

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

KYGEVVI 2 g/2 g pó para solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 2 g de doxecitina e 2 g de doxribtimina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

KYGEVVI é indicado para o tratamento de doentes pediátricos e adultos com deficiência em timidina quinase 2 (TK2d) geneticamente confirmada e com uma idade de início dos sintomas igual ou inferior a 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

KYGEVVI destina-se a ser utilizado sob as instruções e a supervisão de profissionais de saúde especializados que tenham experiência no tratamento de doentes com doenças mitocondriais.

Posologia

A dosagem de KYGEVVI baseia-se no peso do doente. O médico prescritor deve reavaliar o peso. KYGEVVI é titulado e doseado com base na tolerabilidade de cada doente, até uma dose máxima de manutenção recomendada de 400 mg/kg/dia de doxecitina e 400 mg/kg/dia de doxribtimina.

KYGEVVI deve ser administrado todos os dias em 3 doses iguais com alimentos.

Tabela 1: Regime posológico recomendado de KYGEVVI¹:

Dose inicial	130 mg/kg/dia de doxecitina e 130 mg/kg/dia de doxribtimina
Dia 14 Dose intermédia	260 mg/kg/dia de doxecitina e 260 mg/kg/dia de doxribtimina
Dia 28 Dose de manutenção	400 mg/kg/dia de doxecitina e 400 mg/kg/dia de doxribtimina

¹ Para os doentes com um compromisso renal moderado ou grave, deverá utilizar-se uma titulação mais lenta (pelo menos, 4 semanas entre cada aumento de dose).

As Tabelas 2, 3, 4 e 5 indicam o número adequado de saquetas de pó KYGEVVI e o volume de diluição necessário por peso corporal para as doses recomendadas.

Dose atrasada ou em falta

Se tiver sido omitida uma dose, esta deve ser administrada assim que possível. No entanto, se faltarem menos de 2 horas para a próxima dose, a dose não deve ser administrada. O doente deve administrar a próxima dose à hora habitual. Não deve administrar uma dose a dobrar ou extra para compensar a dose em falta.

Se uma dose for cuspidada ou se não tiver a certeza de que se administrou todo o medicamento, não se deve administrar outra dose. Aguarde até à próxima dose prevista.

Populações especiais

Idosos

Não foram realizadas avaliações farmacocinéticas específicas em idosos. Não é recomendado um ajuste posológico em doentes idosos com base em dados limitados de doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Compromisso renal

Não existe experiência com a utilização de doxeticina e doxiribtimina em doentes com TK2d e compromisso renal. Não é recomendado um ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 60 e ≤ 90 ml/min/1,73 m²). Não é possível fazer recomendações posológicas específicas em doentes com compromisso renal moderado (TFGe ≥ 30 e ≤ 59 ml/min/1,73 m²) ou grave (TFGe ≥ 15 e ≤ 29 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2).

Devido ao potencial de elevada exposição em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2), deverá utilizar-se uma titulação mais lenta (pelo menos 4 semanas entre cada aumento de dose) para permitir uma avaliação da tolerabilidade da dose e para mitigar potenciais consequências para a segurança provocadas por esta elevada exposição ao KYGEVVI.

Compromisso hepático

Existe experiência limitada com a utilização de doxeticina e doxiribtimina em doentes com compromisso hepático. Não é necessário um ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (critérios do *National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group* [NCI-ODWG]) (ver secção 4.4). Os dados disponíveis são insuficientes para indicar uma recomendação de ajuste posológico em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Modo de administração

KYGEVVI destina-se a ser administrado por via oral.

A solução oral reconstituída deve ser administrada com alimentos, 3 vezes por dia, em doses divididas de forma igual, com um intervalo de aproximadamente 6 horas \pm 2 horas.

Tabela 2: Posologia da solução oral para a dose inicial recomendada de 130 mg/kg/dia de doxectina e 130 mg/kg/dia de doxribtimina com base no peso corporal

Peso corporal (kg)	Preparação diária de solução oral		Volume da dose individual (ml) (administrado 3 vezes por dia)		
	Número de saquetas para reconstituição ^b	Volume de água (ml) ^a			
3,0 – 3,4	1	40	2,5		
3,5 - 3,9			3		
4,0 - 4,4			3,5		
4,5 - 4,9			4		
5,0 - 5,9			4,5		
6,0 - 6,9			5,5		
7,0 - 7,9			6		
8,0 - 8,9			7		
9,0 - 10,4			8		
10,5 - 11,9			10		
12,0 - 13,9			11		
14,0 - 15,9			13		
16,0 - 17,4			2	80	14
17,5 - 18,9					16
19,0 - 20,9	17				
21,0 - 24,9	20				
25,0 - 27,9	22				
28,0 - 31,9	25				
32,0 - 34,9	3	120	28		
35,0 - 37,9			30		
38,0 - 41,9			35		
42,0 - 47,9			40		
48,0 - 54,9	4	160	45		
55,0 - 61,9			50		
62,0 - 72,9			55 ^c		
73,0 - 84,9	5	200	65		
85,0 – 92,9	6	240	75		
93,0 – 109,9	7	280	85		
110,0 – 120,0	8	320	100		

^aVolume de água para reconstituir o pó para a preparação da dose de solução oral reconstituída para um dia.
^bO número indica o número de saquetas necessárias para a preparação da dose de solução oral reconstituída para um dia.
^cO volume de cada dose individual, quando multiplicado por três, pode não corresponder ao volume total de água diário, não se trata de um erro. O volume final da solução oral reconstituída aumentará depois de se adicionar o pó do número prescrito de saquetas ao volume de água.

Tabela 3: Posologia da solução oral para a dose intermédia recomendada do dia 14 de 260 mg/kg/dia de doxectina e 260 mg/kg/dia de doxribtimina com base no peso corporal

Peso corporal (kg)	Preparação diária de solução oral		Volume da dose individual (ml) (administrado 3 vezes por dia)
	Número de saquetas para reconstituição ^b	Volume de água (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

Tabela 3: Posologia da solução oral para a dose intermédia recomendada do dia 14 de 260 mg/kg/dia de doxeticina e 260 mg/kg/dia de doxirbitimina com base no peso corporal

Peso corporal (kg)	Preparação diária de solução oral		Volume da dose individual (ml) (administrado 3 vezes por dia)
	Número de saquetas para reconstituição ^b	Volume de água (ml) ^a	
8,0 - 8,9	2	80	14
9,0 - 10,4			17
10,5 - 11,9			19
12,0 - 13,9			22
14,0 - 15,9			26
16,0 - 17,4	3	120	29
17,5 - 18,9			30
19,0 - 20,9			35
21,0 - 24,9			40
25,0 - 27,9	4	160	45
28,0 - 31,9			50
32,0 - 34,9			55 ^c
35,0 - 37,9	5	200	65
38,0 - 41,9			70 ^c
42,0 - 47,9	6	240	75
48,0 - 54,9	7	280	90
55,0 - 61,9	8	320	100
62,0 - 72,9	9	360	115
73,0 - 84,9	10	400	135 ^c
85,0 - 92,9	11	440	155 ^c
93,0 - 109,9	13	520	175 ^c
110,0 - 120,0	15	600	200

^aVolume de água para reconstituir o pó para a preparação da dose de solução oral reconstituída para um dia.
^bO número indica o número de saquetas necessárias para a preparação da dose de solução oral reconstituída para um dia.
^cO volume de cada dose individual, quando multiplicado por três, pode não corresponder ao volume total de água diário, não se trata de um erro. O volume final da solução oral reconstituída aumentará depois de se adicionar o pó do número prescrito de saquetas ao volume de água.

Tabela 4: Posologia da solução oral para a dose de manutenção recomendada do dia 28 de 400 mg/kg/dia de doxeticina e 400 mg/kg/dia de doxirbitimina com base no peso corporal

Peso corporal (kg)	Preparação diária de solução oral		Volume da dose individual (ml) (administrado 3 vezes por dia)
	Número de saquetas para reconstituição ^b	Volume de água (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

Tabela 4: Posologia da solução oral para a dose de manutenção recomendada do dia 28 de 400 mg/kg/dia de doxeticina e 400 mg/kg/dia de doxirbitimina com base no peso corporal

Peso corporal (kg)	Preparação diária de solução oral		Volume da dose individual (ml) (administrado 3 vezes por dia)
	Número de saquetas para reconstituição ^b	Volume de água (ml) ^a	
35,0 - 37,9	8	320	100
38,0 - 41,9			110 ^c
42,0 - 47,9	9	360	120
48,0 - 54,9	10	400	140 ^c
55,0 - 61,9	12	480	160
62,0 - 72,9	13	520	180 ^c
73,0 - 85,0	15	600	210 ^c

^aVolume de água para reconstituir o pó para a preparação da dose de solução oral reconstituída para um dia.
^bO número indica o número de saquetas necessárias para a preparação da dose de solução oral reconstituída para um dia.
^cO volume de cada dose individual, quando multiplicado por três, pode não corresponder ao volume total de água diário, não se trata de um erro. O volume final da solução oral reconstituída aumentará depois de se adicionar o pó do número prescrito de saquetas ao volume de água.

