

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KYGEVVI 2 g/2 g prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 2 g doxecitinu a 2 g doxribtiminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KYGEVVI je indikován k léčbě pediatrických a dospělých pacientů s geneticky potvrzeným deficitem thymidinkinázy 2 (*thymidine kinase 2 deficiency*, TK2d), s nástupem příznaků ve věku 12 let nebo dříve.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek KYGEVVI je určen k použití podle pokynů a pod dohledem specializovaných zdravotnických pracovníků, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s mitochondriálními onemocněními.

Dávkování

Dávkování přípravku KYGEVVI je založeno na tělesné hmotnosti pacienta; opětovné posouzení tělesné hmotnosti má být provedeno předepisujícím lékařem.

Přípravek KYGEVVI se titruje a dává na základě individuální snášenlivosti pacienta, až do maximální doporučené udržovací dávky 400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu.

Přípravek KYGEVVI má být podáván každý den ve 3 stejných dávkách s jídlem.

Tabulka 1: Doporučené dávkovací schéma přípravku KYGEVVI¹:

Počáteční dávka	130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu
Den 14, střední dávka	260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu
Den 28, udržovací dávka	400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu

¹U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje pomalejší titrace (alespoň 4 týdny mezi jednotlivými zvýšeními dávky).

Tabulky 2, 3, 4 a 5 uvádějí příslušný počet sáčků s práškem přípravku KYGEVVI a požadovaný objem ředění podle tělesné hmotnosti pro doporučené úrovně dávkování.

Opožděná nebo vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, má být užita co nejdříve. Jestliže však do další dávky zbývají méně než 2 hodiny, vynechaná dávka nemá být užita. Pacient má užít další dávku v obvyklém čase. K nahrazení vynechané dávky se nemá užít dvojnásobná ani dodatečná dávka.

Pokud je dávka vyzvracena nebo pokud si pacient není jistý, zda užil veškerý přípravek, nemá být užita jiná dávka. Je třeba vyčkat do další naplánované dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Specifická farmakokinetická hodnocení u starších pacientů nebyla provedena. Na základě omezených údajů u pacientů ve věku od 65 let se u starších pacientů nedoporučuje žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

S použitím doxycitinu a doxribtiminu u pacientů s TK2d s poruchou funkce ledvin nejsou žádné zkušenosti. U pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 60 a ≤ 90 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou (eGFR ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin nelze uvést konkrétní doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2). Vzhledem k možnosti vysoké expozice u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) se doporučuje pomalejší titrace, a to s odstupem alespoň 4 týdnů mezi jednotlivými zvýšeními dávky, aby bylo možné posoudit snášenlivost dávky a snížit riziko možných bezpečnostních důsledků spojených s vysokou expozicí přípravku KYGEVVI.

Porucha funkce jater

Zkušenosti s použitím doxycitinu a doxribtiminu u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (kritéria *National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení úpravy dávky.

Způsob podání

Přípravek KYGEVVI je určen k perorálnímu podání.

Rekonstituovaný perorální roztok se užívá s jídlem 3krát denně ve stejně rozdělených dávkách s odstupem přibližně 6 hodin \pm 2 hodiny.

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka 130 mg/kg/den doxycitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci ^b	Objem vody (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

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka 130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci ^b	Objem vody (ml) ^a	
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

^aObjem vody pro rekonstituci prášku určeného k přípravě denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
^bČíslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
^cObjem jedné jednotlivé dávky, pokud se vynásobí třemi, se nemusí shodovat s uvedeným celkovým denním objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvýší.

Tabulka 3: Doporučená střední dávka (den 14) 260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci ^b	Objem vody (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	5,5
3,5–3,9			6,5
4,0–4,4			7,5
4,5–4,9			8
5,0–5,9			9,5
6,0–6,9			11
7,0–7,9			13
8,0–8,9	2	80	14
9,0–10,4			17
10,5–11,9			19
12,0–13,9			22
14,0–15,9			26
16,0–17,4	3	120	29
17,5–18,9			30
19,0–20,9			35
21,0–24,9			40
25,0–27,9	4	160	45
28,0–31,9			50
32,0–34,9			55 ^c
35,0–37,9	5	200	65
38,0–41,9			70 ^c
42,0–47,9	6	240	75
48,0–54,9	7	280	90
55,0–61,9	8	320	100
62,0–72,9	9	360	115
73,0–84,9	10	400	135 ^c

Tabulka 3: Doporučená střední dávka (den 14) 260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxoribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci ^b	Objem vody (ml) ^a	
85,0–92,9	11	440	155 ^c
93,0–109,9	13	520	175 ^c
110,0–120,0	15	600	200

^aObjem vody pro rekonstituci prášku určeného k přípravě denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
^bČíslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
^cObjem jedné jednotlivé dávky, pokud se vynásobí třemi, se nemusí shodovat s uvedeným celkovým denním objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvyšuje.

