

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KYGEVVI 2 g/2 g pulbere pentru soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține doxecitină 2 g și doxribtimină 2 g.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală.

Pulbere albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

KYGEVVI este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu deficit de timidin kinază 2 (TK2d) confirmat genetic, cu debut al simptomelor la vârsta de 12 ani sau mai devreme.

### 4.2 Doze și mod de administrare

KYGEVVI este destinat utilizării în baza instrucțiunilor și sub supravegherea personalului medical specializat cu experiență în managementul pacienților cu boli mitocondriale.

#### Doze

Dozarea KYGEVVI se realizează în funcție de greutatea corporală a pacientului; reevaluarea greutății trebuie efectuată de medicul prescriptor.

KYGEVVI se titrează și se dozează în funcție de tolerabilitatea individuală a pacientului, până la o doză de întreținere maximă recomandată de 400 mg/kg/zi de doxecitină și 400 mg/kg/zi de doxribtimină.

KYGEVVI trebuie să se administreze în fiecare zi în 3 doze egale împreună cu alimente.

**Tabelul 1: Regimul de dozare recomandat pentru KYGEVVI<sup>1</sup>:**

Doza inițială	130 mg/kg/zi de doxecitină și 130 mg/kg/zi de doxribtimină
Doza intermediară din ziua 14	260 mg/kg/zi de doxecitină și 260 mg/kg/zi de doxribtimină
Doza de întreținere din ziua 28	400 mg/kg/zi de doxecitină și 400 mg/kg/zi de doxribtimină

<sup>1</sup>Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, trebuie să se utilizeze o ajustare a dozei mai lentă (cel puțin 4 săptămâni de la o creștere la alta a dozei).

Tabelele 2, 3, 4 și 5 prezintă numărul corespunzător de plicuri cu pulbere KYGEVVI și volumul de diluție necesar în funcție de greutatea corporală pentru nivelurile de doză recomandate.

#### *Doză întârziată sau omisă*

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil. Cu toate acestea, dacă până la următoarea doză au rămas mai puțin de 2 ore, această doză nu mai trebuie luată. Pacientul trebuie să ia doza următoare la ora obișnuită. Nu trebuie luată o doză dublă sau suplimentară pentru a compensa doza omisă.

Dacă o doză este scuipată sau nu se știe sigur dacă întreaga doză a fost luată, nu trebuie luată o altă doză. Așteptați până la următoarea doză programată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu au fost efectuate evaluări farmacocinetice specifice la vârstnici. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici, pe baza datelor limitate disponibile la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste.

##### *Insuficiență renală*

Nu există experiență privind utilizarea doxecitinei și doxribtiminei la pacienți cu TK2d cu insuficiență renală. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG<sub>e</sub>]  $\geq 60$  și  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nu se pot face recomandări specifice de dozare la pacienți cu insuficiență renală moderată (RFG<sub>e</sub>  $\geq 30$  și  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau severă (RFG<sub>e</sub>  $\geq 15$  și  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 5.2).

Din cauza posibilității de expunere crescută la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2), trebuie să se utilizeze o ajustare a dozei mai lentă (cel puțin 4 săptămâni de la o creștere la alta a dozei) pentru a permite o evaluare a tolerabilității dozei și pentru a reduce la minimum potențialele consecințe pentru siguranță ale acestei expuneri crescute la KYGEVVI.

##### *Insuficiență hepatică*

Există experiență limitată privind utilizarea doxecitinei și doxribtiminei la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (conform criteriilor Grupului de Lucru pentru Disfuncție de Organ al Institutului Național pentru Cancer – NCI-ODWG) (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile suficiente date pentru recomandări de ajustare a dozei la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### Mod de administrare

KYGEVVI este pentru administrare pe cale orală.

Soluția orală reconstituită trebuie luată împreună cu alimente de 3 ori pe zi în doze împărțite în mod egal, la intervale de aproximativ 6 ore  $\pm$  2 ore.

**Tabelul 2: Prepararea dozei inițiale recomandate de soluție orală 130 mg/kg/zi de doxycitină și 130 mg/kg/zi de doxribtamină și dozarea în funcție de greutatea corporală**

Greutate corporală (kg)	Prepararea soluției orale zilnice		Volumul dozei individuale (ml) (administrată de 3 ori pe zi)
	Numărul de picuri pentru reconstituire <sup>b</sup>	Volumul de apă (ml) <sup>a</sup>	
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 <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup>Volumul de apă necesar reconstituirii pulberii pentru prepararea unei rezerve de soluție orală reconstituită pentru o zi.

<sup>b</sup>Numărul indică numărul de picuri necesare pentru prepararea unei rezerve de soluție orală reconstituită pentru o zi.

<sup>c</sup>Volumul fiecărei doze individuale, înmulțit cu trei, este posibil să nu corespundă volumului zilnic total de apă indicat; aceasta nu este o eroare. Volumul final al soluției orale reconstituite va crește după adăugarea pulberii din numărul prescris de picuri în volumul de apă.

**Tabelul 3: Prepararea dozei intermediare recomandate pentru ziua 14 de soluție orală 260 mg/kg/zi de doxecitină și 260 mg/kg/zi de doxribtamină și dozarea în funcție de greutatea corporală**

Greutate corporală (kg)	Prepararea soluției orale zilnice		Volumul dozei individuale (ml) (administrată de 3 ori pe zi)
	Numărul de plicuri pentru reconstituire <sup>b</sup>	Volumul de apă (ml) <sup>a</sup>	
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 <sup>c</sup>
35,0 - 37,9	5	200	65
38,0 - 41,9			70 <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>
85,0 - 92,9	11	440	155 <sup>c</sup>
93,0 - 109,9	13	520	175 <sup>c</sup>
110,0 - 120,0	15	600	200

<sup>a</sup>Volumul de apă necesar reconstituirii pulberii pentru prepararea unei rezerve de soluție orală reconstituită pentru o zi.

<sup>b</sup>Numărul indică numărul de plicuri necesare pentru prepararea unei rezerve de soluție orală reconstituită pentru o zi.

<sup>c</sup>Volumul fiecărei doze individuale, înmulțit cu trei, este posibil să nu corespundă volumului zilnic total de apă indicat; aceasta nu este o eroare. Volumul final al soluției orale reconstituite va crește după adăugarea pulberii din numărul prescris de plicuri în volumul de apă.

**Tabelul 4: Prepararea dozei de întreținere recomandate pentru ziua 28 de soluție orală 400 mg/kg/zi de doxecitină și 400 mg/kg/zi de doxribtimină și dozarea în funcție de greutatea corporală**

Greutate corporală (kg)	Prepararea soluției orale zilnice		Volumul dozei individuale (ml) (administrată de 3 ori pe zi)
	Numărul de plicuri pentru reconstituire <sup>b</sup>	Volumul de apă (ml) <sup>a</sup>	
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 <sup>c</sup>
21,0 - 24,9	5	200	60
25,0 - 27,9			70 <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>
42,0 - 47,9	9	360	120
48,0 - 54,9	10	400	140 <sup>c</sup>
55,0 - 61,9	12	480	160
62,0 - 72,9	13	520	180 <sup>c</sup>
73,0 - 85,0	15	600	210 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Volumul de apă necesar reconstituirii pulberii pentru prepararea unei rezerve de soluție orală reconstituită pentru o zi.  
<sup>b</sup>Numărul indică numărul de plicuri necesare pentru prepararea unei rezerve de soluție orală reconstituită pentru o zi.  
<sup>c</sup>Volumul fiecărei doze individuale, înmulțit cu trei, este posibil să nu corespundă volumului zilnic total de apă indicat; aceasta nu este o eroare. Volumul final al soluției orale reconstituite va crește după adăugarea pulberii din numărul prescris de plicuri în volumul de apă.

**NOTĂ:** Există experiență foarte limitată lapacienți cu greutate > 85 kg. În cazul unui pacient cu greutatea > 85,0 kg, volumul zilnic total va depăși 640 ml, iar **doza individuală** de soluție orală trebuie **preparată de trei ori pe zi** în loc de prepararea soluției o dată pe zi. Când volumul dozei individuale depășește 225 ml, acesta trebuie împărțit în două porții separate luate imediat una după cealaltă. Trebuie utilizat capacul dozator din kitul dispozitivului de administrare pentru a măsura precis și administra exact fiecare porție.

**Tabelul 5: Prepararea dozei de întreținere recomandate pentru ziua 28 de KYGEVVI soluție orală și dozarea pentru pacienții cu greutatea > 85,0 kg**

Greutate corporală (kg)	Numărul de plicuri pentru reconstituire <sup>b</sup>	Volumul de apă (ml) <sup>a</sup>	Volumul dozei individuale (ml) (administrată de 3 ori pe zi)
85,1 - 92,9	6	240	230
93,0 - 99,9			250 <sup>c</sup>
100,0 - 109,9	7	280	270
110,0 - 120,0	8	320	300

<sup>a</sup>Volumul de apă necesar reconstituirii pulberii pentru prepararea soluției orale reconstituite.  
<sup>b</sup>Numărul indică numărul de plicuri necesare pentru prepararea soluției orale reconstituite.  
<sup>c</sup>Volumul fiecărei doze individuale este posibil să nu corespundă volumului total de apă indicat; aceasta nu este o eroare. Volumul final al soluției orale reconstituite va crește după adăugarea pulberii din numărul prescris de plicuri în volumul de apă.