NOTA: a experiência com doentes com peso >85 kg é muito limitada. Caso um doente pese >85,0 kg, o volume total diário excederá os 640 ml e a **dose individual** de solução oral deve ser **preparada três vezes por dia** em vez de uma vez por dia.

Quando o volume da dose individual exceder os 225 ml, deve ser dividido em duas porções separadas e estas devem ser administradas imediatamente uma a seguir à outra. Tem de ser utilizado o copo-medida de doseamento do Kit do dispositivo de administração para medir e administrar com exatidão cada porção.

Tabela 5: Posologia da solução oral para a dose de manutenção recomendada do dia 28 de KYGEVVI para doentes com peso corporal >85,0 kg

Peso corporal (kg)	Número de saquetas para reconstituição ^b	Volume de água (ml) ^a	Volume da dose individual (ml) (administrado 3 vezes por dia)
85,1 – 92,9	6	240	230
93,0 – 99,9			250 ^c
100,0 – 109,9	7	280	270
110,0 – 120,0	8	320	300

^aVolume de água para reconstituir o pó para a preparação de solução oral reconstituída.
^bO número indica o número de saquetas necessárias para a preparação de solução oral reconstituída.
^cO volume de cada dose individual pode não corresponder ao volume total de água indicado, não se trata de um erro. O volume final da solução oral reconstituída aumentará depois de se adicionar o pó do número prescrito de saquetas ao volume de água.

Se o doente for incapaz de engolir, a dose prescrita de KYGEVVI pode ser administrada através de um tubo de alimentação. Siga as instruções do tubo de alimentação para administrar o medicamento.

- Prepare a solução oral utilizando o Kit do dispositivo de administração recomendado.
- Dissolva o número prescrito de saquetas de pó em água à temperatura ambiente.
 - Utilize 40 ml de água por saqueta.
 - Não misture com quaisquer outros medicamentos, líquidos, pós ou alimentos.
- Prepare uma dose para um dia de solução oral todas manhãs ou, no caso de um volume total diário que exceda os 640 ml para doentes com peso >85,0 kg, a solução deve ser preparada separadamente para cada dose individual.
 - Primeiro, deite a quantidade prescrita de água dentro do frasco de mistura. Em seguida, adicione o pó das saquetas.

- Feche o frasco de mistura com o copo-medida de doseamento e vire-o para baixo e para cima pelo menos 20 vezes para misturar.
- Após a administração, conserve o frasco de mistura à temperatura ambiente ou no frigorífico.
- Antes de cada administração, vire lentamente o frasco de mistura para baixo e para cima pelo menos 3 vezes.

Qualquer produto restante depois de administrada a terceira dose do dia deve ser eliminado. Para instruções detalhadas acerca da reconstituição e administração do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram observadas enzimas hepáticas elevadas e disfunção/insuficiência hepática como manifestação clínica de TK2d. Em estudos clínicos, ocorreram elevações da alanina aminotransferase [ALT] e/ou da aspartato aminotransferase [AST] em doentes com TK2d após o tratamento com KYGEVVI. Os níveis de transaminases devem ser verificados antes de se iniciar o tratamento e as alterações na função hepática devem ser monitorizadas periodicamente durante o tratamento com KYGEVVI e de acordo com a gestão de rotina dos doentes.

A diarreia é um sintoma relacionado com a TK2d, bem como um efeito indesejável conhecido de KYGEVVI (ver secção 4.8). A diarreia pode ser tratada de acordo com a gestão de rotina dos doentes, incluindo medicamentos antidiarreicos. Dependendo da gravidade da diarreia, a dose de KYGEVVI deve ser reduzida ou temporariamente suspensa até a diarreia melhorar ou regressar aos níveis basais, devendo então retomar-se o medicamento de forma gradual (ver secção 4.2) até um nível de dose tolerável.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação *in vivo* em doentes adultos ou pediátricos. Determinados medicamentos citotóxicos e antivirais (por exemplo, cedazuridina, cisplatina, tipiracilo, brivudina, estavudina, ribavirina, fludarabina) poderão interagir com a doxecitina e a doxribtimina ao afetar as enzimas que metabolizam a doxecitina ou a doxribtimina ou ao afetar os transportadores de nucleósidos. Estas interações não foram observadas em doentes com TK2d tratados com doxecitina e doxribtimina, pelo que se desconhece a sua significância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de doxecitina e doxribtimina em mulheres grávidas. Os nucleósidos endógenos da pirimidina são transportados através da placenta por transportadores de nucleósidos placentários para ajudar a satisfazer as necessidades de nucleósidos do feto. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de KYGEVVI ao planejar a gravidez e durante a mesma poderá ser considerada se o benefício clínico superar o risco.

Amamentação

Desconhece-se se a doxecitina e a doxribtimina são excretadas no leite humano, mas os nucleósidos e nucleótidos da pirimidina endógenos estão naturalmente presentes no leite humano. Nas doses terapêuticas de KYGEVVI, não são esperados quaisquer efeitos nos recém-nascidos amamentados. KYGEVVI pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito da doxecitina e da doxiribtimina na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da doxecitina e da doxiribtimina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As frequências das reações adversas baseiam-se em dados agrupados de estudos clínicos (MT-1621-101 e TK0102) em 50 doentes que foram expostos a KYGEVVI durante uma mediana de 78,2 meses (mín. 4, máx. 157), com uma dose de manutenção mediana de 387,2 mg/kg/dia de doxecitina e 387,2 mg/kg/dia de doxiribtimina (mín. 170; máx. 400).

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram diarreia (86%), vômitos (28%), dor abdominal (incluindo dor no abdómen superior) (26%).

Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas (RA) dos estudos clínicos são classificadas segundo a Classe de sistemas de órgãos, o Termo preferencial e a frequência do MedDRA, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$). A baixa prevalência de TK2d e a dimensão reduzida da base de dados de segurança do medicamento não permitem detetar reações adversas que se classifiquem como raras ou muito raras.

Tabela 6: Tabela com lista das reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, Vômitos, Dor abdominal (incluindo dor no abdómen superior)

Descrição das reações adversas selecionadas

Perturbações gastrointestinais

As perturbações gastrointestinais, tais como diarreia, vômitos e dor abdominal (incluindo dor no abdómen superior) são reações adversas muito frequentemente notificadas no tratamento com doxecitina e doxiribtimina. Na população de segurança agrupada, 37 de 50 participantes (74%) tiveram diarreia após o início do tratamento (<3 meses). A maioria dos acontecimentos de diarreia apresentou uma intensidade ligeira a moderada, tendo estes, em geral, sido autolimitados ou melhorado com uma redução temporária da dose. Dos 133 acontecimentos de diarreia, 12% (16/133) necessitaram de redução da dose com uma duração mediana de 80 dias (Q1, Q3 = 33,0; 201,5). Nenhum dos 50 participantes descontinuou o tratamento devido a perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem dados sobre sintomas associados a uma sobredosagem.

Foram administradas em estudos clínicos, doses de 130 mg/kg/dia de doxecitina e 130 mg/kg/dia de doxiribtimina, tituladas até uma dose de manutenção de 400 mg/kg/dia de doxecitina e 400 mg/kg/dia de doxiribtimina, com uma dose intermédia de 260 mg/kg/dia de doxecitina e 260 mg/kg/dia de doxiribtimina, em 3 doses diárias iguais sem toxicidade limitadora da dose.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados de perto quanto a quaisquer sinais e sintomas de reações adversas e que se institua imediatamente o tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros produtos do trato digestivo e do metabolismo, vários produtos do trato digestivo e do metabolismo, código ATC: A16AX29

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação primário da doxecitina e da doxiribtimina é a incorporação dos nucleósidos desoxicidina (dC) e desoximidina (dT) no ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial musculoesquelético para restaurar o número de cópias de DNA mitocondrial e melhorar a função musculoesquelética em doentes com TK2d. É provável que a doxecitina e a doxiribtimina utilizem a atividade residual da TK2 e vias da fosforilação citosólica, tais como a timidina quinase 1 e a desoxicidina quinase, para aumentar os precursores do DNA mitocondrial, a desoxicidina trifosfato e a desoximidina trifosfato, nas mitocôndrias.

