

Bruk av ernæringssonde

- KYGEVVI mikstur, oppløsning kan brukes sammen med de fleste vanlige ernæringssondene (av polyuretan, polyvinylklorid eller silikon) fra størrelse 4 French og oppover, med en maksimal lengde på 125 cm.
- Pass på at KYGEVVI gis sammen med eller etter et måltid.
- Hvis du tar eller gir KYGEVVI via en ernæringssonde, må du sørge for å følge produsentens instruksjoner. Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du trenger mer informasjon.

Dersom du tar for mye av KYGEVVI

Hvis du mistenker at du ved et uhell har tatt en høyere dose av KYGEVVI enn det du skal, må du kontakte lege så snart som mulig for å få vite hva du skal gjøre.

Dersom du har glemt å ta KYGEVVI

Dersom du har glemt å ta en dose, skal du ta den så snart du husker det. Hvis det imidlertid er mindre enn to timer til neste planlagte dose, skal du hoppe over den glemte dosen og ta den neste dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel eller ekstra dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med KYGEVVI

Hvis du avbryter eller stopper behandlingen med dette legemidlet, kan det føre til at symptomene kommer tilbake. Snakk med lege før du avbryter behandling med KYGEVVI. Legen vil diskutere mulige bivirkninger og risikoer med deg. Det kan også hende at legen vil følge deg opp nøye.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré
- oppkast
- magesmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KYGEVVI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på doseposen og esken etter "EXP".

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Rekonstituert oppløsning

Etter rekonstituering skal oppløsningen brukes innen 16 timer.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Kan oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KYGEVVI

- Virkestoffer er doksecitin og doksribtimin. Hver dosepose inneholder 2 g doksecitin og 2 g doksribtimin.
- Andre innholdsstoffer er vannfri kolloidal silika (E 551), magnesiumstearat (E 470b).

Hvordan KYGEVVI ser ut og innholdet i pakningen

KYGEVVI er et hvitt til off-white pulver til mikstur, oppløsning, og det leveres i en dosepose. Hver eske inneholder 30 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussel
Belgia

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Bruksanvisning

Innholdsfortegnelse

- **Bruksanvisning**
 - Viktig informasjon
- **Før du starter**
 - Utstyr for å klargjøre og ta eller gi KYGEVVI
- **Viktig informasjon**
 - Hva du må vite før du klargjør og tar eller gir KYGEVVI
- **Klargjøring av et dagsforbruk av KYGEVVI**
 - Finn frem alt du trenger
 - Mål opp vann og tilsett pulveret fra doseposene
 - Bland og kontroller legemidlet
- **Doseringsmåter**
 - Slik måler du opp enkeltdoser
- **Enkeltdoser på 50 ml eller mer**
 - Mål opp og ta eller gi enkeltdosen
- **Enkeltdoser på mindre enn 50 ml**
 - Mål opp og ta eller gi enkeltdosen
- **Mellom enkeltdoser**
 - Rydd opp etter første og andre enkeltdose
- **Opprydding på slutten av dagen**
 - Hell ut og rydd opp etter den tredje enkeltdosen
- **Vedlikehold av doseringsbeger**
 - Bytte ut pakningen hvis den er blitt borte eller skadet
- **Kontaktopplysninger**
 - Rådfør deg med helsepersonell eller apotek