Dacă pacientul nu poate să înghită, doza prescrisă de KYGEVVI se poate administra printr-o sondă nazogastrică/de gastrostomie. Pentru administrarea medicamentului, urmați instrucțiunile care însoțesc sonda nazogastrică/de gastrostomie.

- Preparați soluția orală utilizând kitul dispozitivului de administrare recomandat.
- Dizolvați numărul prescris de plicuri cu pulbere în apă la temperatura camerei.
  - Utilizați 40 ml de apă pentru un plic.
  - Nu amestecați cu alte medicamente, lichide, pulberi sau alimente.
- Preparați necesarul de soluție orală pentru o zi în fiecare dimineață sau în cazul unui volum zilnic total depășind 640 ml la pacienții cu greutate > 85,0 kg, fiecare doză individuală de soluție trebuie preparată separat.
  - Turnați mai întâi cantitatea prescrisă de apă în sticla de amestecare. Apoi adăugați pulberea din plicuri.
  - Închideți sticla de amestecare cu capacul dozator și răsturnați-l de cel puțin 20 de ori pentru omogenizare.
  - După administrare, păstrați sticla de amestecare la temperatura camerei sau la frigider.
- Înainte de fiecare administrare, răsturnați ușor sticla de amestecare de cel puțin 3 ori.

Orice rest de soluție rămasă după ce a fost luată a treia doză din ziua respectivă trebuie aruncat. Pentru instrucțiuni detaliate de reconstituire și administrare a medicamentului, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice și disfuncție/insuficiență hepatică ca o manifestare clinică a TK2d. În studiile clinice au apărut creșteri ale alaninaminotransferazei [ALT] și/sau aspartataminotransferazei [AST] la pacienții cu TK2d ca urmare a tratamentului cu KYGEVVI. Nivelurile transaminazelor trebuie verificate înainte de inițierea tratamentului, iar modificările funcției hepatice trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu KYGEVVI și conform procedurii de îngrijire a pacientului.

Diareea este un simptom legat de TK2d precum și o reacție adversă cunoscută a KYGEVVI (vezi pct. 4.8). Diareea poate fi abordată terapeutic conform procedurii de îngrijire a pacientului, care include medicamentele antidiareice. În funcție de severitatea diareei, doza de KYGEVVI trebuie fie redusă, fie întreruptă temporar, până când diareea se ameliorează sau revine la momentul inițial, și apoi se reia treptat (vezi pct. 4.2) până la un nivel de doză tolerat de pacient.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile *in vivo* la pacienți adulți sau copii și adolescenți. Anumite medicamente citotoxice și antivirale (de exemplu, cedazuridină, cisplatină, tipiracil, brivudină, stavudină, ribavarină, fludarabină) pot interacționa cu doxecitina și doxribtimina afectând enzimele care metabolizează doxecitina sau doxribtimina, sau transportatorii nucleozidici. Aceste interacțiuni nu au fost observate la pacienți cu TK2d tratați cu doxecitină și doxribtimină; semnificația clinică a acestor interacțiuni este necunoscută.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea doxecitinei și doxribtiminei la femeile gravide. Nucleozidele pirimidinice endogene sunt transportate prin placentă de către transportorii nucleozidici placentari pentru a contribui la asigurarea necesarului de nucleozide al fătului.

Studiile pe animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte privind toxicitatea reproductivă (vezi pct. 5.3).

Utilizarea KYGEVVI atunci când se planifică o sarcină și în timpul sarcinii poate fi luată în considerare dacă beneficiul clinic depășește riscul.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă doxecitina și doxribtimina se excretă în laptele matern uman, însă nucleozide și nucleotide pirimidinice endogene sunt prezente în mod natural în laptele uman. La doze terapeutice de KYGEVVI nu se anticipează efecte asupra nou-născuților alăptați. KYGEVVI poate fi utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Efectul doxecitinei și doxribtiminei asupra fertilității umane nu a fost evaluat. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Doxecitina și doxribtimina nu au nicio influență sau au o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe date cumulate din studii clinice (MT-1621-101 și TK0102) la 50 de pacienți, care au fost expuși la KYGEVVI pe o perioadă mediană de 78,2 luni (minimum 4, maximum 157), cu o doză de întreținere mediană de 387,2 mg/kg/zi de doxecitină și 387,2 mg/kg/zi de doxribtimină (minimum 170; maximum 400).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost diaree (86%), vărsături (28%), dureri abdominale (inclusiv dureri în regiunea superioară a abdomenului) (26%).

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse (RA) din studiile clinice sunt clasificate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termen, precum și în funcție de frecvență, utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ). Prevalența scăzută a TK2d și dimensiunea redusă a

bazei de date privind siguranța medicamentului nu permit detectarea reacțiilor adverse clasificate ca rare sau foarte rare.

**Tabelul 6: Lista tabelară a reacțiilor adverse**

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, Vărsături, Dureri abdominale (inclusiv dureri în regiunea superioară a abdomenului)

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări gastro-intestinale*

Tulburările gastro-intestinale de tipul diareei, vărsăturilor și durerilor abdominale (inclusiv dureri în regiunea superioară a abdomenului) sunt reacții adverse raportate foarte frecvent în asociere cu tratamentul cu doxecitină și doxiribtimină. În rândul populației de siguranță comasate, 37 din 50 de participanți (74%) s-au confruntat cu diaree la scurt timp după inițierea tratamentului (< 3 luni). Majoritatea evenimentelor de diaree au fost ușoare până la moderate ca intensitate și au fost în general autolimitate ori s-au ameliorat în urma reducerii temporare a dozei. Din cele 133 de evenimente de diaree, 12% (16/133) au necesitat reducerea dozei cu o durată mediană de 80 de zile (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Niciunul din cei 50 de participanți nu a întrerupt tratamentul din cauza tulburărilor gastro-intestinale, inclusiv diareea.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există date privind simptomele asociate cu un supradozaj.

În cadrul studiilor clinice, doze de 130 mg/kg/zi de doxecitină și 130 mg/kg/zi de doxiribtimină titrate până la o doză de întreținere de 400 mg/kg/zi de doxecitină și 400 mg/kg/zi de doxiribtimină cu o doză intermediară de 260 mg/kg/zi de doxecitină și 260 mg/kg/zi de doxiribtimină au fost administrate în 3 prize zilnice egale fără toxicitate care să impună limitarea dozei.

În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru depistarea oricăror semne sau simptome ale reacțiilor adverse, iar tratamentul simptomatic adecvat să fie instituit imediat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diferite medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX29

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune primar al doxecitinei și doxiribtiminei constă în încorporarea nucleozidelor dezoxicitidină (dC) și dezoxitimidină (dT) în acidul dezoxiribonucleic (ADN) mitocondrial din mușchii scheletici pentru a restabili numărul de copii de ADN mitocondrial și îmbunătăți funcția mușchilor scheletici la pacienții cu TK2d. Doxecitina și doxiribtimina utilizează cel mai probabil activitatea TK2 reziduală, precum și căile de fosforilare citozolică, precum timidin kinaza 1 și dezoxicitidin kinaza, pentru a crește precursorii de ADN mitocondrial dezoxicitidin trifosfat și dezoxitimidin trifosfat în mitocondrii.

## Efecte farmacodinamice

Nu s-au desfășurat studii farmacodinamice formale cu doxecitină și doxribtimină. Efectele doxecitinei și doxribtiminei asupra electrofiziologiei cardiace nu au fost determinate în cadrul unui studiu clinic oficial deoarece doxecitina și doxribtimina sunt identice chimic cu nucleozidele endogene ubicuitare.

## Eficacitate clinică

Datele din două studii clinice (MT-1621-101 și TK0102) au fost cumulate pentru a studia eficacitatea și siguranța doxecitinei și doxribtiminei la pacienți cu TK2d confirmat genetic.

MT-1621-101, un studiu retrospectiv bazat pe analiza dosarelor medicale, a colectat date de la 38 de participanți la studiu, adulți, copii și adolescenți cu TK2d care au fost tratați cu nucleoz(t)ide pirimidinice. TK0102 este un studiu clinic deschis, cu un singur braț care a inclus participanți cu TK2d tratați anterior cu nucleoz(t)ide pirimidinice. În total 47 de participanți la studiu au fost înscriși în studiul TK0102; 35 au provenit din studiul MT-1621-101. După înscrierea în studiul TK0102, participanții la studiu au început tratamentul cu (sau au trecut la) doxecitină și doxribtimină.

Împreună, studiile MT-1621-101 și TK0102 au inclus 39 de participanți cu vârsta de debut a simptomelor de TK2d  $\leq 12$  ani. În total, 26 de pacienți (67%) erau de sex masculin; vârsta mediană la debutul simptomelor de TK2d a fost de 1,89 ani (Q1, Q3 = 1,2, 2,7), iar durata mediană a tratamentului a fost de 91,4 luni (Q1, Q3 = 80,2, 117,8; toți au fost tratați timp de  $> 5$  ani).