Tabulka 4: Doporučená udržovací dávka (den 28) 400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxoribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci ^b	Objem vody (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	9
3,5–3,9			10
4,0–4,9			12
5,0–5,9	2	80	15
6,0–6,9			17
7,0–7,9			20
8,0–8,9			22
9,0–10,4	3	120	26
10,5–11,9			30
12,0–13,9			35
14,0–15,9			40
16,0–17,4	4	160	45
17,5–18,9			50
19,0–20,9			55 ^c
21,0–24,9	5	200	60
25,0–27,9			70 ^c
28,0–31,9	6	240	80
32,0–34,9	7	280	90
35,0–37,9	8	320	100
38,0–41,9			110 ^c
42,0–47,9	9	360	120
48,0–54,9	10	400	140 ^c
55,0–61,9	12	480	160
62,0–72,9	13	520	180 ^c
73,0–85,0	15	600	210 ^c

^aObjem vody pro rekonstituci prášku určeného k přípravě denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
^bČíslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
^cObjem jedné jednotlivé dávky, pokud se vynásobí třemi, se nemusí shodovat s uvedeným celkovým denním objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvyšuje.

POZNÁMKA: Zkušenosti u pacientů s tělesnou hmotností > 85 kg jsou velmi omezené. V případě pacienta s tělesnou hmotností > 85,0 kg překročí celkový denní objem 640 ml a **jednotlivá dávka** perorálního roztoku má být **připravována třikrát denně**, namísto přípravy roztoku jednou denně. Pokud objem jednotlivé dávky překročí 225 ml, má být rozdělen na dvě samostatné dávky, které se užijí ihned po sobě. K přesnému odměření a podání každé části takto rozdělené dávky je nutné použít dávkovací odměrku z dávkovací sady.

Tabulka 5: Doporučená udržovací dávka (den 28) přípravku KYGEVVI – příprava perorálního roztoku a dávkování pro pacienty s tělesnou hmotností > 85,0 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Počet sáčků pro rekonstituci ^b	Objem vody (ml) ^a	Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
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

^aObjem vody pro rekonstituci prášku určeného k přípravě rekonstituovaného perorálního roztoku.
^bČíslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu rekonstituovaného perorálního roztoku.
^cObjem jedné jednotlivé dávky se nemusí shodovat s uvedeným celkovým objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvýší.

Pokud pacient není schopen polykat, předepsanou dávku přípravku KYGEVVI lze podat pomocí výživové sondy. Při podávání přípravku dodržujte pokyny k použití výživové sondy.

- Perorální roztok připravte pomocí doporučené dávkovací sady.
- Předepsaný počet sáčků s práškem rozpustíte ve vodě o pokojové teplotě.
 - Použijte 40 ml vody na jeden sáček.
 - Nemíchejte s jinými léčivými přípravky, tekutinami, prášky ani potravinami.
- Každé ráno si připravte denní dávku perorálního roztoku anebo u pacientů s tělesnou hmotností > 85,0 kg, u nichž celkový denní objem přesahuje 640 ml, připravujte roztok pro každou jednotlivou dávku zvlášť.
 - Nejprve nalijte předepsané množství vody do míchací láhve. Poté přidejte prášek ze sáčků.
 - Míchací láhev uzavřete dávkovací odměrkou a převratte ji dnem vzhůru a zpět alespoň 20krát, aby se roztok promíchal.
 - Po podání uchovávejte míchací láhev při pokojové teplotě nebo v chladničce.
- Před každým podáním převratte míchací láhev pomalu dnem vzhůru a zpět alespoň 3krát.

Zbytek roztoku po podání třetí dávky dne má být zlikvidován.

Podrobné pokyny pro rekonstituci a podání tohoto léčivého přípravku, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako klinická manifestace TK2d byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů a dysfunkce/selhání jater. V klinických studiích se u pacientů s TK2d po léčbě přípravkem KYGEVVI vyskytlo zvýšení alaninaminotransferázy [ALT] a/nebo aspartátaminotransferázy [AST]. Před zahájením léčby mají být zkontrolovány hladiny aminotransferáz a během léčby přípravkem KYGEVVI mají být pravidelně sledovány změny jaterních funkcí v souladu s běžnou péčí o pacienta.