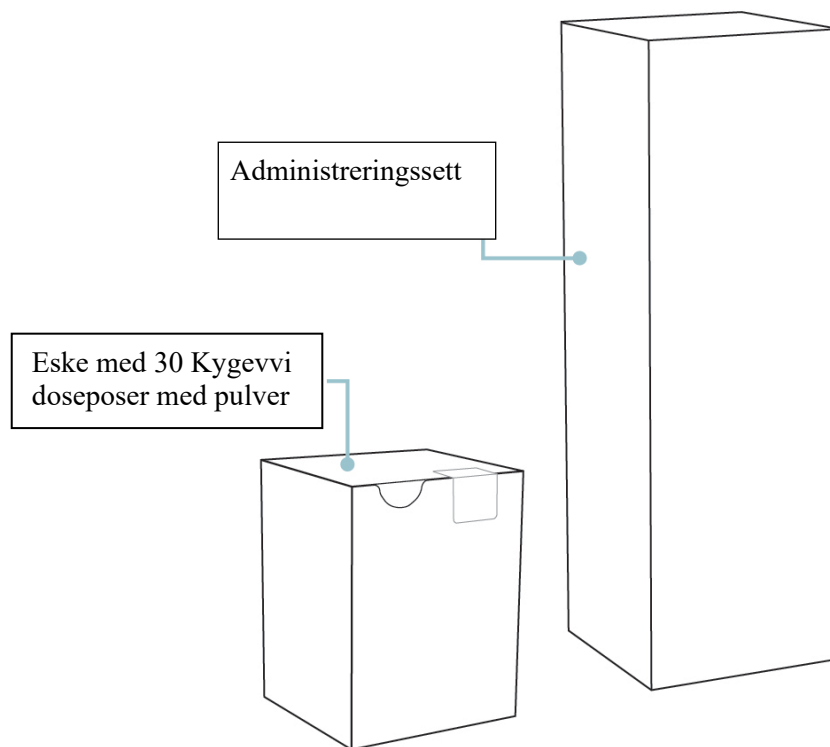
Bruksanvisning

Viktig informasjon

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du skal klargjøre og ta eller gi et dagsforbruk av KYGEVVI.

Les denne bruksanvisningen før du tar eller gir KYGEVVI og hver gang du får en ny pakning. Den kan inneholde ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke en samtale med helsepersonell om din medisinske tilstand eller behandling.

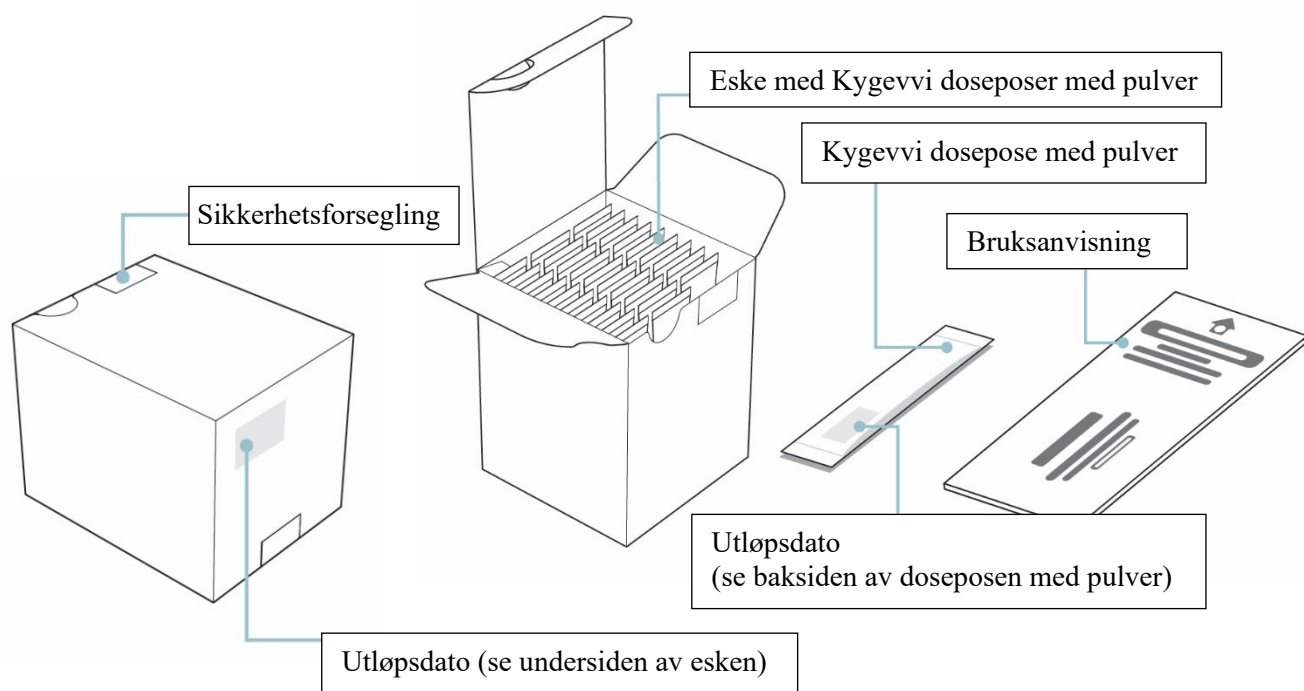
Når du får forskrevet KYGEVVI for første gang, vil du få utlevert én eller flere esker med 30 KYGEVVI doseposer med pulver og administreringssettet (se **figur A**).