Reperele de dezvoltare motorie, nevoia de suport ventilator și hrănire asistată au fost comparate pre- și post-tratament.

### *Repere de dezvoltare motorie*

Pierderea și redobândirea reperelor de dezvoltare motorie pre- și post-tratament pentru subgrupul de populație tratat din studiile MT-1621-101 + TK0102 cu o vârstă de debut a simptomelor de TK2d  $\leq 12$  ani sunt rezumate în Tabelul 7.

**Tabelul 7: Repere de dezvoltare motorie pierdute și redobândite, vârsta de debut a simptomelor de TK2d  $\leq 12$  ani, populația evaluabilă din studiile MT-1621-101 + TK0102**

	PIERDUTE		REDOBÂNDITE	
	Înainte de inițierea tratamentului <sup>(a)</sup>	După inițierea tratamentului <sup>(b)</sup>	Înainte de inițierea tratamentului <sup>(c)</sup>	După inițierea tratamentului <sup>(d)</sup>
$\geq 1$ abilitate asociată reperelor	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
<b>Abilitate de dezvoltare motorie</b>				
Ține capul drept, fără ajutor	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Stă în șezut, fără ajutor	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Stă în picioare, cu ajutor	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
fără ajutor	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Merge, cu ajutor	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
fără ajutor	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)

**Tabelul 7: Repere de dezvoltare motorie pierdute și redobândite, vârsta de debut a simptomelor de TK2d ≤ 12 ani, populația evaluabilă din studiile MT-1621-101 + TK0102**

	PIERDUTE		REDOBÂNDITE	
	Înainte de inițierea tratamentului <sup>(a)</sup>	După inițierea tratamentului <sup>(b)</sup>	Înainte de inițierea tratamentului <sup>(c)</sup>	După inițierea tratamentului <sup>(d)</sup>
<b>Urcă scările, cu ajutor</b>	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
fără ajutor	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
<b>Alergă</b>	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)
<p><sup>(a)</sup>Pentru rezumatul pre-tratament, numitorul reprezintă numărul de participanți care au dobândit inițial o abilitate de dezvoltare motorie în perioada anterioară tratamentului.</p> <p><sup>(b)</sup>Pentru rezumatul post-tratament, numitorul reprezintă numărul de participanți care au dobândit inițial o abilitate de dezvoltare motorie pre-tratament și care nu l-au pierdut pre-tratament sau care au dobândit un reper motor de dezvoltare post-tratament.</p> <p><sup>(c)</sup>Numitorul reprezintă numărul de participanți care au dobândit inițial o abilitate de dezvoltare motorie și care au pierdut acea abilitate în perioada pre-tratament.</p> <p><sup>(d)</sup>Numitorul reprezintă numărul de participanți care au pierdut o abilitate de dezvoltare motorie pre-tratament și care nu au redobândit-o pre-tratament sau care au pierdut o abilitate de dezvoltare post-tratament.</p>				

### Suport ventilator și hrănire asistată

În studiile MT-1621-101 + TK0102 la populația tratată cu vârstă de debut asimptomelor de TK2d ≤ 12 ani, înainte de inițierea tratamentului, pentru 18/39 (46%) participanți a fost inițiat suportul ventilator și niciun participant nu a oprit suportul ventilator. După inițierea tratamentului, pentru 5/21 (24%) participanți a fost inițiat suportul ventilator, în timp ce pentru 5/23 (22%) a fost oprit suportul ventilator. În ceea ce privește hrănirea asistată, înainte de începerea tratamentului, 12/39 (31%) participanți au avut sondă nazogastrică/de gastrostomie. După inițierea tratamentului, pentru 4/28 (14%) participanți a început hrănirea asistată, iar 2 dintre participanți au oprit ulterior hrănirea asistată după inițierea tratamentului.

### Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că, din cauza rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale doxecitinei și doxribtiminei au fost studiate la voluntari sănătoși, la participanți cu insuficiență renală moderată și severă, și la participanți copii, adolescenți și adulți cu TK2d. Farmacocinetica doxecitinei și doxribtiminei a fost caracterizată de variabilitate intra- și inter-individuală moderată până la ridicată.

### Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a doxecitinei și doxribtiminei la om nu este cunoscută, dar se anticipează a fi scăzută (< 10%). În urma administrării orale a doxecitinei și doxribtiminei, valorile medii ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) pentru dC și dT sunt atinse în aproximativ 1,5 ore ( $T_{max}$ ) în starea de repaus alimentar. Expunerile sistemice ( $C_{max}$  și  $ASC_{0-t}$  ajustate în funcție de nivelul inițial de referință), în urma majorării dozelor orale unice de doxecitină și doxribtimină (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg și 266,6 mg/kg) la voluntarii sănătoși, cresc mai puțin decât în manieră proporțională cu doza pentru dC (valorile  $ASC_{0-t}$  exprimate ca medie geometrică [%geoCV] de 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] și, respectiv, 30,79 [76,5] ng\*oră/ml) și mai mult decât proporțional cu doza pentru dT (valorile  $ASC_{0-t}$  exprimate ca medie geometrică [%geoCV] de 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] și, respectiv, 91,15 [94,1] ng\*oră/ml).

Administrarea unei doze de 266,6 mg/kg de doxecitină și doxribtimină cu o masă hipercalorică și hiperlipidică a crescut valorile  $C_{max}$  și  $ASC_{0-t}$  ajustate în funcție de nivelul inițial de referință cu 79% și, respectiv, 137% pentru dC plasmatică și cu 27% și, respectiv, 74% pentru dT plasmatică în comparație cu starea de repaus alimentar, confirmând un efect semnificativ al alimentelor. Masa hipercalorică și hiperlipidică a avut tendința de a prelungi  $T_{max}$  al dC și dT până la valori mediane de 2,02 ore pentru dC și, respectiv, 4,00 ore pentru dT.

KYGEVVI trebuie administrat împreună cu alimente pentru a asigura o biodisponibilitate mai mare a doxecitinei și doxribtiminei, și pentru a reduce la minimum variabilitatea FC cauzată de dozarea neuniformă din timpul mesei și din starea de repaus alimentar.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică a doxecitinei și doxribtiminei este relativ scăzută mai puțin de 10%).

### Metabolizare

Dezoxicitidina și dT sunt degradate în principal (catabolizate) de citidin deaminază și, respectiv, timidin fosforilază, în proporție egală, la nucleobaze și 2-dezoxi- $\alpha$ -D-riboză 1-fosfat. Compușii intermediari ai catabolizării dezoxicitidinei sunt dexoxiuridina, uracil și dihidrouracil, și compușii finali sunt  $\beta$ -alanină, amoniac și  $CO_2$ . Timina, nucleobaza pirimidinică a dezoxitimidinei, este catabolizată ulterior în dihidrotimină și, în cele din urmă, în acid  $\gamma$ -amino-izobutiric și  $CO_2$ . Doxecitina și doxribtimina nu sunt substraturi ale enzimelor CYP cunoscute.

### Eliminare

Echilibrul cantitativ al dC și dT în urma administrării orale a doxecitinei și doxribtiminei nu a fost stabilit. Metabolismul hepatic și extrahepatic este considerat a fi principala cale pentru clearance-ul dC și dT la concentrații plasmatică relevante pentru intervalul de doze propus al doxecitinei și doxribtiminei.

Excreția urinară a dC și dT nemodificate este extrem de scăzută (< 1% din doză) la voluntarii sănătoși în urma administrării orale unice a doxecitinei și doxribtiminei. Cu toate acestea, luând în considerare biodisponibilitatea orală scăzută anticipată, eliminarea pe cale renală ar putea fi mai pronunțată. Eliminarea renală a dC și dT nemodificate reprezintă, foarte probabil, o cale minoră pentru intervalul de doze propus.

### Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (interval: 0,8 - 81 ani), sexul și rasa nu au fost covariabile semnificative ale variabilității farmacocineticii doxecitinei și doxribtiminei; vârsta a fost un covariat semnificativ al concentrațiilor plasmatică inițiale estimate ale dT. Nu se recomandă ajustări ale dozei în funcție de vârstă, sex sau rasă.