Efeitos farmacodinâmicos

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos formais com a doxecitina e a doxiribtimina. Os efeitos da doxecitina e da doxiribtimina na eletrofisiologia cardíaca não foram determinados num ensaio clínico formal porque a doxecitina e a doxiribtimina são quimicamente idênticas a nucleósidos endógenos ubíquos.

Eficácia clínica

Os dados de dois estudos clínicos (MT-1621-101 e TK0102) foram agrupados para estudar a eficácia e a segurança da doxecitina e da doxiribtimina em doentes com TK2d geneticamente confirmada.

O MT-1621-101, um estudo retrospectivo de revisão de registos médicos, recolheu dados de 38 participantes do estudo pediátricos e adultos com TK2d que foram tratados com nucleós(t)idos da pirimidina. O TK0102 é um estudo clínico de braço único, em regime aberto, de participantes com TK2d previamente tratados com nucleós(t)idos da pirimidina. No total, foram incluídos 47 participantes do estudo no TK0102, dos quais 35 derivaram do MT-1621-101. Após a inclusão no estudo TK0102, os participantes do estudo iniciaram o tratamento com (ou trocaram para) doxecitina e doxiribtimina.

Conjuntamente, o MT-1621-101 e o TK0102 englobam 39 participantes com uma idade de início dos sintomas de TK2d ≤ 12 anos. Um total de 26 doentes (67%) eram do sexo masculino; a idade mediana aquando do início dos sintomas de TK2d foi de 1,89 anos (Q1, Q3 = 1,2; 2,7) e a duração mediana do tratamento foi de 91,4 meses (Q1, Q3 = 80,2; 117,8; todos os participantes tratados durante >5 anos).

Os marcos motores do desenvolvimento, suporte ventilatório e suporte com tubo de alimentação foram comparados durante o período pré e pós-tratamento.

Marcos motores

A Tabela 7 resume a perda e a recuperação de marcos motores do desenvolvimento pré e pós-tratamento para o subgrupo da população tratada no MT-1621-101 + TK0102 com uma idade de início dos sintomas de TK2d ≤12 anos.

Tabela 7: Marcos motores do desenvolvimento perdidos e recuperados, idade de início dos sintomas de TK2d ≤12 anos, população avaliável do MT-1621-101 + TK0102

	PERDIDOS		RECUPERADOS	
	Antes do início do tratamento ^(a)	Após o início do tratamento ^(b)	Antes do início do tratamento ^(c)	Após o início do tratamento ^(d)
≥1 capacidades de marcos	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Marco de capacidade motor de desenvolvimento				
Manter a cabeça direita, sem ajuda	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Sentar-se direito, sem ajuda	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Ficar de pé, com ajuda	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
sem ajuda	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Caminhar, com ajuda	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
sem ajuda	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Subir escadas, com ajuda	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
sem ajuda	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Correr	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a)Para o resumo pré-tratamento, o denominador representa o número de participantes que adquiriram inicialmente um marco motor de desenvolvimento no período pré-tratamento.

^(b)Para o resumo pós-tratamento, o denominador representa o número de participantes que adquiriram inicialmente um marco motor de desenvolvimento pré-tratamento e não o perderam pré-tratamento ou que adquiriram um marco motor de desenvolvimento pós-tratamento.

^(c)O denominador representa o número de participantes que adquiriram inicialmente um marco motor de desenvolvimento e o perderam no período pré-tratamento.

^(d)O denominador representa o número de participantes que perderam um marco motor de desenvolvimento pré-tratamento e não o recuperaram pré-tratamento ou que perderam um marco motor de desenvolvimento pós-tratamento.

Suporte ventilatório e suporte de alimentação

Na população tratada do MT-1621-101 + TK0102 com uma idade de início dos sintomas de TK2d ≤12 anos, antes do início do tratamento, 18/39 (46%) participantes iniciaram o suporte ventilatório e nenhum participante descontinuou o suporte ventilatório. Após o início do tratamento, 5/21 (24%) dos participantes iniciaram o suporte ventilatório, ao passo que 5/23 (22%) descontinuaram o suporte ventilatório.

Relativamente ao suporte de alimentação, antes do início do tratamento, 12/39 (31%) dos participantes tinham um tubo de alimentação. Após o início do tratamento, 4/28 (14%) participantes iniciaram o suporte de alimentação, tendo 2 destes participantes descontinuado subsequentemente o suporte de alimentação após o início do tratamento.

Circunstâncias excepcionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais».

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível e, se necessário, à atualização do RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da doxecitina e da doxiribtimina foram estudadas em voluntários saudáveis, em participantes com compromisso renal moderado e grave e em participantes pediátricos e adultos com TK2d. A farmacocinética da doxecitina e da doxiribtimina caracterizou-se por uma variabilidade moderada a elevada intra e entre indivíduos.

Absorção

Desconhece-se a biodisponibilidade oral absoluta da doxecitina e da doxiribtimina nos seres humanos, mas prevê-se que seja baixa (<10%). Após a administração oral de doxecitina e doxiribtimina, os picos de concentrações médias ($C_{\text{máx.}}$) de dC e dT são atingidos no espaço de aproximadamente 1,5 horas ($T_{\text{máx.}}$) em jejum. As exposições sistêmicas ($C_{\text{máx.}}$ e AUC_{0-t} ajustadas em relação à linha de base) após o aumento das doses orais únicas de doxecitina e doxiribtimina (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg e 266,6 mg/kg) em voluntários saudáveis aumentam de uma forma menos do que proporcional à dose para a dC (valores de média geométrica [%CVgeo] da AUC_{0-t} de 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] e 30,79 [76,5] ng*h/ml, respetivamente) e de uma forma mais do que proporcional à dose para a dT (valores de média geométrica [%CVgeo] da AUC_{0-t} de 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] e 91,15 [94,1] ng*h/ml, respetivamente).

A administração de 266,6 mg/kg de doxecitina e de doxiribtimina com uma refeição rica em gorduras e rica em calorias aumentou a $C_{\text{máx.}}$ e a AUC_{0-t} ajustadas em relação à linha de base em 79% e 137%, respetivamente, para a dC plasmática, e em 27% e 74%, respetivamente, para a dT plasmática em comparação com o estado em jejum, confirmando um efeito significativo dos alimentos. A refeição rica em gorduras e rica em calorias tendeu a prolongar o $T_{\text{máx.}}$ da dC e da dT até aos valores medianos de 2,02 h para dC e 4,00 h para dT, respetivamente.

KYGEVVI deve ser administrado com alimentos para garantir uma maior biodisponibilidade da doxecitina e da doxiribtimina e para minimizar a variabilidade farmacocinética devido a uma dosagem inconsistente nos estados alimentado e em jejum.

Distribuição

A ligação da doxecitina e da doxiribtimina às proteínas plasmáticas é relativamente fraca (ligação inferior a 10%).

Biotransformação

A desoxicidina e a dT são degradadas (catabolizadas) sobretudo pela citidina desaminase e pela timidina fosforilase, respetivamente, nas nucleobases e na fração de 2-desoxi- α -D-ribose 1-fosfato. Os produtos intermédios do catabolismo da desoxicidina são a desoxiuridina, o uracilo e o dihidrouracilo, com os produtos finais β -alanina, amónia e CO_2 . A timina, a nucleobase da pirimidina da desoxitimidina, é subsequentemente catabolizada em dihidrotimina e, por fim, em ácido γ -amino-isobutírico e CO_2 . A doxecitina e a doxiribtimina não são substratos de enzimas CYP conhecidas.

Eliminação

O balanço de massa da dC e da dT após a administração oral de doxecitina e doxiribtimina não foi determinado. O metabolismo hepático e extra-hepático é considerado a principal via de depuração de dC e dT em concentrações plasmáticas relevantes para o intervalo de doses proposto de doxecitina e doxiribtimina.

A excreção urinária de dC e dT intactas é extremamente baixa (<1% da dose) em voluntários saudáveis após a administração oral única de doxecitina e doxiribtimina. No entanto, tendo em conta a baixa biodisponibilidade oral prevista, a eliminação renal poderá ser mais acentuada. A eliminação renal de dC e dT inalteradas é provavelmente uma via menor no intervalo de doses proposto.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética da população, a idade (intervalo: 0,8 a 81 anos), o sexo e a raça não constituíram covariáveis de variabilidade significativas na farmacocinética da doxecitina e da doxiribtimina; a idade foi uma covariável significativa das concentrações plasmáticas previstas na situação basal de dT. Não são recomendados ajustes da dose em função da idade, do sexo ou da raça.