Figur A

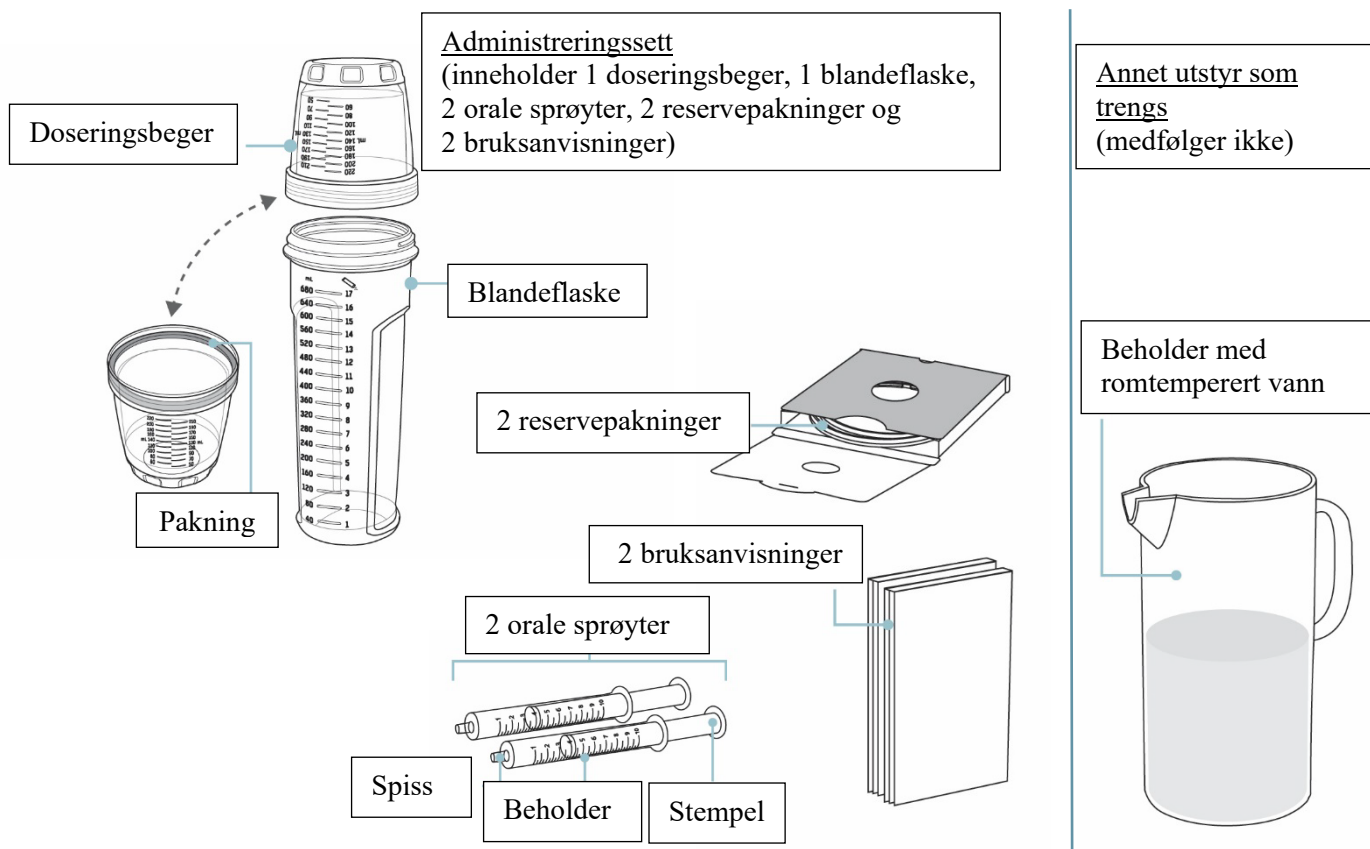
Før du starter

Utstyr for å klargjøre og ta eller gi KYGEVVI Eske med 30 KYGEVVI doseposer med pulver



Før du starter

Utstyr for å klargjøre og ta eller gi KYGEVVI

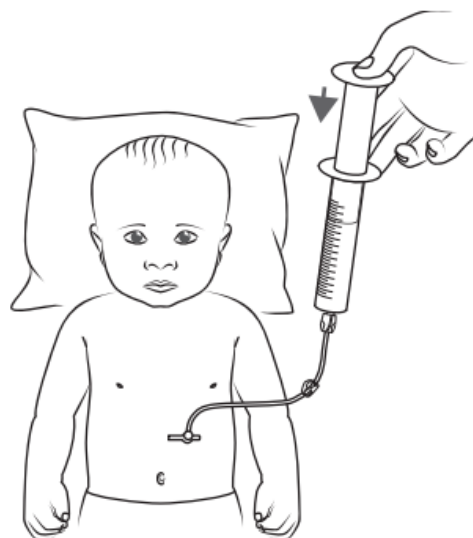


Viktig informasjon

Hva du må vite før du klargjør og tar eller gir KYGEVVI

- Du skal klargjøre **et dagsforbruk** av KYGEVVI mikstur, oppløsning som skal tas i **3 like store doser** i løpet av dagen (med ca. **6 timers** mellomrom).
- Hvis du eller pasienten du skal hjelpe veier mer enn 85,0 kg, kan det hende at legen vil gi deg beskjed om at du må klargjøre de 3 enkeltdosene hver for seg. Det er viktig at du snakker med legen om de detaljerte klargjøringstrinnene hvis dette er tilfelle.
- KYGEVVI skal kun klargjøres og gis av voksne.
- Bruk kun doseringsbegeret, blandeflasken og de orale sprøytene som følger med administreringssettet.
- Hvert administreringssett inneholder to orale sprøyter. Ha den andre orale sprøyten som reserve.
- Skyll og tørk blandeflasken og doseringsbegeret før første gangs bruk. **Ikke** bruk doseringsbegeret, blandeflasken eller den orale sprøyten hvis det er skittent eller skadet.