#### *Insuficiență renală*

Într-un studiu clinic dedicat, insuficiența renală a fost asociată cu o creștere substanțială a expunerilor sistemice ( $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$ ) la dC și dT în urma administrării orale unice a unei doze de 266,6 mg/kg de doxecitină și doxribtimină (133,3 mg/kg de doxecitină și 133,3 mg/kg de doxribtimină) la voluntari adulți fără TK2d cu insuficiență renală moderată (RFG<sub>e</sub> între  $\geq 30$  și  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau severă (RFG<sub>e</sub>  $\geq 15$  și  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) comparativ cu voluntarii sănătoși alocați în studiu, cu funcție renală normală. Expunerile sistemice la dC și dT s-au caracterizat printr-o variabilitate ridicată între subiecți. Valoarea  $ASC_{0-t}$  (media geometrică) a dC plasmatică ajustată în funcție de nivelul inițial de referință a fost cu 122% (56,4 față de 25,4 ng\*oră/ml) și, respectiv, 66% (52,8 față de 31,8 ng\*oră/ml) mai mare la participanții cu insuficiență renală moderată și severă comparativ cu grupurile de control formate din subiecți sănătoși alocați în studiu. Valoarea  $ASC_{0-t}$  (media geometrică) a dT plasmatică ajustată în funcție de nivelul inițial de referință a fost cu 447% (23,7 față de 4,34 ng\*oră/ml) și, respectiv, 148% (31,5 față de 12,7 ng\*oră/ml) mai mare la participanții cu insuficiență renală moderată și severă în comparație cu subiecții sănătoși alocați în studiu. Excreția urinară a dC și dT

intacte a fost scăzută (< 1% din doză) în toate grupurile. Cu toate acestea, se anticipează că biodisponibilitatea orală absolută este scăzută și, prin urmare, influența funcției renale ar putea fi subevaluată doar pe baza datelor privind excreția urinară.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea farmacocineticii doxecitinei și doxribtiminei în insuficiența hepatică.

#### *Copii și adolescenți*

Participanților copii și adolescenți cu TK2d din cadrul programului clinic li s-au administrat doxecitină și doxribtimină în același regim de dozare (în funcție de greutatea corporală) ca și adulților. Nu s-au observat diferențe sistemice privind expunerile la dC și dT între participanții copii și adolescenți și cei adulți atunci când s-a analizat variabilitatea interindividuală și numărul limitat de participanți. Nu se poate exclude un eventual impact al proceselor de maturare la nivelul căilor metabolice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare, și toxicitatea juvenilă.

La puii de iepure s-a observat o incidență crescută a distensiei aortice, îngustării trunchiului pulmonar, deformării sternebrelor, osificării incomplete a sternebrelor și osificării incomplete a vertebrelor cervicale. Totuși, aceste malformații și variații scheletice au fost observate la expuneri care au depășit cu mult expunerea maximă la om și s-au produs doar la feteșii născuți din femele cu toxicitate maternă. De asemenea, nu s-a evidențiat toxicitate embriofetală la șobolan. Prin urmare, aceste efecte sunt considerate a avea o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, lichide, pulberi sau alimente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

#### După reconstituire

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. Se poate păstra în frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. Dacă nu se utilizează în decurs de 16 ore, soluția orală trebuie aruncată.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic din folie laminată confecționat din PET/aluminiu/polietilenă de joasă densitate.

Cutie cu 30 plicuri.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Preparare

- Preparați soluția orală de doxecitină și doxribtimină la temperatura camerei.
- Utilizați sticla de amestecare și capacul dozator („sistemul de dozare”) furnizate în kitul dispozitivului de administrare.
- Dizolvați numărul prescris de plicuri cu pulbere în apă la temperatura camerei.
  - Fiecare plic conține doxecitină 2 g și doxribtimină 2 g.
  - Utilizați 40 ml de apă per plic.
- Preparați o rezervă de soluție orală pentru o zi în fiecare dimineață sau, pentru un volum zilnic total mai mare de 640 ml în cazul pacienților cu o greutate > 85,0 kg, soluția trebuie preparată pentru fiecare doză individuală separat.
  - Turnați mai întâi cantitatea prescrisă de apă în sticla de amestecare. Apoi adăugați pulberea din plicuri.
  - Închideți sticla de amestecare cu capacul dozator și răsturnați-l de cel puțin 20 de ori pentru omogenizare.
- După preparare, soluția orală trebuie ingerată în decurs de 16 ore.
- Înainte de fiecare administrare, răsturnați încet sticla de amestecare de cel puțin 3 ori.
- Aruncați orice rest de soluție rămasă după administrarea celei de-a treia doze din ziua respectivă.

### Sonde nazogastrice/de gastrostomie

Soluția orală reconstituită de KYGEVVI este compatibilă cu sondele nazogastrice/de gastrostomie cel mai frecvent disponibile (din poliuretan, clorură de polivinil, silicon) cu mărimi începând de la 4 French, cu o lungime maximă de 125 cm. Pentru a clăti sonda, este suficientă o singură etapă de clătire cu un volum de apă echivalent cu volumul de amorsare a sondei. Urmați instrucțiunile specifice sondei nazogastrice/de gastrostomie pentru administrarea medicamentului.

Soluția reconstituită este opalescentă și incoloră, și poate avea unele reziduuri de pulbere la baza sticlei sau în partea de sus.

A se vedea instrucțiunile de utilizare furnizate la finalul prospectului.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/2013/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

ZZ/LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA  
UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA  
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL  
AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

O versiune actualizată a PMR se va depune la {termenul stabilit de CHMP}.

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descriere</b>	<b>Data de finalizare</b>
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): TK0109: descrierea siguranței și a rezultatelor clinice ale tratamentului cu doxecitină și doxribtamină la pacienții cu deficit de timidin kinază 2 (TK2d) cu debut al simptomelor la vârsta de 12 ani sau mai devreme.	Anual (cu reevaluare anuală)
Pentru a asigura o monitorizare adecvată a siguranței și eficacității Kygeggi în tratamentul pacienților cu deficit de timidin kinază 2 (TK2d), DAPP va furniza actualizări anuale incluzând orice informații noi referitoare la siguranța și eficacitatea Kygeggi.	Anual (cu reevaluare anuală)

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KYGEVVI 2 g/2 g, pulbere pentru soluție orală  
doxecitină/doxribtimină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic conține doxecitină 2 g și doxribtimină 2 g.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție orală  
30 plicuri

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare orală după reconstituire.

Apăsați și ridicați pentru a deschide.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
Soluție orală reconstituită: A se utiliza în decurs de 16 ore.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Soluție orală reconstituită: A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. Se poate păstra în frigider. A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2013/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

kygevv 2 g/2 g

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

KYGEVVI 2 g/2 g, pulbere pentru soluție orală  
doxecitină/doxribtimină  
Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### KYGEVVI 2 g/2 g, pulbere pentru soluție orală doxecitină/doxribtimină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este KYGEVVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați KYGEVVI
3. Cum să luați KYGEVVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KYGEVVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este KYGEVVI și pentru ce se utilizează**

KYGEVVI conține substanțele active doxecitină și doxribtimină. KYGEVVI este cunoscut drept terapie cu nucleozide.

KYGEVVI se utilizează la copii, adolescenți și adulți la care simptomele bolii au debutat la vârsta de 12 ani sau mai devreme, pentru a trata deficitului de timidin kinază 2 (TK2d), o formă rară de boală ereditară de depleție și deleție a ADN-ului mitocondrial.

Mitocondriile sunt componente din celulă care produc energie și au propriul lor material genetic numit ADN mitocondrial. TK2d este cauzată de mutațiile (modificările) la nivelul unei gene numite TK2 care asigură instrucțiuni de producere a unei proteine cunoscute sub denumirea de timidin kinază 2. Această proteină ajută mitocondriile să funcționeze corect. Mutațiile genei TK2 au ca rezultat producția unei proteine cu defect. Prin urmare, mitocondriile nu pot face un număr suficient de copii după ADN-ul propriu, ceea ce duce la o pierdere treptată a energiei la pacienții cu TK2d. TK2d afectează în principal mușchii, cauzând slăbiciune, în special la nivelul mușchilor folosiți pentru mișcare, respirație și înghițire.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați KYGEVVI**

##### **Nu luați KYGEVVI**

- dacă sunteți alergic(ă) la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați KYGEVVI, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- Aveți sau ați avut probleme cu ficatul deoarece se pot produce creșteri ale valorilor la testele funcției ficatului în timpul tratamentului cu KYGEVVI. Medicul vă va examina ficatul atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu KYGEVVI.
- Aveți diaree, deoarece poate fi necesar ca medicul să vă ajusteze doza.

### **KYGEVVI împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente capabile să distrugă celulele, cum sunt celulele canceroase, și medicamente antivirale (de exemplu, cedazuridină, cisplatină, tipiracil, brivudină, stavudină, ribavirină, fludarabină)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Efectele KYGEVVI în sarcină nu sunt cunoscute, prin urmare nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, numai dacă medicul dumneavoastră vă recomandă în mod special.

Dacă intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Motivul este faptul că nu se cunoaște dacă medicamentul este transferat în laptele uman, deși nu se anticipează efecte asupra bebelușului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **3. Cum să luați KYGEVVI**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a bolilor mitocondriale.

### **Dozarea KYGEVVI**

- Doza de KYGEVVI depinde de greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va indica numărul de plicuri și volumul de apă pe care să le utilizați pentru prepararea rezervei dumneavoastră zilnice.
- Doza inițială zilnică recomandată este de 130 mg de doxecitină și 130 mg de doxribtimină pentru fiecare kg de greutate corporală pe zi.
- Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza în funcție de cât de bine o tolerați.
- Medicul dumneavoastră poate modifica numărul de plicuri pentru a obține doza recomandată în funcție de modificările greutății dumneavoastră corporale.
- Luați întotdeauna acest medicament în timpul mesei.