Průjem je příznak související s TK2d a také známý nežádoucí účinek přípravku KYGEVVI (viz bod 4.8). Léčba průjmu může probíhat v souladu s běžnou péčí o pacienta, včetně podání léků proti průjmu. V závislosti na závažnosti průjmu má být dávka přípravku KYGEVVI buď snížena, nebo jeho podávání dočasně přerušeno, dokud se průjem nezlepší nebo nevrátí k původnímu stavu, a poté má být podávání postupně znovu zahájeno (viz bod 4.2) na tolerovanou úroveň dávky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo* u dospělých ani pediatrických pacientů. Některé cytotoxické a antivirové léčivé přípravky (např. cedazuridin, cisplatina, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavirin, fludarabin) mohou interagovat s doxecitinem a doxribtíminem tím, že ovlivňují enzymy, které metabolizují doxecitin či doxribtímin, nebo nukleosidové transportéry. Tyto interakce nebyly

u pacientů s TK2d léčených doxycitinem a doxribtiminem pozorovány; jejich klinický význam není známý.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání doxycitinu a doxribtiminu těhotným ženám jsou omezené. Endogenní pyrimidinové nukleosidy jsou transportovány přes placentu placentárními nukleosidovými transportéry, aby pomohly pokrýt potřeby nukleosidů u plodu.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku KYGEVVI při plánování těhotenství a v průběhu těhotenství lze zvážit, pokud klinický přínos převáží nad rizikem.

Kojení

Není známo, zda se doxycitin a doxribtimin vylučují do lidského mateřského mléka, ale endogenní pyrimidinové nukleosidy a nukleotidy se v mateřském mléce vyskytují přirozeně. Při terapeutických dávkách přípravku KYGEVVI se neočekávají žádné účinky na kojené novorozence. Přípravek KYGEVVI lze užívat během kojení.

Fertilita

Účinek doxycitinu a doxribtiminu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. Studie fertility na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Doxycitin a doxribtimin nemají žádný nebo mají zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na souhrnných údajích z klinických studií (MT-1621-101 a TK0102) u 50 pacientů, kteří byli vystaveni přípravku KYGEVVI s mediánem trvání 78,2 měsíce (min. 4; max. 157), s mediánem udržovací dávky 387,2 mg/kg/den doxycitinu a 387,2 mg/kg/den doxribtiminu (min. 170; max. 400).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly průjem (86 %), zvracení (28 %), bolest břicha (včetně bolesti horní polovin břicha) (26 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (*adverse reactions*, ADR) z klinických studií jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a preferovaného termínu a frekvence, s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Nízká prevalence TK2d a malá velikost databáze bezpečnosti léčivého přípravku neumožňují detekci nežádoucích účinků, které jsou klasifikovány jako vzácné nebo velmi vzácné.

Tabulka 6: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Zvracení

Tabulka 6: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy jako průjem, zvracení a bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha) jsou velmi často hlášenými nežádoucími účinky při léčbě doxecitinem a doxribtiminem. V souhrnné populaci pro analýzu bezpečnosti 37 z 50 účastníků (74 %) zaznamenalo průjem brzy po zahájení léčby (< 3 měsíce). Většina případů průjmu byla mírné až střední závažnosti a obecně sama odezněla nebo se zlepšila po dočasném snížení dávky. Ze 133 případů průjmu 12 % (16/133) vyžadovalo snížení dávky s mediánem trvání 80 dnů (Q1; Q3 = 33,0; 201,5). Žádný z 50 účastníků neukončil léčbu kvůli gastrointestinálním poruchám, včetně průjmu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o příznacích spojených s předávkováním.

Dávky 130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu titrované až na udržovací dávku 400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu se střední dávkou 260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu byly v klinických studiích podávány každý den ve 3 stejných dávkách bez toxicity limitující dávku.

V případě předávkování se doporučuje pečlivé sledování pacientů z hlediska jakýchkoli známek a příznaků nežádoucích účinků a okamžité zahájení vhodné symptomatické léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX29

Mechanismus účinku

Primárním mechanismem účinku doxecitinu a doxribtiminu je inkorporace nukleosidů deoxycytidinu (dC) a deoxythymidinu (dT) do mitochondriální deoxyribonukleové kyseliny (DNA) kosterního svalstva s cílem obnovit počet kopií mitochondriální DNA a zlepšit funkci kosterního svalstva u pacientů s TK2d. Doxecitin a doxribtimin pravděpodobně využívají reziduální aktivitu TK2 a také cytosolické fosforylační dráhy, jako jsou thymidinkináza 1 a deoxycytidin kináza, k navýšení mitochondriálních DNA prekurzorů deoxycytidintrifosfátu a deoxythymidintrifosfátu v mitochondriích.

Farmakodynamické účinky

Nebyly provedeny žádné formální farmakodynamické studie s doxecitinem a doxribtiminem. Účinky doxecitinu a doxribtiminu na srdeční elektrofyziologii nebyly stanoveny v rámci formální klinické studie, protože doxecitin a doxribtimin jsou chemicky identické s ubikvitními endogenními nukleosidy.

Klinická účinnost

K hodnocení účinnosti a bezpečnosti doxecitinu a doxribtiminu u pacientů s geneticky potvrzeným TK2d byly sloučeny údaje ze dvou klinických studií (MT-1621-101 a TK0102).