Compromisso renal

Num estudo clínico específico, o compromisso renal foi associado a um aumento substancial das exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t}) a dC e dT após uma administração oral única de 266,6 mg/kg de doxecitina e doxiribtimina (133,3 mg/kg de doxecitina e 133,3 mg/kg de doxiribtimina) em voluntários adultos sem TK2d com compromisso renal moderado (TFGe entre ≥ 30 e ≤ 59 ml/min/1,73 m²) ou grave (TFGe entre ≥ 15 e ≤ 29 ml/min/1,73 m²) em comparação com voluntários saudáveis correspondentes com uma função renal normal. As exposições sistêmicas a dC e dT caracterizaram-se por uma variabilidade elevada entre indivíduos. A AUC_{0-t} (média geométrica) da dC plasmática ajustada em relação à linha de base foi 122% (56,4 vs. 25,4 ng*h/ml) e 66% (52,8 vs. 31,8 ng*h/ml) mais alta em participantes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, em comparação com grupos de controlo de participantes do estudo saudáveis correspondentes. A AUC_{0-t} (média geométrica) da dT plasmática ajustada em relação à linha de base foi 447% (23,7 vs. 4,34 ng*h/ml) e 148% (31,5 vs. 12,7 ng*h/ml) mais alta em participantes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, em comparação com participantes saudáveis correspondentes. A excreção urinária de dC e dT intactas foi baixa (<1% da dose) em todos os grupos. No entanto, prevê-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja baixa e, por conseguinte, a influência da função renal pode ser subestimada com base apenas nos dados de excreção urinária.

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo específico para avaliar a farmacocinética da doxecitina e da doxiribtimina no compromisso hepático.

População pediátrica

Foram administradas aos participantes pediátricos com TK2d no programa clínico doxecitina e doxiribtimina no mesmo regime posológico (com base no peso corporal) que os adultos. As diferenças sistemáticas nas exposições a dC e dT não foram aparentes entre os participantes pediátricos e adultos tendo em consideração a variabilidade interindividual e o número limitado de participantes. Não é possível excluir um impacto dos processos de maturação nas vias metabólicas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento e toxicidade juvenil.

Foi observado o aumento da incidência de aorta dilatada, tronco pulmonar estreito, vértebras do esterno malformadas, vértebras do esterno incompletamente ossificadas e centros cervicais incompletamente ossificados na descendência de coelhos. No entanto, estas malformações e variações esqueléticas foram observadas em exposições muito superiores à exposição máxima para seres humanos e ocorreram apenas em fetos nascidos de progenitoras com toxicidade materna. Além disso, não foi encontrada toxicidade embriofetal em ratos. Consequentemente, estes efeitos são considerados de pouca relevância para a utilização clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra (E551)
Estearato de magnésio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, líquidos, pós ou alimentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Após a reconstituição

Não conservar acima de 25 °C. Pode ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Se não for utilizada no espaço de 16 horas, a solução oral deve ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta de película laminada de PET/Alu/polietileno de baixa densidade.

Embalagem de 30 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação

- Prepare a solução oral de doxécitina e doxiribtimina à temperatura ambiente.
- Utilize o frasco de mistura e o copo-medida (o «sistema de doseamento») fornecidos no Kit do dispositivo de administração.
- Dissolva o número prescrito de saquetas de pó em água à temperatura ambiente.
 - Cada saqueta contém 2 g de doxécitina e 2 g de doxiribtimina.
 - Utilize 40 ml de água por saqueta.
- Prepare uma dose para um dia de solução oral todas manhãs ou, no caso de um volume total diário que exceda os 640 ml para doentes com peso >85,0 kg, a solução deve ser preparada separadamente para cada dose individual.
 - Primeiro, deite a quantidade prescrita de água dentro do frasco de mistura. Em seguida, adicione o pó das saquetas.
 - Feche o frasco de mistura com o copo-medida de doseamento e vire-o para baixo e para cima pelo menos 20 vezes para misturar.
- Depois de preparada, a solução oral deve ser ingerida no espaço de 16 horas.
- Antes de cada administração, vire lentamente o frasco de mistura para baixo e para cima pelo menos 3 vezes.
- Elimine qualquer medicamento restante depois de administrada a terceira dose do dia.

Tubos de alimentação

A solução oral reconstituída KYGEVVI é compatível com a maioria dos tubos de alimentação disponíveis (poliuretano, policloreto de vinilo, silicone) com tamanho igual ou superior a 4 French e com um comprimento máximo de 125 cm. Para irrigar o tubo, basta um único passo de irrigação com um volume de água equivalente ao volume de purga do tubo. Siga as instruções do tubo de alimentação para administrar o medicamento.

A solução reconstituída é opalescente e incolor e pode ter alguns resíduos de pó no fundo ou no cimo.

Consulte as Instruções de utilização fornecidas no final do Folheto informativo.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2013/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Deve ser apresentado um PGR atualizado até {prazo acordado pelo CHMP}.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): TK0109: descrever os resultados clínicos e de segurança do tratamento com doxocitina e doxribtimina em doentes com deficiência da timidina quinase 2 (TK2d) com uma idade de início dos sintomas igual ou inferior a 12 anos.	Anualmente (com reavaliação anual)
De forma a garantir a monitorização adequada da segurança e eficácia de Kygevví no tratamento de doentes com deficiência da timidina quinase 2 (TK2d), o titular de AIM deverá fornecer atualizações anuais referentes a quaisquer novas informações sobre a segurança e eficácia de Kygevví.	Anualmente (com reavaliação anual)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KYGEVVI 2 g/2 g pó para solução oral
doxectina/doxribtimina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 2 g de doxectina e 2 g de doxribtimina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução oral
30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via oral após a reconstituição.

Pressionar e levantar para abrir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Solução oral reconstituída: utilizar no espaço de 16 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Solução oral reconstituída: não conservar acima de 25 °C. Pode ser conservado no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2013/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kygevv 2 g/2 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

KYGEVVI 2 g/2 g pó para solução oral
doxectina/doxribtimina
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

KYGEVVI 2 g/2 g pó para solução oral doxexitina/doxribtimina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é KYGEVVI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar KYGEVVI
3. Como tomar KYGEVVI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar KYGEVVI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KYGEVVI e para que é utilizado

KYGEVVI contém as substâncias ativas doxexitina e doxribtimina. KYGEVVI é conhecido como terapêutica com nucleósidos.

KYGEVVI é utilizado em crianças e adultos cujos sintomas da doença começaram aos 12 anos de idade ou antes para tratar a deficiência da timidina quinase 2 (TK2d), uma forma rara de síndrome hereditário de depleção e deleção do DNA mitocondrial.

As mitocôndrias são partes da célula que produzem a energia da célula e que transportam o seu próprio material genético, designado DNA mitocondrial. A TK2d é causada por mutações (alterações) num gene designado TK2 que fornece instruções para criar uma proteína conhecida como timidina quinase 2. Esta proteína ajuda as mitocôndrias a funcionarem corretamente. As mutações no gene TK2 resultam na produção de uma proteína defeituosa. Como resultado, as mitocôndrias não conseguem gerar cópias suficientes do seu próprio DNA, levando a uma perda de energia gradual em doentes com TK2d. A TK2d afeta sobretudo os músculos, provocando fraqueza, especialmente nos músculos utilizados para o movimento, para a respiração e para engolir.

2. O que precisa de saber antes de tomar KYGEVVI

Não tome KYGEVVI

- se tem alergia a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar KYGEVVI se:

- Tiver atualmente ou já tiver tido problemas no fígado, porque pode ocorrer um aumento nas provas funcionais do fígado durante o tratamento com KYGEVVI. O seu médico irá verificar o seu fígado antes e durante o tratamento com KYGEVVI.
- Tiver diarreia, pois o seu médico poderá ter de ajustar a sua dose.

Outros medicamentos e KYGEVVI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos capazes de matar células, tais como células cancerígenas, e medicamentos antivirais (por exemplo, cedazuridina, cisplatina, tipiracilo, brivudina, estavudina, ribavirina, fludarabina).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Desconhecem-se os efeitos de KYGEVVI na gravidez, pelo que não deve tomar este medicamento se estiver grávida ou achar que poderá estar grávida, exceto se especificamente recomendado pelo seu médico.

Se estiver a planear amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se o medicamento passa para o leite humano, embora não se esperem quaisquer efeitos no bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

3. Como tomar KYGEVVI

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico que tenha experiência no tratamento de doenças mitocondriais.