### **Prepararea KYGEVVI**

- Utilizați sistemul de dozare recomandat (sticla de amestecare și capacul dozator) pentru a prepara soluția orală reconstituită.

- KYGEVVI trebuie preparat numai cu apă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
- Nu amestecați pulberea de KYGEVVI cu alte medicamente, lichide, pulberi sau alimente.
- Trebuie să citiți cu atenție și să urmați „**Instrucțiunile de utilizare (IdU)**” atașate privind modul de preparare și administrare a KYGEVVI.

### **Cum să luați KYGEVVI**

- Pe cale orală (băut pe gură) de 3 ori pe zi în doze împărțite în mod egal, la intervale de aproximativ 6 ore  $\pm$  2 ore.
- Trebuie să luați KYGEVVI în timpul mesei.
- Dacă este omisă o doză sau nu știți sigur dacă ați luat tot medicamentul, nu luați o altă doză. Așteptați până la următoarea doză programată.
- Dacă este necesar, acest medicament se poate utiliza printr-o sondă nazogastrică/de gastrostomie împreună cu sau după o masă (vezi pct. „Utilizarea unei sonde nazogastrice/de gastrostomie”).

### **Utilizarea unui tub nazogastric/de gastrostomie**

- Soluția orală de KYGEVVI este compatibilă cu tuburile nazogastrice/de gastrostomie care sunt cel mai frecvent disponibile (din poliuretan, clorură de polivinil, silicon) cu mărimi începând de la 4 French și mai mari, și cu o lungime maximă de 125 cm.
- Asigurați-vă că KYGEVVI se utilizează în timpul mesei sau după o masă.
- Dacă luați dumneavoastră sau utilizați la pacient KYGEVVI printr-un tub nazogastric/de gastrostomie, aveți grijă să urmați instrucțiunile fabricantului. Pentru mai multe informații, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Dacă luați mai mult KYGEVVI decât trebuie**

Dacă suspectați că ați luat din greșeală o doză mai mare de KYGEVVI decât cea prescrisă, vă rugăm să vă adresați cât mai repede medicului dumneavoastră pentru recomandări.

### **Dacă uitați să luați KYGEVVI**

Dacă ați omis o doză, trebuie să luați doza imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă au rămas mai puțin de 2 ore până la următoarea doză planificată, treceți peste doza uitată și luați următoarea doză la ora stabilită. Nu trebuie să luați o doză dublă sau o doză suplimentară pentru a compensa o doză uitată.

### **Dacă încetați să luați KYGEVVI**

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu acest medicament poate cauza revenirea simptomelor dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să opriți KYGEVVI. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și riscuri. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate monitoriza îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Diaree
- Vărsături (stare de rău)
- Durere de burtă (abdominale)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De

asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează KYGEVVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.  
Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe plic și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.  
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### Soluția reconstituită

După reconstituire, soluția trebuie utilizată în decurs de 16 ore.  
A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. Se poate păstra în frigider (între 2 °C și 8 °C). A nu se congela.

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține KYGEVVI

- Substanțele active sunt doxecitina și doxribtimina. Un plic conține doxecitină 2 g și doxribtimină 2 g.
- Celelalte componente sunt: dioxid de siliciu anhidru coloidal (E551), stearat de magneziu (E470b).

### Cum arată KYGEVVI și conținutul ambalajului

KYGEVVI este o pulbere albă până la aproape albă pentru soluție orală, furnizată într-un plic. Fiecare cutie conține 30 plicuri.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: + 370 5 246 16 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: + 372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

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

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 056300

**Latvija**

Medfiles SIA  
Tel: + 371 67 370 250

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

UCB Pharma România 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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

## Instrucțiuni de utilizare

### Cuprins

- **Instrucțiuni de utilizare**
  - Informații importante
- **Înainte de a începe**
  - Materialele necesare pentru prepararea și administrarea sau utilizarea KYGEVVI
- **Informații importante**
  - Ce trebuie să știți înainte să preparați și să luați sau să dați KYGEVVI
- **Prepararea rezervei de KYGEVVI pentru o zi**
  - Pregătiți materialele
  - Măsurați apa și adăugați plicurile cu pulbere
  - Amestecați și inspectați medicamentul
- **Metode de dozare**
  - Cum să vă măsurați doza individuală
- **Doze individuale egale cu sau mai mari de 50 ml**
  - Măsurați și luați sau dați doza individuală
- **Doze individuale mai mici de 50 ml**
  - Măsurați și luați sau dați doza individuală
- **Între dozele individuale**
  - Curățați după prima și cea de-a doua doză individuală
- **Curățare la sfârșitul zilei**
  - Turnați și curățați după cea de-a treia doză individuală
- **Întreținerea cupei de dozare**
  - Înlocuirea garniturii dacă este pierdută sau deteriorată
- **Informații de contact**
  - Contactați-vă medicul sau farmacistul

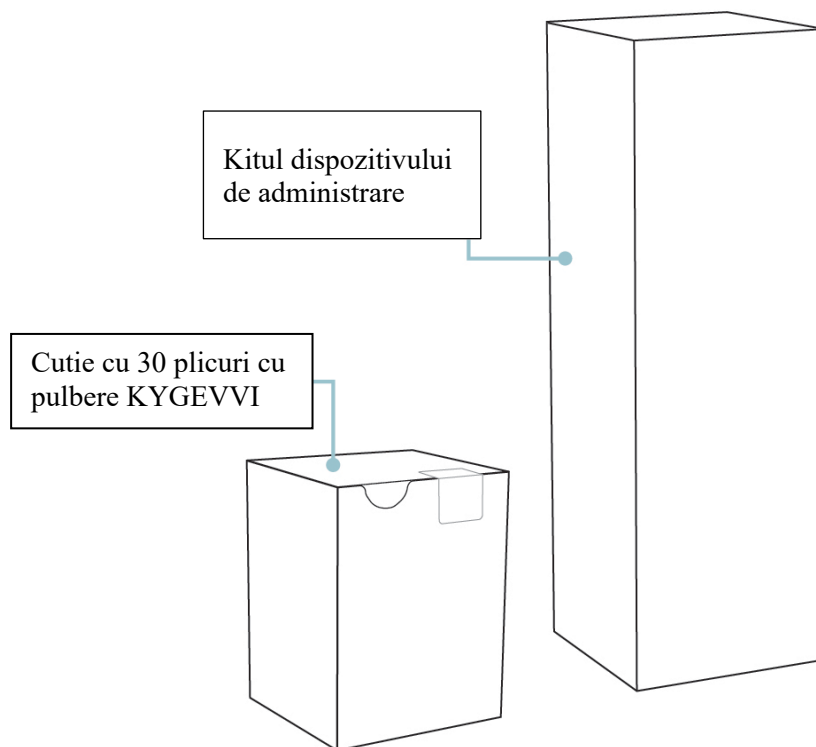
## Instrucțiuni de utilizare

### Informații importante

**Prezentele instrucțiuni de utilizare conțin informații privind modul în care să preparați și să luați „sau să dați” o rezervă de KYGEVVI pentru o zi.**

Citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a lua sau utiliza KYGEVVI și de fiecare dată când primiți o rețetă nouă. Ar putea exista informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc discuția cu medicul despre afecțiunea medicală sau tratamentul dumneavoastră.

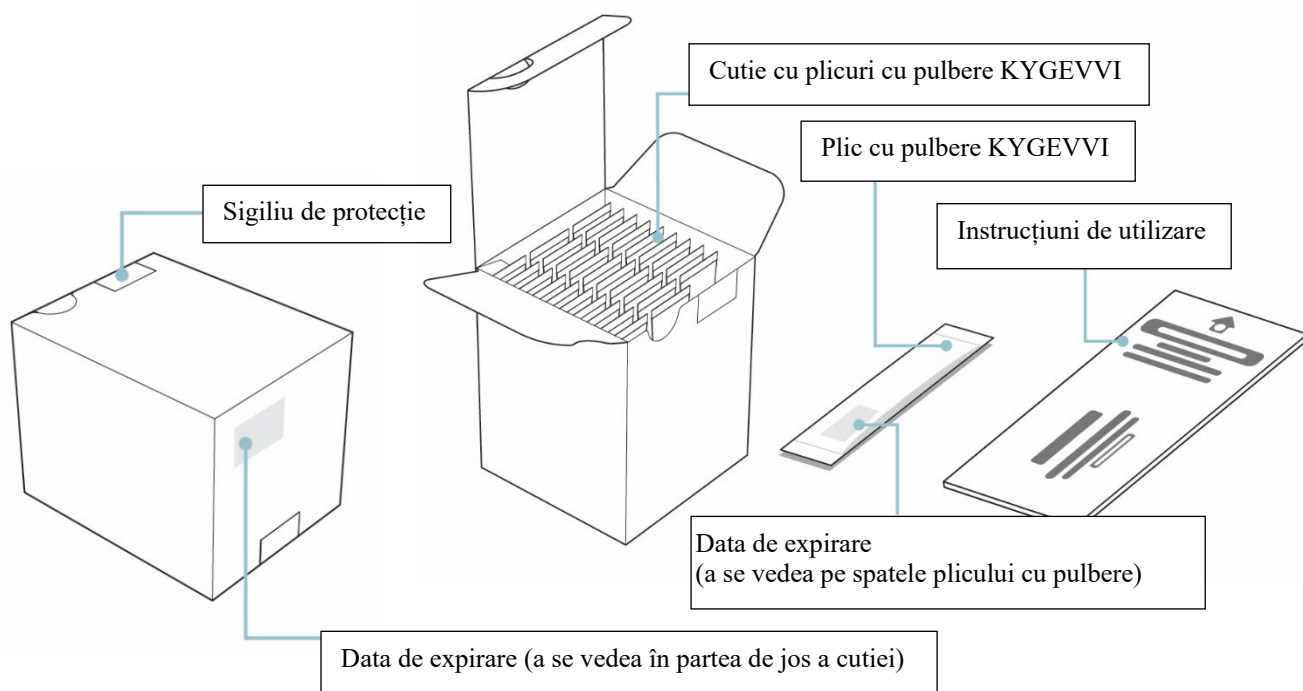
Atunci când vi se prescrie KYGEVVI pentru prima dată, veți primi cutia (cutiile) cu 30 de plicuri cu pulbere KYGEVVI și kitul dispozitivului de administrare (vezi **Figura A**).