MT-1621-101 byla retrospektivní studie založená na přezkoumání záznamů (*retrospective chart review study*), která shromáždila údaje o 38 léčených pediatrických a dospělých účastnících studie s TK2d, kteří byli léčeni pyrimidinovými nukleosidy/nukleotidy. TK0102 je otevřená jednoramenná klinická studie u účastníků s TK2d, kteří byli dříve léčeni pyrimidinovými nukleosidy/nukleotidy. Do studie TK0102 bylo zařazeno celkem 47 účastníků studie, z nichž 35 pocházelo ze studie MT-1621-101. Po zařazení do studie TK0102 zahájili účastníci léčbu doxecitinem a doxribtiminem (nebo na ni přešli).

Společně tvoří studie MT-1621-101 a TK0102 soubor 39 účastníků s nástupem příznaků TK2d ve věku ≤ 12 let. Celkem 26 účastníků (67 %) bylo mužského pohlaví; medián věku nástupu příznaků TK2d byl 1,89 roku (Q1; Q3 = 1,2; 2,7) a medián trvání léčby byl 91,4 měsíce (Q1; Q3 = 80,2; 117,8; všichni léčeni > 5 let).

Před léčbou a po léčbě byly porovnány vývojové motorické milníky, ventilační podpora a podpora výživy.

Motorické milníky

Ztráta a opětovné dosažení vývojových motorických milníků před léčbou a po léčbě pro léčenou podskupinu populace studií MT-1621-101 + TK0102 s nástupem příznaků TK2d ve věku ≤ 12 let je shrnuta v tabulce 7.

Tabulka 7: Ztracené a znovu dosažené vývojové motorické milníky, věk nástupu příznaků TK2d ≤ 12 let, vyhodnotitelná populace studií MT-1621-101 + TK0102

	ZTRACENÉ		ZNOVU DOSAŽENÉ	
	Před zahájením léčby ^(a)	Po zahájení léčby ^(b)	Před zahájením léčby ^(c)	Po zahájení léčby ^(d)
≥ 1 motorický milník	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Vývojový motorický milník				
Držet hlavu vzpřímeně, bez pomoci	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Sedět vzpřímeně, bez pomoci	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stát, s pomocí	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
bez pomoci	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Chodit, s pomocí	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
bez pomoci	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Chůze po schodech, s pomocí	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
bez pomoci	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Běhat	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) Pro souhrn před léčbou představuje jmenovatel počet účastníků, kteří poprvé dosáhli vývojového motorického milníku v období před zahájením léčby.

^(b) Pro souhrn po léčbě představuje jmenovatel počet účastníků, kteří poprvé dosáhli vývojového motorického milníku před zahájením léčby a tento milník před zahájením léčby neztratili, nebo dosáhli vývojového motorického milníku po zahájení léčby.

^(c) Jmenovatel představuje počet účastníků, kteří poprvé dosáhli vývojového motorického milníku a tento milník ztratili v období před zahájením léčby.

^(d) Jmenovatel představuje počet účastníků, kteří ztratili vývojový motorický milník před zahájením léčby a nedosáhli ho zpět před zahájením léčby, nebo ztratili vývojový motorický milník po zahájení léčby.

Ventilační podpora a podpora výživy

V léčené populaci studií MT-1621-101 + TK0102 s nástupem příznaků TK2d ve věku ≤ 12 let, před zahájením léčby, 18 z 39 (46 %) účastníků zahájilo ventilační podporu a žádný účastník ventilační

podporu neukončil. Po zahájení léčby zahájilo 5/21 (24 %) účastníků ventilační podporu, zatímco 5/23 (22 %) ji ukončilo.

Co se týče podpory výživy, před zahájením léčby mělo výživovou sondu zavedeno 12 z 39 (31 %) účastníků. Po zahájení léčby zahájili podporu výživy 4 z 28 (14 %) účastníků, přičemž 2 z těchto účastníků následně po zahájení léčby podporu výživy ukončili.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti doxecitinu a doxribtiminu byly hodnoceny u zdravých dobrovolníků, u účastníků se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u pediatrických a dospělých pacientů s TK2d. Farmakokinetika doxecitinu a doxribtiminu byla charakterizována střední až vysokou intra- a interindividuální variabilitou.

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost doxecitinu a doxribtiminu u člověka není známa, ale předpokládá se, že je nízká (< 10 %). Po perorálním podání doxecitinu a doxribtiminu je dosaženo průměrných maximálních koncentrací (C_{max}) dC a dT přibližně do 1,5 hodiny (T_{max}) nalačno. Systémová expozice (hodnoty C_{max} a AUC_{0-t} upravené o původní hodnoty) po zvyšujících se jednotlivých perorálních dávkách doxecitinu a doxribtiminu (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg a 266,6 mg/kg) u zdravých dobrovolníků roste méně než proporcionálně k dávce pro dC (hodnoty geometrického průměru [%geoCV] AUC_{0-t} 13,49 [94,1]; 23,23 [66,7] a 30,79 [76,5] ng·h/ml) a více než proporcionálně k dávce pro dT (hodnoty geometrického průměru [%geoCV] AUC_{0-t} 12,56 [124,9]; 31,71 [126,6] a 91,15 [94,1] ng·h/ml).