- Hvert administreringssett kan brukes i 6 måneder. Kontakt helsepersonell dersom du trenger et nytt.
- Kontakt helsepersonell eller apotek for å få en ny enhet hvis blandeflasken, doseringsbegeret eller den orale sprøyten er skadet, eller hvis markeringer mangler eller ikke lenger er leselige.
- **Ikke** bruk doseposene med pulver hvis sikkerhetsforseglingen på esken er brutt.
- KYGEVVI-pulveret skal kun blandes med romtemperert vann. KYGEVVI-pulveret **skal ikke** blandes med kaldt eller varmt vann, melkepulver eller andre væsker eller matvarer. Det kan hende at du har KYGEVVI mikstur, oppløsning til overs etter at du har tatt de 3 enkeltdosene. Kast eventuelle rester av KYGEVVI mikstur, oppløsning på slutten av hver dag. **Ikke** bruk doseposen hvis du søler pulver ut av den før bruk. Kast den og bruk en ny KYGEVVI dosepose med pulver.

KYGEVVI mikstur, oppløsning kan brukes sammen med de fleste ernæringssonder. Følg trinnene i dette instruksjonsheftet for å klargjøre et dagsforbruk av KYGEVVI, og følg deretter instruksjonene for ernæringssonden for å gi KYGEVVI ved hjelp av en ernæringssonde.