**Figura A**

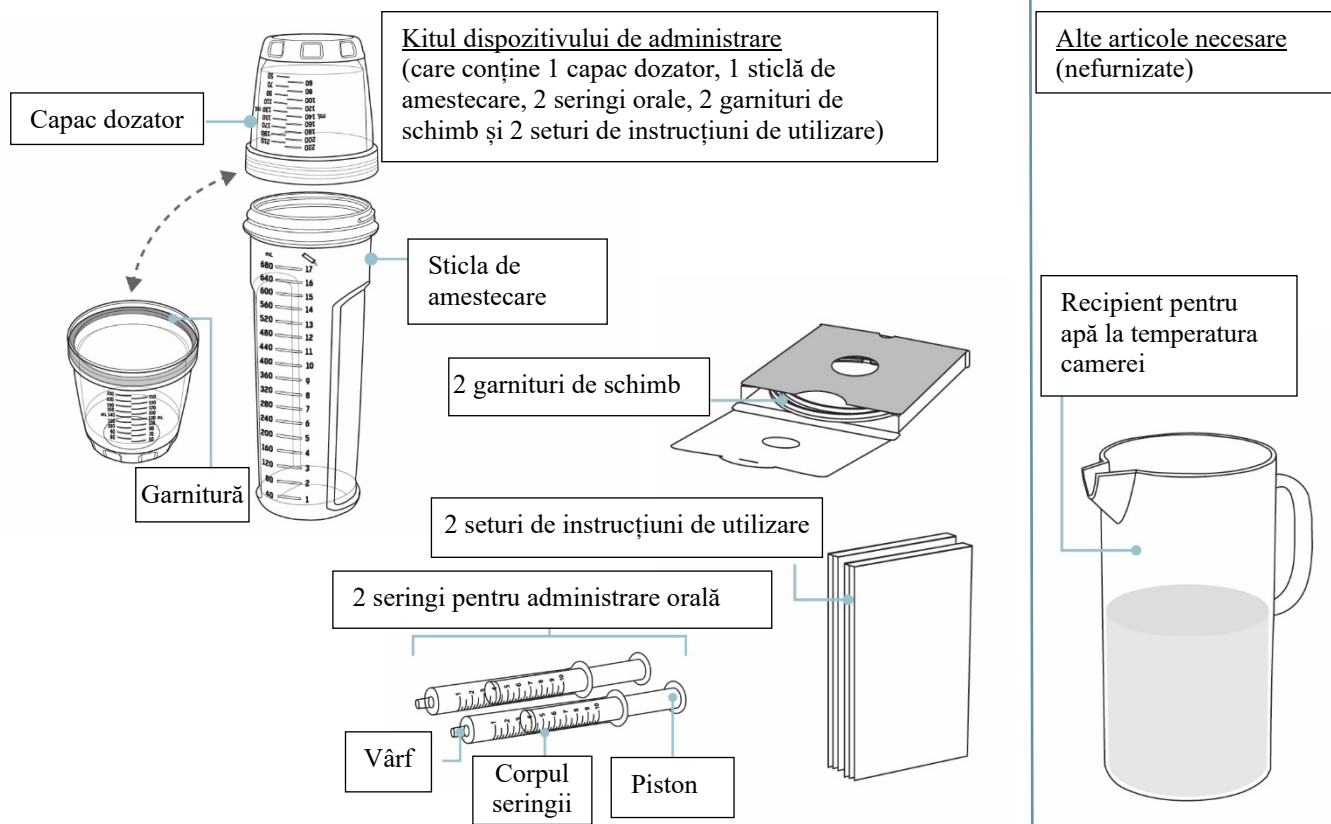
## Înainte de a începe

### Materiale pentru prepararea și administrarea sau utilizarea KYGEVVI Cutie cu 30 de plicuri cu pulbere KYGEVVI



## Înainte de a începe

### Materiale pentru prepararea și administrarea sau utilizarea KYGEVVI



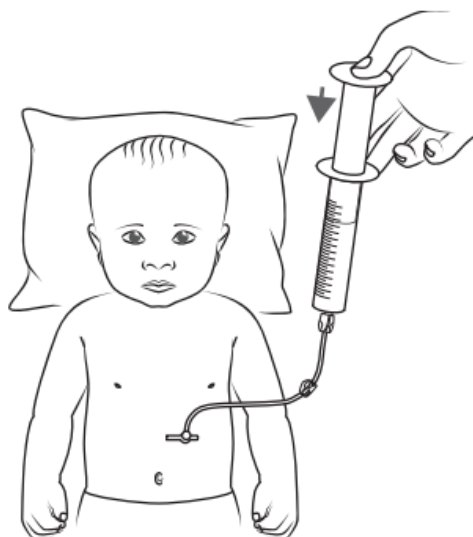
## Informații importante

### Ce trebuie să știți înainte să preparați și să luați sau să dați KYGEVVI

- Veți prepara **o rezervă pentru o zi** de soluție orală KYGEVVI care se va administra în **3 doze egale** pe toată durata zilei (la intervale de aproximativ **6 ore**).
- Dacă dumneavoastră sau pacientul pe care îl îngrijiți aveți/are o greutate mai mare 85,0 kg, medicul vă poate spune că va trebui să preparați cele 3 doze zilnice separat. Este important să discutați cu medicul dumneavoastră despre pașii de preparare detaliați în acest caz.
- KYGEVVI trebuie preparat și administrat numai de adulți.
- Utilizați doar capacul dozator, sticla de amestecare și seringile pentru administrare orală furnizate împreună cu kitul dispozitivului de administrare.
- Fiecare kit cu dispozitiv de administrare include două seringi pentru administrare orală. Păstrați cea de-a doua seringă pentru administrare orală ca rezervă.
- Clătiți și uscați sticla de amestecare și capacul dozator înainte de prima utilizare. **Nu** utilizați capacul dozator, sticla de amestecare sau seringă pentru administrare orală dacă par murdare sau deteriorate.
- Fiecare kit cu dispozitiv de administrare poate fi utilizat timp de 6 luni. Contactați medicul dumneavoastră dacă aveți nevoie de un kit de schimb.
- Contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul pentru un kit de schimb dacă sticla de amestecare, capacul dozator sau seringă pentru administrare orală prezintă urme de deteriorare sau dacă marcajele lipsesc sau nu mai sunt vizibile.
- **Nu** utilizați plicurile cu pulbere dacă sigiliul de securitate de pe cutie este rupt.
- Amestecați pulberea KYGEVVI doar cu apă la temperatura camerei. **Nu** amestecați pulberea KYGEVVI cu apă fierbinte sau rece, lapte praf sau orice alte lichide sau alimente. Este posibil să aveți rămasă soluție orală de KYGEVVI după administrarea celor 3 doze individuale. Aruncați (eliminați) orice soluție orală rămasă de KYGEVVI la sfârșitul fiecărei zile.
- Dacă pulberea se varsă dintr-un plic înainte de utilizare, **nu** folosiți plicul respectiv. Aruncați-l și folosiți un nou plic cu pulbere KYGEVVI.

Soluția orală de KYGEVVI este compatibilă cu majoritatea tuburilor nazogastrice/de gastrostomie.

Urmați pașii din această broșură de instrucțiuni pentru prepararea rezervei de KYGEVVI pentru o zi și apoi urmați instrucțiunile aferente tubuluinazogastric/de gastrostomie pentru administrarea KYGEVVI utilizând un tub nazogastric/de gastrostomie.