Dosagem de KYGEVVI

- A dose de KYGEVVI baseia-se no seu peso. O seu médico irá indicar-lhe o número de saquetas e o volume de água que tem de utilizar para preparar a sua dose diária.
- A dose inicial diária recomendada é de 130 mg de doxécitina e 130 mg de doxribitmina por cada kg de peso corporal por dia.
- O seu médico poderá ajustar a sua dose dependendo de como esteja a tolerá-la.
- O seu médico poderá mudar o número de saquetas para obter a dose recomendada com base em alterações no seu peso.
- Tome sempre este medicamento com alimentos.

Preparar KYGEVVI

- Utilize o sistema de doseamento recomendado (frasco de mistura e copo-medida) para preparar a solução oral reconstituída.
- KYGEVVI tem de ser preparado apenas com água à temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C).
- Não misture KYGEVVI com outros medicamentos, líquidos, pós ou alimentos.
- Tem de ler e seguir atentamente as «**Instruções de utilização**» fornecidas sobre como preparar e tomar KYGEVVI.

Tomar KYGEVVI

- Por via oral 3 vezes por dia, em doses divididas de forma igual, com um intervalo de aproximadamente 6 horas \pm 2 horas.
- Deve tomar KYGEVVI juntamente com alimentos.
- Se omitir uma dose ou se não tiver a certeza de que tomou todo o medicamento, não tome outra dose. Aguarde até à próxima dose prevista.
- Se necessário, este medicamento pode ser dado através de um tubo de alimentação com ou após uma refeição (ver secção «Utilização do tubo de alimentação»).

Utilização do tubo de alimentação

- A solução oral KYGEVVI é compatível com a maioria dos tubos de alimentação disponíveis (poliuretano, policloreto de vinilo, silicone) com tamanho igual ou superior a 4 French e com um comprimento máximo de 125 cm.
- Certifique-se de que KYGEVVI é dado com ou após uma refeição.
- Se tomar ou administrar KYGEVVI através de um tubo de alimentação, certifique-se de que segue as instruções do fabricante. Para mais informações, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se tomar mais KYGEVVI do que deveria

Se suspeitar que tomou acidentalmente uma dose de KYGEVVI superior à prescrita, contacte o seu médico assim que possível para obter aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar KYGEVVI

Se tiver omitido uma dose, deve tomá-la assim que se lembrar. No entanto, se faltarem menos de 2 horas para a próxima dose planeada, ignore a dose esquecida e tome a próxima dose à hora habitual. Não deve tomar uma dose a dobrar ou extra para compensar uma dose em falta.

Se parar de tomar KYGEVVI

Interromper ou parar o tratamento com este medicamento poderá fazer com que os seus sintomas regressem. Fale com o seu médico antes de parar de tomar KYGEVVI. O seu médico irá discutir os riscos e efeitos indesejáveis possíveis consigo. O seu médico também poderá querer monitorizar o seu estado de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Vómitos (mal-estar)
- Dor de barriga (abdominal)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar KYGEVVI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na saqueta e na embalagem exterior após «EXP». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Solução reconstituída

Após a reconstituição, a solução deve ser utilizada no espaço de 16 horas.

Não conservar acima de 25 °C. Pode ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KYGEVVI

- As substâncias ativas são a doxecitina e a doxiribtimina. Uma saqueta contém 2 g de doxecitina e 2 g de doxiribtimina.
- Os outros componentes são a sílica coloidal anidra (E551) e o estearato de magnésio (E470b).

Qual o aspeto de KYGEVVI e conteúdo da embalagem

KYGEVVI é um pó para solução oral branco a esbranquiçado, fornecido numa saqueta. Cada embalagem contém 30 saquetas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Bélgica

Fabricante

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1-2

Schorndorf, Baden-Württemberg, 73614

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 294 900

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Instruções de utilização

Índice

- **Instruções de utilização**
 - Informações importantes
- **Antes de começar**
 - Materiais para preparar e tomar ou administrar KYGEVVI
- **Informações importantes**
 - O que precisa de saber antes de preparar e tomar ou administrar KYGEVVI
- **Preparar a sua dose de KYGEVVI para um dia**
 - Preparar os materiais
 - Medir a água e adicionar as saquetas de pó
 - Misturar e inspecionar o medicamento
- **Métodos de doseamento**
 - Como medir a sua dose individual
- **Doses individuais iguais ou superiores a 50 ml**
 - Medir e tomar ou administrar a sua dose individual
- **Doses individuais inferiores a 50 ml**
 - Medir e tomar ou administrar a sua dose individual
- **Entre doses individuais**
 - Limpar após a primeira e a segunda dose individual
- **Limpeza ao fim do dia**
 - Deitar fora e limpar após a terceira dose individual
- **Manutenção do copo-medida de doseamento**
 - Substituir o vedante caso esteja perdido ou danificado
- **Informações de contacto**
 - Contactar o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico

Instruções de utilização

Informações importantes

Estas Instruções de utilização contêm informações sobre como preparar e tomar «ou administrar» uma dose de KYGEVVI para um dia.

Leia estas Instruções de utilização antes de tomar ou administrar KYGEVVI e sempre que renovar a receita. Podem existir novas informações. Estas informações não substituem a conversa com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a sua condição médica ou tratamento.

Quando lhe for receitado KYGEVVI pela primeira vez, receberá a(s) embalagem(ns) de 30 saquetas de pó KYGEVVI e o Kit do dispositivo de administração (ver **Figura A**).

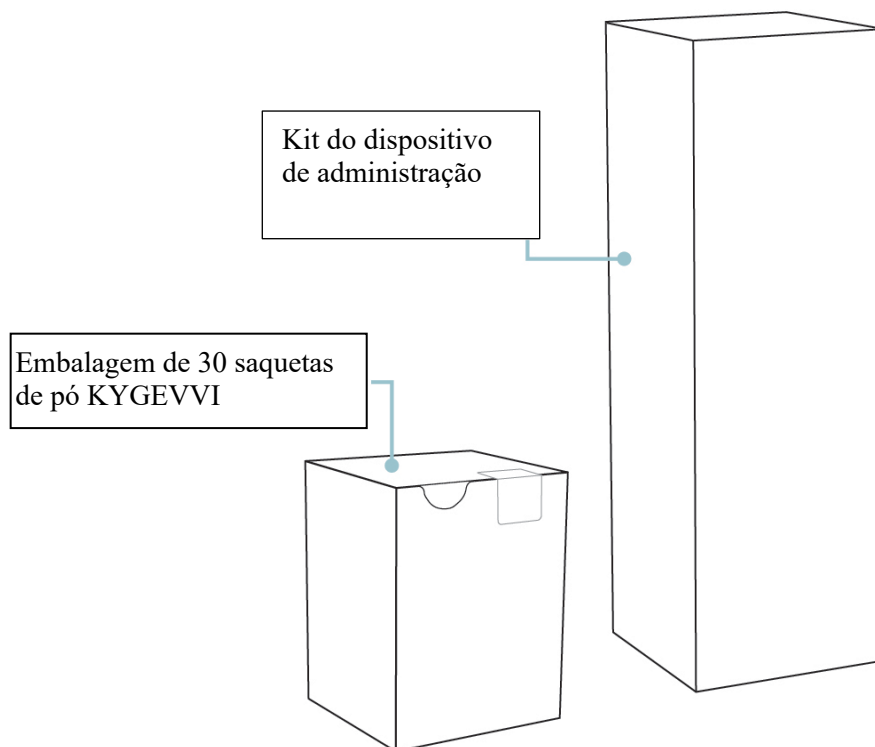
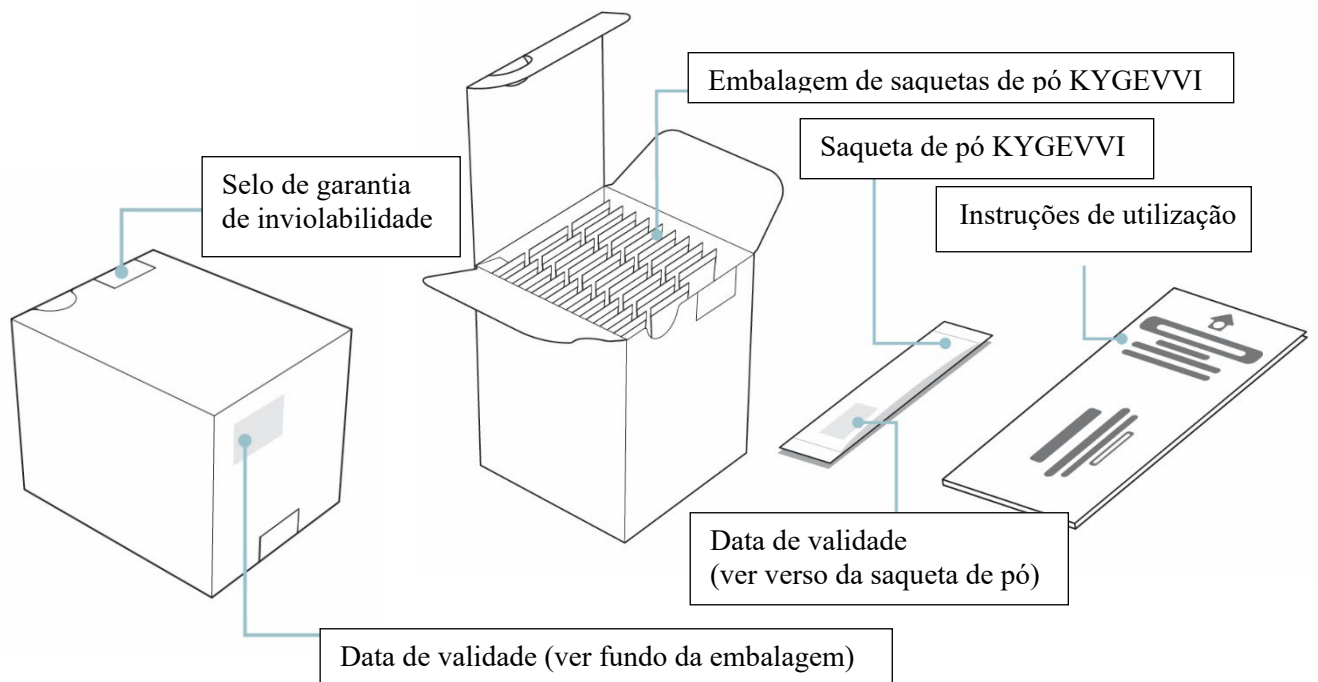