Klargjøring av et dagsforbruk av KYGEVVI

Finn frem alt du trenger

Trinn 1

- Vask hendene godt med såpe og vann.
- Plasser blandeflasken, doseringsbegeret og den orale sprøyten (hvis du trenger en for å måle opp enkeltdosen) på en ren, godt opplyst og plan arbeidsflate. Hvis doseringsbegeret er festet til blandeflasken, må det skrues av blandeflasken og settes ned (se **figur B**).
- Når du åpner KYGEVVI-esken for første gang, må du bryte sikkerhetsforseglingen.
- Ta det forskrevne antall KYGEVVI doseposer med pulver som trengs for et dagsforbruk av KYGEVVI ut av esken. Dagsforbruket av KYGEVVI vil bli delt opp i 3 enkeltdoser.
- KYGEVVI doseposer med pulver skal **ikke** åpnes før trinn 2.

Merk: Blandeflasken har markeringer på forsiden av flasken i trinn på 40 ml, og hvert trinn tilsvarer én dosepose med legemiddel.

Doseringsbegeret har markeringer på forsiden og baksiden i trinn på 10 ml, forskjøvet slik at det kan måles opp i trinn på 5 ml.



Figur B

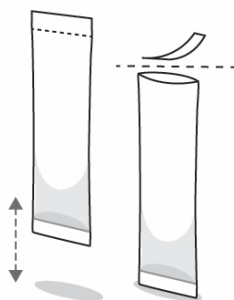
Klargjøring av et dagsforbruk av KYGEVVI Mål opp vann og tilsett pulveret fra doseposene

Trinn 2

- Sett blandeflasken på en plan overflate, og hell den forskrevne mengden romtemperert vann ned i blandeflasken (se **figur C**).
 - Ikke** hell vannet i doseringsbegeret.
 - Viktig: Ikke** tilsett pulveret fra doseposene i blandeflasken før dette trinnet.
- Kontroller at blandeflasken er fylt med vann opp til markeringen som samsvarer med den mengden som er forskrevet av legen. Markeringen skal også samsvare med antall poser som trengs for et dagsforbruk (se **figur C**).
- Kontroller at du har talt opp riktig antall KYGEVVI doseposer med pulver til et dagsforbruk, slik det står på resepten.
- Dunk doseposen med pulver lett mot et hardt underlag for å få pulveret til å legge seg på bunnen av posen, unna den stiplede linjen (se **figur D**).
- Brett og riv eller klipp forsiktig langs den stiplede linjen (se **figur E**). Hvis du søler ut pulver, skal du **ikke** bruke det. Kast doseposen med pulver, og bruk en ny dosepose.
- Tøm alt pulveret i doseposen over i blandeflasken med vann. Vær forsiktig så du ikke slipper doseposen med pulver ned i blandeflasken (se **figur F**).
- Hell kun 1 dosepose med pulver i blandeflasken om gangen. Gjenta **trinn 2d** til **2f** for hver dosepose med pulver til du har tømt det forskrevne antallet doseposer med pulver til et dagsforbruk.