## Prepararea rezervei de KYGEVVI pentru o zi

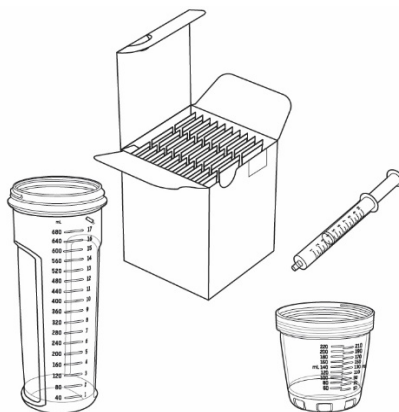
### Pregătiți materialele

#### Pasul 1

- a) Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.
- b) Amplasați sticla de amestecare, capacul dozator și seringă pentru administrare orală (dacă aveți nevoie de una pentru a vă măsura doza individuală) pe o suprafață de lucru plană, curată și bine iluminată. În cazul în care capacul dozator este atașat la sticla de amestecare, deșurubați-l de pe sticla de amestecare și puneți-l deoparte (a se vedea **Figura B**).
- c) Când deschideți cutia de KYGEVVI pentru prima dată, rupeți sigiliul de protecție.
- d) Scoateți din cutie numărul prescris de plicuri cu pulbere KYGEVVI necesare pentru rezerva de KYGEVVI pentru o zi. Rezerva dumneavoastră de KYGEVVI pentru o zi va fi împărțită în 3 doze individuale.
- e) **Nu** deschideți plicurile cu pulbere KYGEVVI înainte de Pasul 2.

**Notă:** Sticla de amestecare prezintă marcaje pe partea din față a sticlei în gradații de 40 ml, fiecare fiind egală cu un plic de medicament.

Capacul dozator are marcaje pe partea din față și din spate în gradații de 10 ml, decalate pentru a asigura trepte de măsurare de 5 ml.



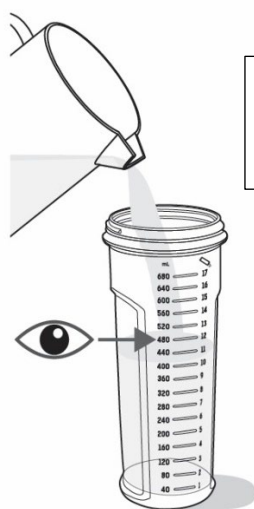
**Figura B**

## Prepararea rezervei de KYGEVVI pentru o zi

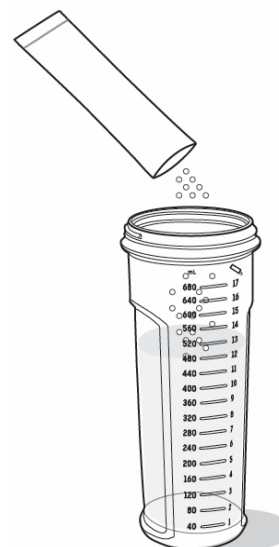
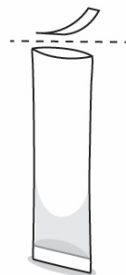
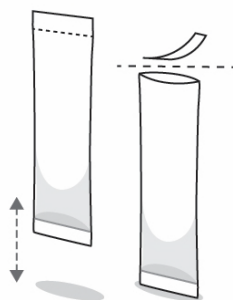
### Măsurați apa și adăugați plicurile cu pulbere

#### Pasul 2

- Pe o suprafață plană, turnați cantitatea prescrisă de apă la temperatura camerei în sticla de amestecare (a se vedea **Figura C**).
  - Nu** turnați apă în capacul dozator.
  - Important: Nu** adăugați plicurile în sticla de amestecare înainte de acest pas.
- Verificați pentru a vă asigura că sticla de amestecare este umplută cu apă până la marcajul care corespunde cantității prescrise de medicul dumneavoastră. De asemenea, marcajul trebuie să corespundă numărului de plicuri necesare pentru rezerva dumneavoastră de o zi (a se vedea **Figura C**).
- Verificați dacă ați numărat corect plicurile cu pulbere KYGEVVI pentru rezerva dumneavoastră de o zi, așa cum este indicat în prescripția medicală.
- Loviți ușor plicul cu pulbere pe o suprafață dură pentru ca pulberea să se lase în partea de jos a plicului, la distanță de linia punctată (a se vedea **Figura D**).
- Îndoțiți și rupeți sau tăiați cu grijă de-a lungul liniei punctate (a se vedea **Figura E**). Dacă vărsați pulberea, **nu** o folosiți. Aruncați plicul cu pulbere și folosiți un nou plic.
- Goliți întregul conținut al plicului cu pulbere în sticla de amestecare ce conține apă. Aveți grijă să nu scăpați plicul cu pulbere în sticla de amestecare (a se vedea **Figura F**).
- Turnați doar 1 singur plic cu pulbere în sticla de amestecare odată. Repetați **Pașii 2d - 2f** pentru fiecare plic cu pulbere până când ați turnat cantitatea prescrisă de plicuri cu pulbere pentru rezerva de o zi.



Verificați nivelul de apă din sticla de amestecare.



**Figura C**

**Figura D**

**Figura E**

**Figura F**

## Prepararea rezervei de KYGEVVI pentru o zi

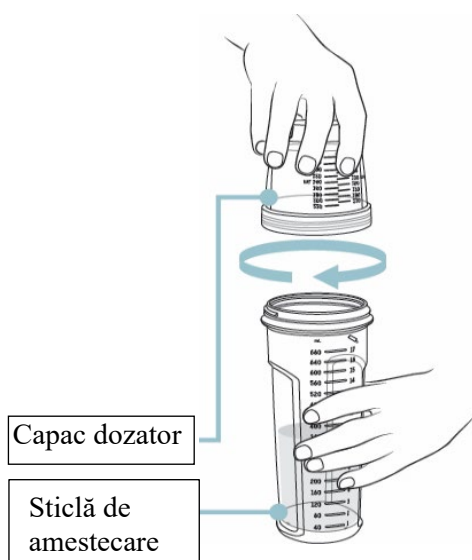
### Amestecați și inspectați medicamentul

#### Pasul 3

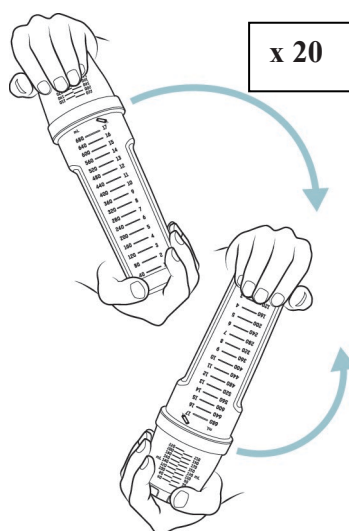
- Înșurubați strâns capacul dozator pe sticla de amestecare (a se vedea **Figura G**).
- Puneți o mână la capătul sticlei de amestecare și cealaltă mână la capătul capacului dozator. Răsturnați lent sticla. **Repețiți de cel puțin 20 de ori** (a se vedea **Figura H**).
- Verificați soluția. Dacă vedeți cocoloașe, continuați să răsturnați până când acestea dispar (a se vedea **Figura I**).
- Soluția va fi tulbure și va avea reziduuri de pulbere în partea de jos sau de sus; acest lucru este normal.

Ați preparat acum rezerva de soluție orală de KYGEVVI pentru o zi cu **3 doze individuale** sau doza individuală dacă medicul v-a spus să vă preparați dozele individuale separat. Luați soluția orală de KYGEVVI cu o gustare sau în timpul mesei.

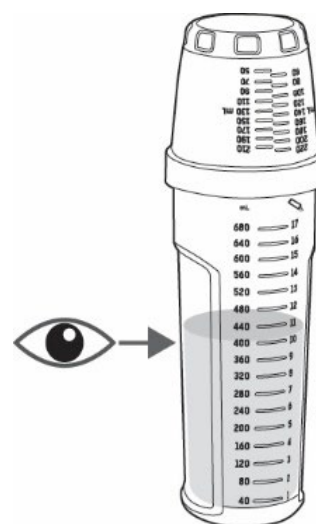
**Figura G**



**Figura H**





**Figura I**



## Metode de dozare

### Cum să vă măsurați doza individuală

Există 2 metode diferite de a administra soluția orală de KYGEVVI în funcție de doza dumneavoastră individuală. Utilizați tabelul de mai jos pentru a identifica ce pași trebuie să urmați:

Doze egale cu sau mai mari de 50 ml	Doze mai mici de 50 ml (se utilizează doar capacul dozator pentru prepararea dozei)
<p data-bbox="304 526 512 560"><b>Exemplu 100 ml</b></p>  <p data-bbox="316 831 501 864"><b>Urmați Pasul 4</b></p>	<p data-bbox="767 526 959 560"><b>Exemplu 14 ml</b></p>  <p data-bbox="772 831 957 864"><b>Urmați Pasul 5</b></p>

## Doze individuale egale cu sau mai mari de 50 ml

### Măsurați și luați sau dați doza individuală

Va trebui să utilizați capacul dozator pentru a măsura și a administra doza individuală.