Figura A

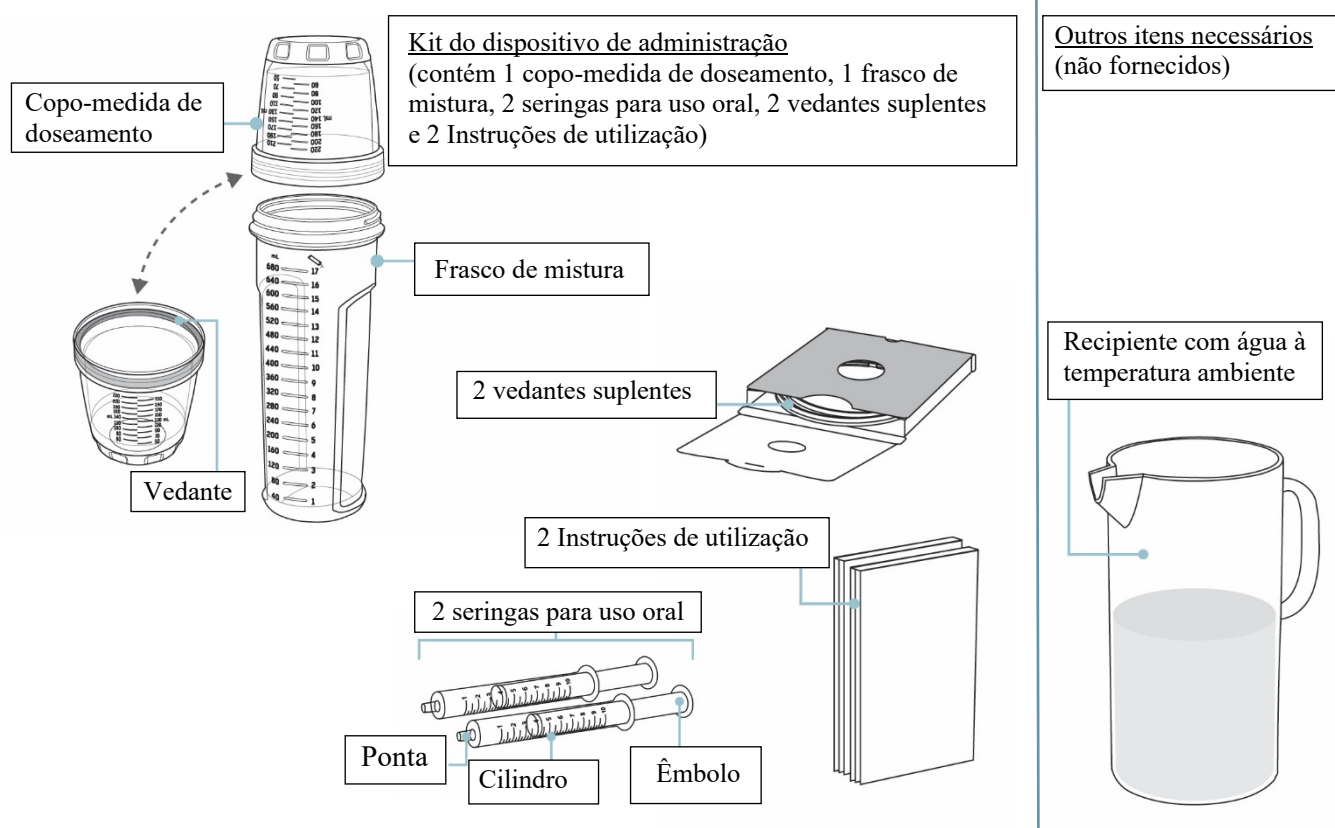
Antes de começar

Materiais para preparar e tomar ou administrar KYGEVVI Embalagem de 30 saquetas de pó KYGEVVI



Antes de começar

Materiais para preparar e tomar ou administrar KYGEVVI

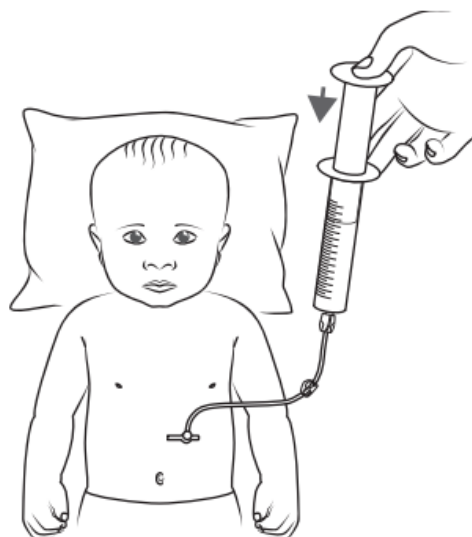


Informações importantes

O que precisa de saber antes de preparar e tomar ou administrar KYGEVVI

- Irá preparar uma **dose de solução oral de KYGEVVI para um dia**, que deve ser tomada em **3 doses iguais** ao longo do dia (com um intervalo de cerca de **6 horas**).
- Se você ou o doente ao seu cuidado pesar mais do que 85,0 kg, o seu médico poderá indicar-lhe que tem de preparar as suas 3 doses diárias separadamente. É importante que fale com o seu médico sobre os passos detalhados de preparação se for este o caso.
- KYGEVVI deve ser preparado e administrado apenas por adultos.
- Utilize apenas o copo-medida de doseamento, o frasco de mistura e as seringas para uso oral fornecidos com o seu Kit do dispositivo de administração.
- Cada Kit do dispositivo de administração inclui duas seringas para uso oral. Guarde a segunda seringa para uso oral como suplente.
- Enxague e seque o frasco de mistura e o copo-medida de doseamento antes da primeira utilização. **Não** utilize o copo-medida de doseamento, o frasco de mistura ou a seringa para uso oral se apresentar sujidade ou danos.
- Cada Kit do dispositivo de administração pode ser utilizado durante 6 meses. Contacte o seu prestador de cuidados de saúde quando necessitar de uma substituição.
- Contacte o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico para obter uma substituição se o seu frasco de mistura, copo-medida de doseamento ou seringa para uso oral apresentar danos ou se tiver marcas em falta ou estas se tornarem ilegíveis.
- **Não** utilize as saquetas de pó se o selo de garantia de inviolabilidade da embalagem estiver rasgado.
- Misture o pó de KYGEVVI apenas com água à temperatura ambiente. **Não** misture o pó de KYGEVVI com água quente ou fria, leite em pó ou quaisquer outros líquidos ou alimentos. Pode sobrar solução oral de KYGEVVI depois de tomar as suas 3 doses individuais. Deite fora (elimine) qualquer solução oral de KYGEVVI restante ao fim de cada dia.
- Se cair pó de uma saqueta antes de a utilizar, **não** utilize a saqueta. Deite-a fora e utilize uma nova saqueta de pó de KYGEVVI.