Figur C



Figur D

Figur E



Figur F

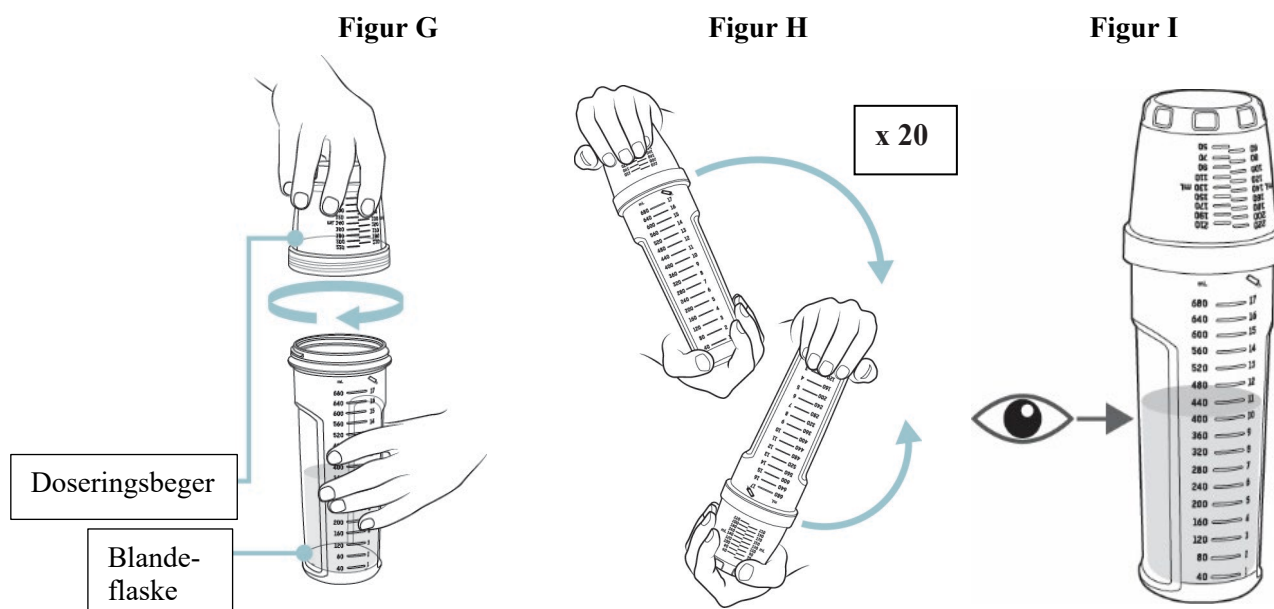
Klargjøring av et dagsforbruk av KYGEVVI

Bland og kontroller legemidlet

Trinn 3

- Skru doseringsbegeret godt fast på blandeflasken (se **figur G**).
- Legg den ene hånden rundt bunnen av blandeflasken og den andre hånden rundt bunnen av doseringsbegeret. Snu flasken sakte opp-ned og tilbake. **Gjenta minst 20 ganger** (se **figur H**).
- Kontroller oppløsningen. Hvis du ser klumper, fortsetter du med å snu flasken til de er borte (se **figur I**).
- Oppløsningen vil være uklar, og det vil være litt pulverrester på toppen eller i bunnen, noe som er normalt.



Du har nå klargjort et dagsforbruk av KYGEVVI mikstur, oppløsning til **3 enkeltdoser** eller én enkeltdose hvis legen din har bedt deg om å klargjøre enkeltdosene separat. KYGEVVI mikstur, oppløsning skal tas sammen med et mellommåltid eller et måltid.



Doseringsmåter

Slik måler du opp enkeltdoser

Det finnes 2 forskjellige måter for å ta eller gi KYGEVVI mikstur, oppløsning, avhengig av enkeltdosen du skal ta eller gi. Bruk tabellen nedenfor for å se hvilke trinn du skal følge:

Doser på 50 ml eller mer	Doser på mindre enn 50 ml (doseringsbeger trengs bare til klargjøring av doser)
<p data-bbox="252 506 533 539">Eksempel med 100 ml</p>  <p data-bbox="316 808 469 842">Følg trinn 4</p>	<p data-bbox="715 506 979 539">Eksempel med 14 ml</p>  <p data-bbox="772 808 925 842">Følg trinn 5</p>

Enkeldoser på 50 ml eller mer

Mål opp og ta eller gi enkeldosen

Du skal bruke doseringsbegeret til å måle opp og ta eller gi enkeldosen.