Podání 266,6 mg/kg doxecitinu a doxribtiminu s jídlem s vysokým obsahem tuků a vysokým obsahem kalorií zvýšilo C_{max} a AUC_{0-t} upravené o původní hodnoty o 79 % a 137 % pro plazmatický dC a o 27 % a 74 % pro plazmatický dT ve srovnání se stavem nalačno, což potvrzuje významný vliv potravy. Jídlo s vysokým obsahem tuků a vysokým obsahem kalorií mělo tendenci prodlužovat T_{max} dC a dT na střední hodnoty 2,02 h pro dC a 4,00 h pro dT.

Přípravek KYGEVVI se má užívat s jídlem, aby byla zajištěna vyšší biologická dostupnost doxecitinu a doxribtiminu a aby se minimalizovala farmakokinetická variabilita způsobená nekonzistentním dávkováním ve stavech po jídle a nalačno.

Distribuce

Vazba doxecitinu a doxribtiminu na plazmatické bílkoviny je relativně slabá (vázáno méně než 10 %).

Biotransformace

Deoxycytidin je primárně degradován (katabolizován) cytidin deaminázou a dT thymidinofosforylázou na nukleobáze a 2-deoxy- α -D-ribose 1-fosfátovou skupinu. Meziprodukty katabolismu deoxycytidinu jsou deoxyuridin, uracil a dihydrouracil s konečnými produkty β -alaninem, amoniakem a CO_2 .

Thymin, pyrimidinová nukleobáze deoxythymidinu, je následně katabolizována na dihydrothymin, a nakonec na kyselinu γ -aminomáselnou a CO_2 . Doxecitin a doxribtimin nejsou substráty známých enzymů CYP.

Eliminace

Hmotnostní bilance dC a dT po perorálním podání doxecitinu a doxribtiminu nebyla stanovena. Hepatální a extrahepatální metabolismus je považován za hlavní cestu clearance dC a dT při plazmatických koncentracích relevantních pro navrhovaný rozsah dávek doxecitinu a doxribtiminu.

Vylučování močí intaktního dC a dT je u zdravých dobrovolníků po jednorázovém perorálním podání doxecitinu a doxribtiminu extrémně nízké (< 1 % dávky). Vzhledem k předpokládané nízké perorální biologické dostupnosti by však renální eliminace mohla být výraznější. Renální eliminace nezměněných dC a dT je pravděpodobně minoritní cestou v navrhovaném rozsahu dávek.

Zvláštní skupiny pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly věk (rozsah: 0,8 až 81 let), pohlaví a rasa významnými kovariátami variability ve farmakokinetice doxecitinu a doxribtiminu; věk byl významnou kovariátou odhadovaných výchozích plazmatických koncentrací dT. Nejsou doporučeny žádné úpravy dávky pro věk, pohlaví nebo rasu.

Porucha funkce ledvin

V dedikované klinické studii byla porucha funkce ledvin spojena s podstatným zvýšením systémové expozice (C_{max} , AUC_{0-t}) dC a dT po jednorázovém perorálním podání 266,6 mg/kg doxecitinu a doxribtiminu (133,3 mg/kg doxecitinu a 133,3 mg/kg doxribtiminu) u dospělých dobrovolníků bez TK2d se středně těžkou (eGFR mezi ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m²) nebo těžkou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin ve srovnání se spárovanými zdravými dobrovolníky s normální funkcí ledvin. Systémová expozice dC a dT byla charakterizována vysokou interindividuální variabilitou. Hodnota AUC_{0-t} plazmatického dC upravená o původní hodnoty (geometrický průměr) byla o 122 % vyšší (56,4 vs. 25,4 ng·h/ml) u účastníků se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 66 % vyšší (52,8 vs. 31,8 ng·h/ml) u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se spárovanými kontrolními skupinami zdravých účastníků studie. Hodnota AUC_{0-t} plazmatického dT upravená o původní hodnoty (geometrický průměr) byla o 447 % vyšší (23,7 vs. 4,34 ng·h/ml) u účastníků se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 148 % vyšší (31,5 vs. 12,7 ng·h/ml) u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými spárovanými účastníky. Vylučování nezměněného dC a dT močí bylo nízké (< 1 % dávky) ve všech skupinách. Předpokládá se však, že absolutní perorální biologická dostupnost bude nízká, a proto může být vliv funkce ledvin podceněn pouze na základě údajů o vylučování močí.

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná specifická studie k hodnocení farmakokinetiky doxecitinu a doxribtiminu u poruchy funkce jater.