A solução oral de KYGEVVI é compatível com a maioria dos tubos de alimentação. Siga os passos deste folheto de instruções para preparar sua dose de KYGEVVI para um dia e, posteriormente, siga as instruções do tubo de alimentação para administrar KYGEVVI utilizando um tubo de alimentação.



Preparar a sua dose de KYGEVVI para um dia

Preparar os materiais

Passo 1

- a) Lave bem as suas mãos com água e sabão.
- b) Coloque o frasco de mistura, o copo-medida de doseamento e a seringa para uso oral (se necessária para medir a sua dose individual) numa superfície de trabalho plana, limpa e bem iluminada. Se o copo-medida de doseamento estiver fixado no frasco de mistura, desenrosque-o do frasco de mistura e pouse-o (ver **Figura B**).
- c) Quando abrir a embalagem de KYGEVVI pela primeira vez, rasgue o selo de garantia de inviolabilidade.
- d) Retire da embalagem o número prescrito de saquetas de pó de KYGEVVI necessárias para a sua dose de KYGEVVI para um dia. A sua dose de KYGEVVI para um dia será dividida em 3 doses individuais.
- e) **Não** abra as saquetas de pó KYGEVVI antes do Passo 2.

Nota: a parte da frente do frasco de mistura tem marcas em incrementos de 40 ml, cada incremento equivale a uma saqueta de medicamento.

A parte da frente e de trás do copo-medida de doseamento tem marcas em incrementos de 10 ml, intercaladas para proporcionar incrementos das medições de 5 ml.



Figura B

Preparar a sua dose de KYGEVVI para um dia

Medir a água e adicionar as saquetas de pó

Passo 2

- Numa superfície plana, deite a quantidade prescrita de água à temperatura ambiente dentro do frasco de mistura (ver **Figura C**).
 - **Não** deite a água dentro do copo-medida de doseamento.
 - **Importante: não** adicione saquetas de pó ao frasco de mistura antes deste passo.
- Confirme se o frasco de mistura está cheio com água até à marca correspondente à quantidade prescrita pelo seu prestador de cuidados de saúde. A marca também deve corresponder ao número de saquetas necessário para a sua dose para um dia (ver **Figura C**).
- Verifique se contou o número correto de saquetas de pó de KYGEVVI para a sua dose para um dia, conforme indicado na sua receita.
- Bata com a saqueta de pó numa superfície dura para deixar o pó assentar no fundo da saqueta, desimpedindo a linha tracejada (ver **Figura D**).
- Com cuidado, dobre e rasgue ou corte ao longo da linha tracejada (ver **Figura E**). Se deixar cair pó, **não** o utilize. Deite fora a saqueta de pó e utilize uma nova.
- Esvazie todo o conteúdo da saqueta de pó dentro do frasco de mistura com água. Tenha cuidado para não deixar cair a saqueta de pó dentro do frasco de mistura (ver **Figura F**).
- Deite apenas 1 saqueta de pó dentro do frasco de mistura de cada vez. Repita os **Passos 2d a 2f** para cada saqueta de pó até ter deitado o número prescrito de saquetas de pó para a sua dose para um dia.



Verificar o nível de água no frasco de mistura

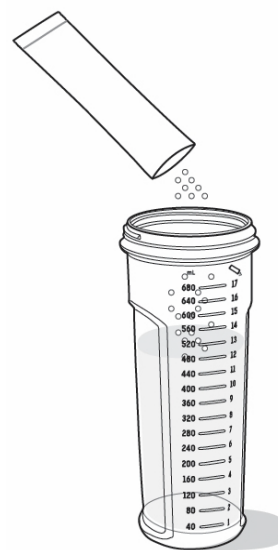
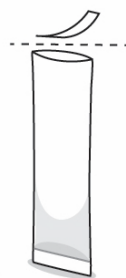
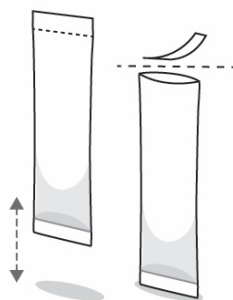


Figura C

Figura D

Figura E

Figura F

Preparar a sua dose de KYGEVVI para um dia

Misturar e inspecionar o medicamento

Passo 3

- Enrosque bem o copo-medida de doseamento no frasco de mistura (ver **Figura G**).
- Coloque uma mão no fundo do frasco de mistura e a outra mão no fundo do copo-medida de doseamento. Vire lentamente o frasco para baixo e para cima. **Repita pelo menos 20 vezes** (ver **Figura H**).
- Verifique a solução. Se vir grumos, continue a virar até que desapareçam (ver **Figura I**).
- A solução terá um aspeto turvo e alguns resíduos de pó no fundo ou no cimo; isto é normal.

Acabou de preparar a sua dose de solução oral de KYGEVVI para um dia em **3 doses individuais** ou a sua dose individual, se o seu médico lhe tiver dito para preparar as suas doses individuais separadamente. Tome a solução oral de KYGEVVI numa refeição ou com alimentos.

Figura G

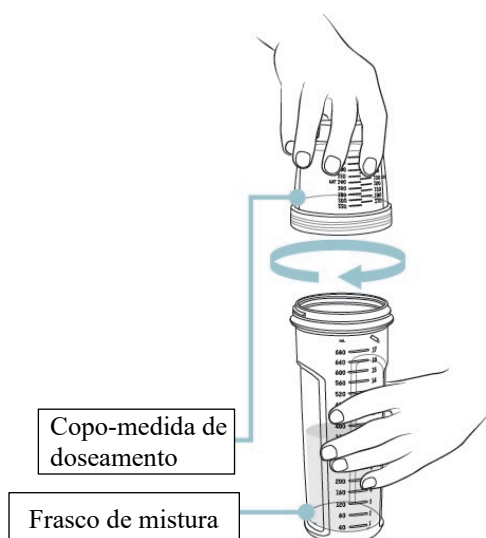


Figura H

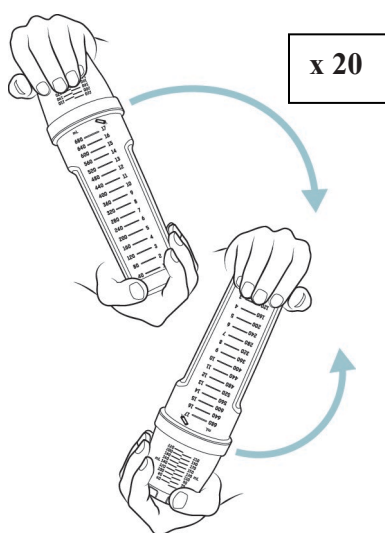
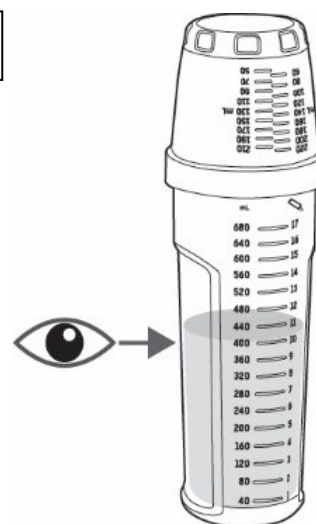




Figura I



Métodos de doseamento

Como medir a sua dose individual

Existem 2 métodos diferentes para tomar ou administrar solução oral de KYGEVVI, dependendo da sua dose individual. Utilize a tabela abaixo para identificar os passos que deve seguir:

Doses iguais ou superiores a 50 ml	Doses inferiores a 50 ml (copo-medida de doseamento utilizado apenas para preparação da dose)
<p data-bbox="304 495 512 524">Exemplo 100 ml</p>  <p data-bbox="320 775 496 804">Siga o Passo 4</p>	<p data-bbox="767 495 959 524">Exemplo 14 ml</p>  <p data-bbox="775 775 951 804">Siga o Passo 5</p>

Doses individuais iguais ou superiores a 50 ml

Medir e tomar ou administrar a sua dose individual

Terá de utilizar o copo-medida de doseamento para medir e tomar ou administrar a sua dose individual.