Trinn 4. Enkeldoser på 50 ml eller mer

- Kontroller at doseringsbegeret sitter godt fast på blandeflasken, og bland den allerede klargjorte miksturen ved å snu blandeflasken sakte opp-ned og tilbake minst 3 ganger.
- Skru doseringsbegeret fra blandeflasken, og sett det på en plan overflate.
- Hell KYGEVVI mikstur, oppløsning fra blandeflasken og ned i doseringsbegeret til den når opp til markeringen på doseringsbegeret iht. forskrevet enkeldose (se **figur J**). **Merk:** Dosen kan være ulik dosen som vises i figur J.
- Drink eller gi all miksturen fra doseringsbegeret (se **figur K**).
- Når det er tid for **andre eller tredje enkeldose**, gjenta **trinn 4a** til **4d** for hver enkeldose.
- Etter **første eller andre enkeldose** må du gå til **trinn 6** for informasjon om hvordan du skal rengjøre utstyr og oppbevare KYGEVVI mikstur, oppløsning. Etter **tredje enkeldose** må du gå til **trinn 7** for informasjon om hvordan du skal rengjøre utstyr og kaste KYGEVVI mikstur, oppløsning.



Figur J



Figur K

Enkeltdoser på mindre enn 50 ml

Mål opp og ta eller gi enkeltdosen

Trinn 5 – Enkeltdoser på mindre enn 50 ml

Du skal bruke doseringsbegeret og den orale sprøyten til å måle opp og ta eller gi enkeltdosen

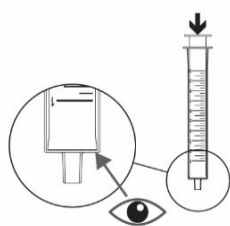
- Bland den allerede klargjorte miksturen ved å snu blandeflasken sakte opp-ned og tilbake minst 3 ganger.
- Skru doseringsbegeret fra blandeflasken, og sett det på en plan overflate.
- Hell litt mer enn den mengden mikstur som trengs for den forskrevne enkeltdosen i doseringsbegeret (se **figur L**).
- Trykk stempelet på den orale sprøyten helt inn for å sikre at det ikke er luft i den orale sprøyten når du måler opp dosen (se **figur M**).

Hvis du gir mikstur til små barn, skal de sitte og holdes på plass for å unngå risiko for at miksturen går i vrangstrupen, eller at de kveles.

- Plasser spissen av den orale sprøyten i doseringsbegeret med miksturen. Fyll den orale sprøyten ved å trekke stempelet tilbake til det når markeringen på den orale sprøyten som samsvarer med den forskrevne enkeltdosen (se **figur N**). **Trinn 5e** må kanskje gjentas avhengig av enkeltdosen.



Figur L



Figur M



Figur N

- f) Plasser spissen av den orale sprøyten inn i munnen, og rett spissen mot innsiden av et av kinnene (se **figur O**).
- g) Trykk stempelet sakte helt inn til den orale sprøyten er tom (se **figur O**).



Figur O

- h) Hvis den forskrevne dosen er mer enn 10 ml, må du gjenta **trinn 5d** til **5g** inntil du har tatt eller gitt hele enkeltdosen.
- i) Hell eventuelle rester av miksturen fra doseringsbegeret tilbake i blandeflasken.
- j) Når det er tid for **andre eller tredje enkeltdose**, gjenta **trinn 5a** til **5i** for hver enkeltdose.
- k) Etter **første eller andre enkeltdose** må du gå til **trinn 6** for informasjon om hvordan du skal rengjøre utstyr og oppbevare KYGEVVI. Etter **tredje enkeltdose** må du gå til **trinn 7** for informasjon om hvordan du skal rengjøre utstyr og kaste KYGEVVI.

Mellom enkeltdoser

Rydd opp etter første og andre enkeltdose

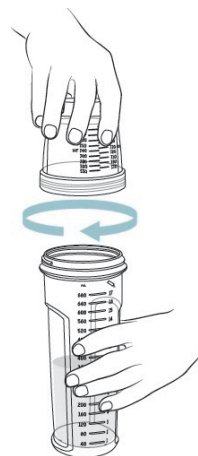
Trinn 6.