Pediatriká populace

Pediatrikým účastníkům s TK2d v klinickém programu byly doxecitin a doxribtimin podávány stejným dávkovacím režimem (na základě tělesné hmotnosti) jako dospělým. Systematické rozdíly v expozici dC a dT mezi pediatrikými a dospělými účastníky nebyly patrné, pokud se zohlední interindividuální variabilita a omezený počet účastníků. Nelze vyloučit vliv procesů zrání v metabolických drahách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potomků králíků byl pozorován zvýšený výskyt rozšířené aorty, zúženého plicního kmene, deformovaných hrudních obratlů, neúplně osifikovaných hrudních obratlů a neúplně osifikovaných cervikálních center. Tyto malformace a skeletální odchylky však byly pozorovány při expozicích výrazně převyšujících maximální expozici u člověka a vyskytly se pouze u plodů narozených březím

samicím s mateřskou toxicitou. Navíc u potkanů nebyla zjištěna embryofetální toxicita. Proto jsou tyto účinky považovány za málo relevantní ke klinickému použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, tekutinami, prášky nebo potravinami.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po rekonstituci

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Pokud není perorální roztok použit do 16 hodin, má být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminovaný fóliový sáček vyrobený z PET/Al/polyethylenu s nízkou hustotou.

Velikost balení 30 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava

- Perorální roztok doxycitinu a doxribtiminu připravujte při pokojové teplotě.
- Použijte míchací láhev a odměrku („dávkovací systém“) dodávané v dávkovací sadě.
- Předepsaný počet sáčků s práškem rozpust'ete ve vodě o pokojové teplotě.
 - Jeden sáček obsahuje 2 g doxycitinu a 2 g doxribtiminu.
 - Použijte 40 ml vody na jeden sáček.
- Každé ráno si připravte denní dávku perorálního roztoku. U pacientů s tělesnou hmotností > 85,0 kg, u nichž celkový denní objem přesahuje 640 ml, se má roztok připravovat pro každou jednotlivou dávku zvlášť.
 - Nejprve nalijte předepsané množství vody do míchací láhve. Poté přidejte prášek ze sáčků.
 - Míchací láhev uzavřete dávkovací odměrkou a převrat'ete ji dnem vzhůru a zpět alespoň 20krát, aby se roztok promíchal.
- Jakmile je perorální roztok připraven, má být užit do 16 hodin.
- Před každým podáním převrat'ete míchací láhev pomalu dnem vzhůru a zpět alespoň 3krát.
- Zbytek roztoku po podání třetí dávky dne zlikvidujte.

Výživové sondy

Rekonstituovaný perorální roztok KYGEVVI je kompatibilní s nejběžněji dostupnými výživovými sondami (polyuretanové, polyvinylchloridové, silikonové) o velikosti od 4 French výše, s maximální délkou 125 cm. K propláchnutí sondy postačí jednorázové propláchnutí objemem vody odpovídajícím plnicímu objemu sondy. Při podávání přípravku dodržujte pokyny k použití výživové sondy.

Rekonstituovaný roztok je opalizující a bezbarvý a může obsahovat zbytky prášku na dně nebo na hladině.

Viz návod k použití uvedený na konci příbalové informace.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/2013/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

DD. MM. RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Aktualizovaný RMP se předkládá do {schválený termín výborem CHMP}.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): TK0109: Popis bezpečnosti a klinických výsledků léčby doxycitinem a doxribtíminem u pacientů s deficitem thymidinkinázy 2 (TK2d) s nástupem příznaků ve věku 12 let nebo dříve.	Každoročně (s každoročním přehodnocením)
Za účelem zajištění odpovídajícího sledování bezpečnosti a účinnosti přípravku Kygeevi při léčbě pacientů s deficitem thymidinkinázy 2 (TK2d) poskytne držitel rozhodnutí o registraci každoročně aktualizované informace o všech nových skutečnostech týkajících se bezpečnosti a účinnosti přípravku Kygeevi.	Každoročně (s každoročním přehodnocením)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KYGEVVI 2 g/2 g prášek pro perorální roztok
doxecitin/doxribtimin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 2 g doxecitinu a 2 g doxribtiminu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální roztok
30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání po rekonstituci.

K otevření zatlačte a zvedněte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Rekonstituovaný perorální roztok: Užijte do 16 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Rekonstituovaný perorální roztok: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Lze uchovávat v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2013/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

kygevv 2 g/2 g

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

KYGEVVI 2 g/2 g prášek pro perorální roztok
doxecitin/doxribtimin
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

KYGEVVI 2 g/2 g prášek pro perorální roztok doxecitin/doxribtimin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek KYGEVVI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KYGEVVI užívat
3. Jak se přípravek KYGEVVI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KYGEVVI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek KYGEVVI a k čemu se používá

Přípravek KYGEVVI obsahuje léčivé látky doxecitin a doxribtimin. Přípravek KYGEVVI je známý jako léčba nukleosidy.