Passo 4. Doses individuais iguais ou superiores a 50 ml

- a) Confirme se o copo-medida de doseamento está bem fechado no frasco de mistura e misture a solução oral já preparada virando lentamente o frasco de mistura para baixo e para cima pelo menos 3 vezes.
- b) Desenrosque o copo-medida de doseamento do frasco de mistura e coloque-o numa superfície plana.
- c) Deite a solução oral de KYGEVVI do frasco de mistura para dentro do copo-medida de doseamento até atingir a marca neste correspondente à sua dose individual prescrita (ver **Figura J**). **Nota:** a sua dose pode ser diferente da apresentada na Figura J.
- d) Beba ou administre toda a solução oral do copo-medida de doseamento (ver **Figura K**).
- e) Quando estiver na altura da **segunda ou terceira dose individual**, repita os **Passos 4a a 4d** para cada dose individual.
- f) Depois da **primeira ou segunda dose individual**, consulte o **Passo 6** para obter instruções sobre como limpar os seus materiais e conservar a solução oral de KYGEVVI. Depois da **terceira dose individual**, consulte o **Passo 7** para obter instruções sobre como limpar os seus materiais e eliminar a solução oral de KYGEVVI.



Figura J



Figura K

Doses individuais inferiores a 50 ml

Medir e tomar ou administrar a sua dose individual

Passo 5. Doses individuais inferiores a 50 ml

Terá de utilizar o copo-medida de doseamento e a seringa para uso oral para medir e tomar ou administrar a sua dose individual.

- Misture a solução oral já preparada virando lentamente o frasco de mistura para baixo e para cima pelo menos 3 vezes.
- Desenrosque o copo-medida de doseamento do frasco de mistura e coloque-o numa superfície plana.
- Deite ligeiramente mais do que a quantidade de solução oral necessária prescrita para a sua dose individual dentro do copo-medida de doseamento (ver **Figura L**).
- Pressione o êmbolo da seringa para uso oral até ao fim para garantir que a seringa não contém ar ao medir a dose (ver **Figura M**).

Se administrar a solução oral a crianças pequenas, estas têm de estar sentadas e seguras para evitar o risco de a solução oral entrar na via errada ou de se engasgarem.

- Coloque a ponta da seringa para uso oral dentro do copo-medida de doseamento com a solução oral. Encha a seringa para uso oral puxando o êmbolo para trás até atingir a marca na seringa correspondente a sua dose individual prescrita (ver **Figura N**). Poderá ser necessário repetir o **Passo 5e** dependendo da sua dose individual.



Figura L

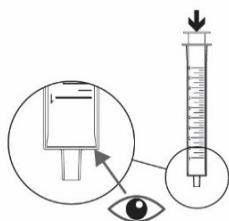


Figura M



Figura N

- f) Coloque a ponta da seringa para uso oral dentro da boca e aponte-a para dentro de uma das bochechas (ver **Figura O**).
- g) Pressione lentamente o êmbolo até ao fim, até a seringa para uso oral ficar vazia (ver **Figura O**).

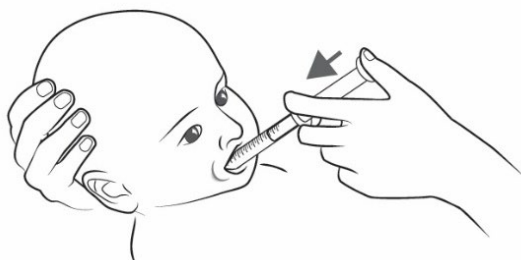


Figura O

- h) Se a sua dose prescrita for superior a 10 ml, repita os **Passos 5d a 5g** até tomar ou administrar a dose individual completa.
- i) Volte a deitar qualquer solução oral restante do copo-medida de doseamento para dentro do frasco de mistura.
- j) Quando estiver na altura da **segunda ou terceira dose individual**, repita os **Passos 5a a 5i** para cada dose individual.
- k) Depois da **primeira ou segunda dose individual**, consulte o **Passo 6** para obter instruções sobre como limpar os seus materiais e conservar KYGEVVI. Depois da **terceira dose individual**, consulte o **Passo 7** para obter instruções sobre como limpar os seus materiais e eliminar KYGEVVI.

Entre doses individuais

Limpar após a primeira e a segunda dose individual

Passo 6.

Depois de concluir a primeira ou segunda dose individual:

- Enxague o copo-medida de doseamento com água fria depois de cada utilização (ver **Figura P**).
- Seque o copo-medida de doseamento com uma toalha limpa e seca.
- Quando o copo-medida de doseamento estiver seco, enrosque-o bem no frasco de mistura (ver **Figura Q**) e conserve-o à temperatura ambiente ou no frigorífico até à altura da próxima dose individual.
 - Se tiver utilizado a seringa para uso oral, limpe-a com água fria:
 - Enxague a seringa para uso oral com água fria enchendo a seringa com água e expulsando-a (ver **Figura R**). Em seguida, remova o êmbolo do cilindro e enxague ambos (ver **Figura R**) debaixo de água corrente da torneira até ficarem limpos.
 - Deixe o cilindro e o êmbolo da seringa para uso oral secar ao ar. Quando o cilindro e o êmbolo da seringa para uso oral estiverem secos, volte a colocar o êmbolo dentro do cilindro.
- **Não** lave o copo-medida de doseamento ou a seringa para uso oral na máquina de lavar loiça.



Figura P

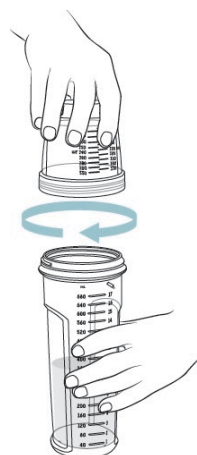


Figura Q



Figura R

Limpeza ao fim do dia

Deitar fora e limpar após a terceira dose individual

Passo 7

Depois de tomar ou administrar a terceira dose individual, deite fora qualquer solução oral de KYGEVVI restante no lava-loiça.

Não guarde a solução oral de KYGEVVI para outro dia.

- Remova o vedante do copo-medida de doseamento para o limpar bem (ver **Figura S**).
- Limpe o frasco de mistura, o copo-medida de doseamento e o vedante à mão com detergente e água morna. Utilize uma escova para remover quaisquer resíduos no frasco de mistura ou no copo-medida de doseamento (ver **Figura T**).
- Seque o frasco de mistura, o copo-medida de doseamento e o vedante com uma toalha limpa. Volte a colocar o vedante no copo-medida de doseamento, com o **lado fino do vedante** virado para a ranhura.
- Se tiver utilizado a seringa para uso oral, limpe-a com água fria:
 - Enxague a seringa para uso oral com água fria enchendo a seringa com água e expulsando-a (ver **Figura U**). Em seguida, remova o êmbolo do cilindro e enxague ambos debaixo de água corrente da torneira até ficarem limpos (ver **Figura U**).
 - Deixe o cilindro e o êmbolo da seringa para uso oral secar ao ar. Quando o cilindro e o êmbolo da seringa para uso oral estiverem secos, volte a colocar o êmbolo dentro do cilindro.
- **Não** lave o frasco de mistura, o copo-medida de doseamento, o vedante ou a seringa para uso oral na máquina de lavar loiça.
- Conserve todos os materiais num local limpo e seco, fora do alcance das crianças, para utilização no dia seguinte.



Figura S

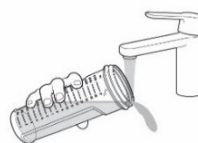


Figura T



Figura U



Manutenção do copo-medida de doseamento

Substituir o vedante caso esteja perdido ou danificado

Trocar o vedante do copo-medida de doseamento

Se perder o vedante do copo-medida de doseamento ou se observar uma fuga quando o frasco de mistura e o copo-medida de doseamento estiverem bem fechados, troque o vedante utilizando um dos dois vedantes suplentes fornecidos no Kit do dispositivo de administração. Siga estes passos para substituir o vedante:

- Remova o vedante do copo-medida de doseamento (ver **Figura V**). Ignore este passo se tiver perdido o vedante.
- Lave a ranhura do copo-medida de doseamento com água morna (ver **Figura W**).
- Retire um novo vedante da caixa de vedantes suplentes (ver **Figura X**).
- Insira o vedante na ranhura do copo-medida de doseamento com o **lado fino do vedante** virado para a ranhura (ver **Figura Y**).



Figura V



Figura W

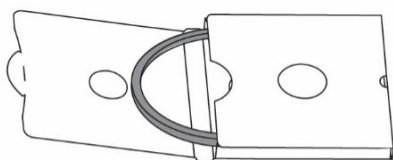


Figura X



Figura Y

Contacte o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico se tiver dúvidas relativamente a estas Instruções de utilização.

Anexo IV
Conclusões relativas à concessão da autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais apresentados(as) pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.