Når du har fullført den første eller andre enkeltdosen:

- Skyll doseringsbegeret med kaldt vann etter hver bruk (se **figur P**).
- Tørk doseringsbegeret med et rent, tørt håndkle.
- Når doseringsbegeret er tørt, må du skru doseringsbegeret godt fast på blandeflasken (se **figur Q**) og oppbevare flasken i romtemperatur eller i kjøleskapet til det er tid for neste enkeltdose.
 - Hvis du brukte den orale sprøyten, skal den rengjøres med kaldt vann:
 - Skyll den orale sprøyten med kaldt vann ved å fylle den med vann og skyve det ut igjen (se **figur R**). Ta deretter stempelet ut av sylindren, og skyll stempelet og sylindren (se **figur R**) under rennende vann fra springen til de er rene.
 - La sylindren og stempelet til den orale sprøyten lufttørke. Når sylindren og stempelet til den orale sprøyten er tørre, skal stempelet settes tilbake i sylindren.
 - **Ikke** vask doseringsbegeret eller den orale sprøyten i oppvaskmaskin.



Figur P



Figur Q



Figur R

Opprydding på slutten av dagen

Hell ut og rydd opp etter den tredje enkeltdosen

Trinn 7

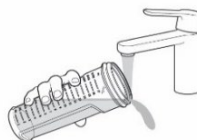
Når du har tatt eller gitt den tredje enkeltdosen, skal eventuelle rester av KYGEVVI mikstur, oppløsning kastes i vasken.

Ikke ta vare på KYGEVVI mikstur, oppløsning til en annen dag.

- Fjern pakningen fra doseringsbegeret for å få rengjort den nøye (se **figur S**).
- Rengjør blandeflasken, doseringsbegeret og pakningen for hånd med såpe og varmt vann. Bruk en børste til å fjerne eventuelle rester i blandeflasken eller doseringsbegeret (se **figur T**).
- Tørk blandeflasken, doseringsbegeret og pakningen med et rent håndkle. Sett den tørre pakningen tilbake i doseringsbegeret med den **tynne siden av pakningen** vendt mot sporet.
- Hvis du har brukt den orale sprøyten, skal den rengjøres med kaldt vann:
 - Skyll den orale sprøyten med kaldt vann ved å fylle den med vann og skyve det ut igjen (se **figur U**). Ta deretter stempelet ut av sylindren, og skyll stempelet og sylindren under rennende vann fra springen til de er rene (se **figur U**).
 - La sylindren og stempelet til den orale sprøyten lufttørke. Når sylindren og stempelet til den orale sprøyten er tørre, skal stempelet settes tilbake i sylindren.
- **Ikke** vask blandeflasken, doseringsbegeret, pakningen eller den orale sprøyten i oppvaskmaskin.
- Oppbevar alt utstyr på et rent og tørt sted utilgjengelig for barn, for bruk neste dag.



Figur S



Figur T



Figur U



Vedlikehold av doseringsbeger

Bytte ut pakningen hvis den er blitt borte eller skadet

Bytte pakning på doseringsbeger

Hvis du mister pakningen til doseringsbegeret eller oppdager lekkasje når blandeflasken og doseringsbegeret er godt lukket, bytter du pakningen med en av de to ekstra pakningene som følger med i administreringssettet. Følg disse trinnene for å skifte pakningen:

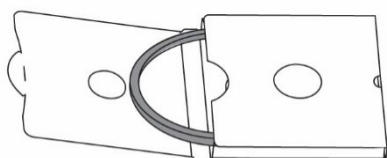
- Fjern pakningen i doseringsbegeret (se **figur V**). Hopp over dette trinnet hvis pakningen er blitt borte.
- Vask sporet i doseringsbegeret med varmt vann (se **figur W**).
- Ta ut en ny pakning fra boksen med reservepakninger (se **figur X**).
- Sett pakningen inn i sporet på doseringsbegeret med den **tynne siden av pakningen** vendt mot sporet (se **figur Y**).



Figur V



Figur W



Figur X



Figur Y

Kontakt helsepersonell eller apotek dersom du har spørsmål til denne bruksanvisningen.

Vedlegg IV

**Konklusjoner vedrørende utstedelse av markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold
fremlagt av det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).