Přípravek KYGEVVI se používá k léčbě deficitu thymidinkinázy 2 (TK2d), vzácné dědičné formy syndromu s úbytkem a delecemi (chybějícími úseky) mitochondriální DNA, u dětí a dospělých, u nichž se příznaky projeví ve věku 12 let nebo dříve.

Mitochondrie jsou části buněk, které vytvářejí energii a obsahují vlastní genetický materiál, který se nazývá mitochondriální DNA. TK2d je způsoben mutacemi (změnami) v genu zvaném TK2, který poskytuje instrukce pro tvorbu bílkoviny známé jako thymidinkináza 2. Tato bílkovina pomáhá mitochondriím správně fungovat. Mutace v genu TK2 vedou k tvorbě vadné bílkoviny, v důsledku čehož mitochondrie nemohou vytvářet dostatek kopií své vlastní DNA, což u pacientů s TK2d vede k postupné ztrátě energie. TK2d postihuje hlavně svaly a způsobuje svalovou slabost, zejména ve svalech používaných k pohybu, dýchání a polykání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KYGEVVI užívat

Neužívejte přípravek KYGEVVI

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku KYGEVVI se poraďte se svým lékařem, pokud:

- máte nebo jste měl(a) problémy s játry, informujte o tom svého lékaře, protože během léčby přípravkem KYGEVVI může dojít ke zvýšení jaterních testů. Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem KYGEVVI a v jejím průběhu bude kontrolovat funkci jater.
- máte průjem, protože Vám lékař možná bude muset upravit dávkování.

Další léčivé přípravky a přípravek KYGEVVI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště pak sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, pokud užíváte některé z následujících léků:

- léky schopné ničit buňky, například nádorové (rakovinné) buňky, a antivirové léky (např. cedazuridin, cisplatina, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavirin, fludarabin).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Účinky přípravku KYGEVVI v těhotenství nejsou známy, proto tento přípravek neužívejte, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, pokud Vám to lékař výslovně nedoporučí.

Pokud plánujete kojit, poraďte se před užitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem. Není totiž známo, zda se lék vylučuje do mateřského mléka, nejsou však očekávány žádné účinky na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek KYGEVVI užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s léčbou mitochondriálních poruch.

Dávkování přípravku KYGEVVI

- Dávka přípravku KYGEVVI se určuje podle Vaší tělesné hmotnosti. Lékař Vám sdělí počet sáčků a objem vody, které máte použít k přípravě denní dávky.
- Doporučená denní počáteční dávka je 130 mg doxycitinu a 130 mg doxribtiminu na jeden kg tělesné hmotnosti denně.
- Lékař může upravit dávku v závislosti na tom, jak ji snášíte.
- Lékař může změnit počet sáčků, aby dosáhl doporučené dávky, a to na základě změn Vaší tělesné hmotnosti.
- Tento přípravek užívejte vždy s jídlem.

Příprava přípravku KYGEVVI

- K přípravě rekonstituovaného perorálního roztoku (roztoku pro podání ústy) použijte doporučený dávkovací systém (míchací láhev a odměrka).
- Přípravek KYGEVVI se smí připravovat pouze s vodou o pokojové teplotě (15 °C až 25 °C).
- Prášek přípravku KYGEVVI nemíchejte s jinými léky, tekutinami, prášky ani potravinami.
- Musíte si pečlivě přečíst a dodržovat příložený „Návod k použití“, který popisuje, jak přípravek KYGEVVI připravit a užívat.

Užívání přípravku KYGEVVI

- Ústy (perorálně) 3krát denně v rovnoměrně rozdělených dávkách, s odstupem přibližně 6 hodin \pm 2 hodiny.
- Přípravek KYGEVVI má být užíván s jídlem.

- Pokud jste vynechal(a) dávku nebo si nejste jistý(á), zda jste užil(a) všechny lék, neužívejte další dávku. Vyčkejte do další naplánované dávky.
- V případě potřeby může být tento přípravek podán výživovou sondou s jídlem nebo po jídle (viz odstavec „Používání výživové sondy“).

Používání výživové sondy

- Perorální roztok KYGEVVI je kompatibilní s většinou běžně dostupných výživových sond (polyuretanové, polyvinylchloridové, silikonové) o velikosti 4 French a výše, s maximální délkou 125 cm.
- Přípravek KYGEVVI má být podán s jídlem nebo po jídle.
- Pokud užíváte nebo podáváte přípravek KYGEVVI výživovou sondou, postupujte podle pokynů výrobce. Pokud potřebujete další informace, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste užil(a) více přípravku KYGEVVI, než jste měl(a)

Pokud máte podezření, že jste si omylem vzal(a) vyšší dávku přípravku KYGEVVI, než byla předepsána, kontaktujte co nejdříve svého lékaře a požádejte ho o radu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek KYGEVVI

Pokud vynecháte dávku, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Jestliže však do další plánované dávky zbývají méně než 2 hodiny, vynechanou dávku přeskočte a další dávku užijte v obvyklém čase. Neužívejte dávku navíc ani nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal (a) užívat přípravek KYGEVVI