#### Pasul 4. Doze individuale egale cu sau mai mari de 50 ml

- Verificați dacă capacul dozator este închis etanș pe sticla de amestecare și amestecați soluția orală deja preparată răsturnând încet sticla cu susul în jos și înapoi de cel puțin 3 ori.
- Deșurubați capacul dozator de pe sticla de amestecare și așezați-l pe o suprafață plană.
- Turnați soluția orală de KYGEVVI din sticla de amestecare în capacul dozator până când atinge marcajul pentru doza dumneavoastră individuală prescrisă (a se vedea **Figura J**). **Notă:** Doza dumneavoastră ar putea fi diferită de cea indicată în Figura J.
- Beți sau administrați întreaga soluție orală din capacul dozator (a se vedea **Figura K**).
- Când este momentul pentru cea de-a **doua sau a treia doză individuală**, repetați **Pașii 4a - 4d** pentru fiecare doză individuală.
- După **prima sau a doua doză individuală**, mergeți la **Pasul 6** pentru instrucțiuni privind modul de curățare a materialelor și de păstrare a soluției orale de KYGEVVI. După **cea de-a treia doză individuală**, mergeți la **Pasul 7** pentru instrucțiuni privind modul de curățare a materialelor și de eliminare a soluției orale de KYGEVVI.



**Figura J**



**Figura K**

## Doze individuale mai mici de 50 ml

### Măsurați și administrați doza individuală

#### Pasul 5 – Doze individuale mai mici de 50 ml

Va trebui să utilizați capacul dozator și seringă pentru administrare orală pentru a măsura și lua sau da doza individuală.

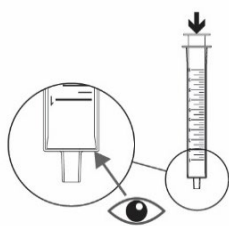
- a) Omogenizați soluția orală deja preparată răsturnând încet sticla de amestecare de cel puțin 3 ori.
- b) Deșurubați capacul dozator de pe sticla de amestecare și așezați-l pe o suprafață plană.
- c) Turnați puțin mai mult decât cantitatea de soluție orală necesară pentru doza individuală prescrisă în capacul dozator (a se vedea **Figura L**).
- d) Apăsăți pistonul seringii pentru administrare orală până la capăt pentru a vă asigura că nu se află aer în seringă atunci când măsurați doza (a se vedea **Figura M**).

**Dacă administrați soluția orală copiilor mici, aceștia trebuie să stea așezați și imobilizați pentru a evita riscul ca soluția orală să ajungă pe altă cale sau riscul ca ei să se înece.**

- e) Amplasați vârful seringii pentru administrare orală în capacul dozator cu soluție orală. Umpleți seringă pentru administrare orală trăgând de piston înapoi până când atinge marcajul de pe seringă pentru administrare orală care corespunde dozei dumneavoastră individuale prescrise (a se vedea **Figura N**). Poate fi necesară repetarea **Pasului 5e** în funcție de doza dumneavoastră individuală.



**Figura L**

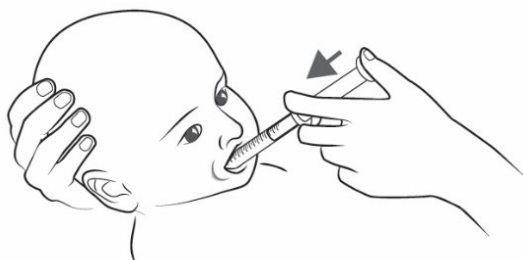


**Figura M**



**Figura N**

- f) Amplasați vârful seringii pentru administrare orală în gura copilului și îndreptați vârful spre interiorul unuia dintre obraji (a se vedea **Figura O**).
- g) Apăsăți lent pistonul până la capăt până când seringă pentru administrare orală se golește (a se vedea **Figura O**).



**Figura O**

- h) Dacă doza prescrisă este mai mare de 10 ml, repetați **Pașii 5d - 5g** până când luați sau dați doza individuală completă.
- i) Turnați înapoi orice soluție orală rămasă din capacul dozator în sticla de amestecare.
- j) Când este momentul pentru cea de-a **doua sau a treia doză individuală**, repetați **Pașii 5a - 5i** pentru fiecare doză individuală.
- k) După **prima sau a doua doză individuală**, mergeți la **Pasul 6** pentru instrucțiuni privind modul de curățare a materialelor și de păstrare a KYGEVVI. După **cea de-a treia doză individuală**, mergeți la **Pasul 7** pentru instrucțiuni privind modul de curățare a materialelor și de eliminare a KYGEVVI.

## Între dozele individuale Curățați după prima și cea de-a doua doză individuală

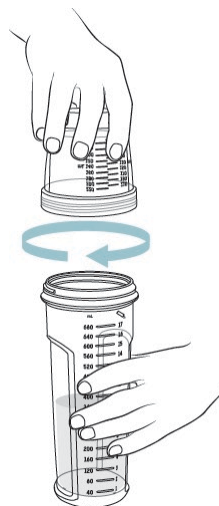
### Pasul 6.

#### După ce terminați prima sau cea de-a doua doză individuală:

- Clătiți capacul dozator cu apă rece după fiecare utilizare (a se vedea **Figura P**).
- Uscăți capacul dozator cu un prosop curat și uscat.
- După uscarea capacului dozator, înșurubați-l strâns pe sticla de amestecare (a se vedea **Figura Q**) și depozitați la temperatura camerei sau la frigider până când este momentul următoarei doze individuale.
  - Dacă ați utilizat seringă pentru administrare orală, spălați-o cu apă rece:
    - Clătiți seringă pentru administrare orală cu apă rece umplând-o cu apă și împingând-o în afară (a se vedea **Figura R**). Apoi scoateți pistonul din corpul seringii și clătiți pistonul și corpul seringii (a se vedea **Figura R**) sub un jet de apă de la robinet până când seringă este curată.
    - Lăsați corpul și pistonul seringii pentru administrare orală să se usuce în aer liber. După ce corpul și pistonul seringii pentru administrare orală s-au uscat, introduceți pistonul înapoi în corpul seringii.
  - Nu spălați capacul dozator sau seringă pentru administrare orală în mașina de spălat vase.



**Figura P**



**Figura Q**



**Figura R**

## Curățare la sfârșitul zilei

### Turnați și curățați după cea de-a treia doză individuală

#### Pasul 7

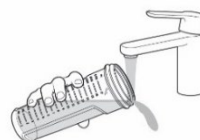
**După ce luați sau dați cea de-a treia doză individuală, aruncați orice soluție orală rămasă de KYGEVVI în chiuvetă.**

Nu păstrați soluție orală de KYGEVVI pentru o altă zi.

- Îndepărtați garnitura din capacul dozator pentru a-l curăța minuțios (a se vedea **Figura S**).
- Curățați manual sticla de amestecare, capacul dozator și garnitura cu apă caldă și săpun. Utilizați o perie pentru a îndepărta eventualele reziduuri rămase în sticla de amestecare sau capacul dozator (a se vedea **Figura T**).
- Uscați sticla de amestecare, capacul dozator și garnitura cu un prosop curat. Introduceți garnitura uscată înapoi în capacul dozator, cu **partea subțire a garniturii** orientată spre canelură.
- Dacă ați utilizat seringă pentru administrare orală, spălați-o cu apă rece:
  - Clătiți seringă pentru administrare orală cu apă rece umplând-o cu apă și împingând-o în afară (a se vedea **Figura U**). Apoi scoateți pistonul din corpul seringii și clătiți pistonul și corpul seringii sub un jet de apă de la robinet până când seringă este curată (a se vedea **Figura U**).
  - Lăsați corpul și pistonul seringii pentru administrare orală să se usuce în aer liber. După ce corpul și pistonul seringii pentru administrare orală s-au uscat, introduceți pistonul înapoi în corpul seringii.
- **Nu** spălați sticla de amestecare, capacul dozator, garnitura sau seringă pentru administrare orală în mașina de spălat vase.
- Depozitați toate materialele într-o zonă curată și uscată, inaccesibilă copiilor, pentru a le utiliza în ziua următoare.



**Figura S**



**Figura T**



**Figura U**

## Întreținerea capacului dozator

### Înlocuirea garniturii dacă este pierdută sau deteriorată

#### Schimbarea garniturii capacului dozator

Dacă pierdeți garnitura capacului dozator sau observați scurgeri atunci când sticla de amestecare și capacul dozator sunt închise etanș, schimbați garnitura folosind una din cele două garnituri de schimb furnizate în kitul dispozitivului de administrare. Urmați acești pași pentru a înlocui garnitura:

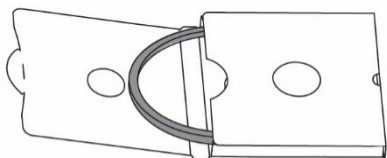
- Îndepărtați garnitura din capacul dozator (a se vedea **Figura V**). Omiteți acest pas dacă ați pierdut garnitura.
- Spălați canelura capacului dozator cu apă caldă (a se vedea **Figura W**).
- Luați o nouă garnitură din cutia cu garnituri de schimb (a se vedea **Figura X**).
- Introduceți garnitura în canelura capacului dozator cu **partea subțire a garniturii** orientată spre canelură (a se vedea **Figura Y**).



**Figura V**



**Figura W**



**Figura X**



**Figura Y**

Contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă aveți orice întrebări despre aceste instrucțiuni de utilizare.

#### **ANEXA IV**

### **CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

## **Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:**

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.