Přerušeni nebo ukončení léčby tímto přípravkem může způsobit, že se příznaky Vašeho onemocnění vrátí. Před ukončením užívání přípravku KYGEVVI se poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Také Vás může chtít pečlivě sledovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Průjem
- Zvracení
- Bolest břicha

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek KYGEVVI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na sáčku a krabičce za „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaný roztok

Po rekonstituci se roztok má užít do 16 hodin.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek KYGEVVI obsahuje

- Léčivými látkami jsou doxycitin a doxribtimin. Jeden sáček obsahuje 2 g doxycitinu a 2 g doxribtiminu.
- Dalšími složkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), magnesium-stearát (E 470b).

Jak přípravek KYGEVVI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek KYGEVVI je bílý až téměř bílý prášek pro perorální roztok, dodávaný v sáčku. Jedna krabička obsahuje 30 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Návod k použití

Obsah

- **Návod k použití**
 - Důležité informace
- **Než začnete**
 - Pomůcky pro přípravu a užívání nebo podávání přípravku KYGEVVI
- **Důležité informace**
 - Co potřebujete vědět před přípravou a užíváním nebo podáváním přípravku KYGEVVI
- **Příprava denní dávky přípravku KYGEVVI**
 - Příprava pomůcek
 - Odměření vody a přidání sáčku s práškem
 - Smíchání a kontrola přípravku
- **Způsoby dávkování**
 - Jak odměřit jednotlivou dávku
- **Jednotlivé dávky rovné nebo větší než 50 ml**
 - Odměření a užití nebo podání jednotlivé dávky
- **Jednotlivé dávky menší než 50 ml**
 - Odměření a užití nebo podání jednotlivé dávky
- **Mezi jednotlivými dávkami**
 - Čištění po první a druhé jednotlivé dávce
- **Čištění na konci dne**
 - Vylití a úklid po třetí jednotlivé dávce
- **Péče o dávkovací odměrku**
 - Výměna těsnění v případě ztráty nebo poškození
- **Kontaktní údaje**
 - Kontaktování lékaře nebo lékárníka

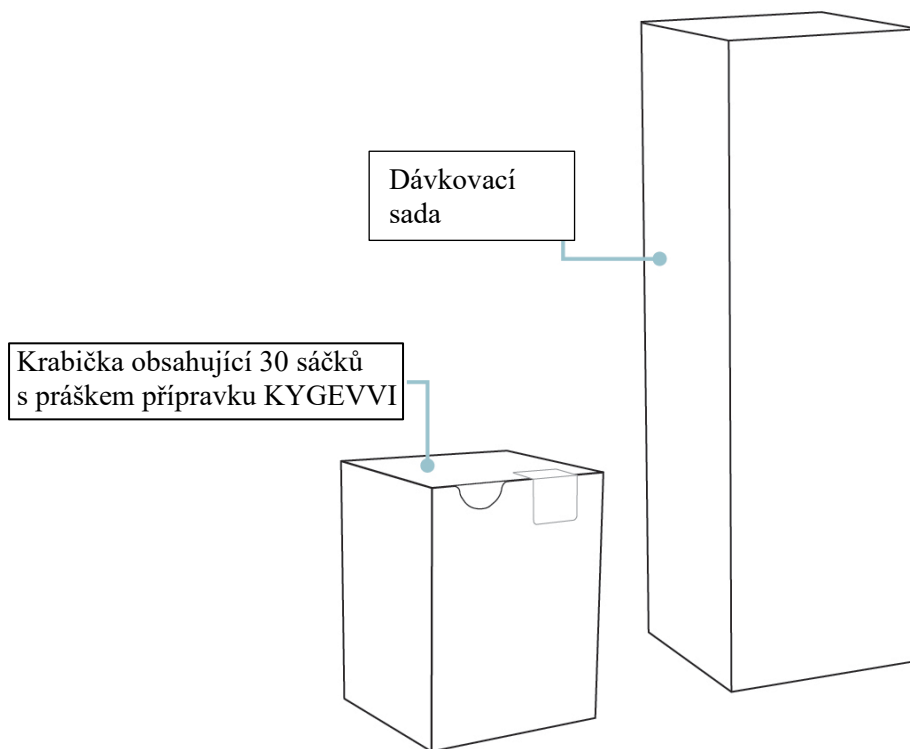
Návod k použití

Důležité informace

Tento návod k použití obsahuje informace o tom, jak připravit a užít „nebo podat“ denní dávku přípravku KYGEVVI.

Přečtěte si tento návod k použití před každým užitím nebo podáním přípravku KYGEVVI a pokaždé, když dostanete nové balení. Mohou se v něm objevit nové informace. Tyto informace nenahrazují konzultaci s lékařem ohledně Vašeho zdravotního stavu nebo léčby.

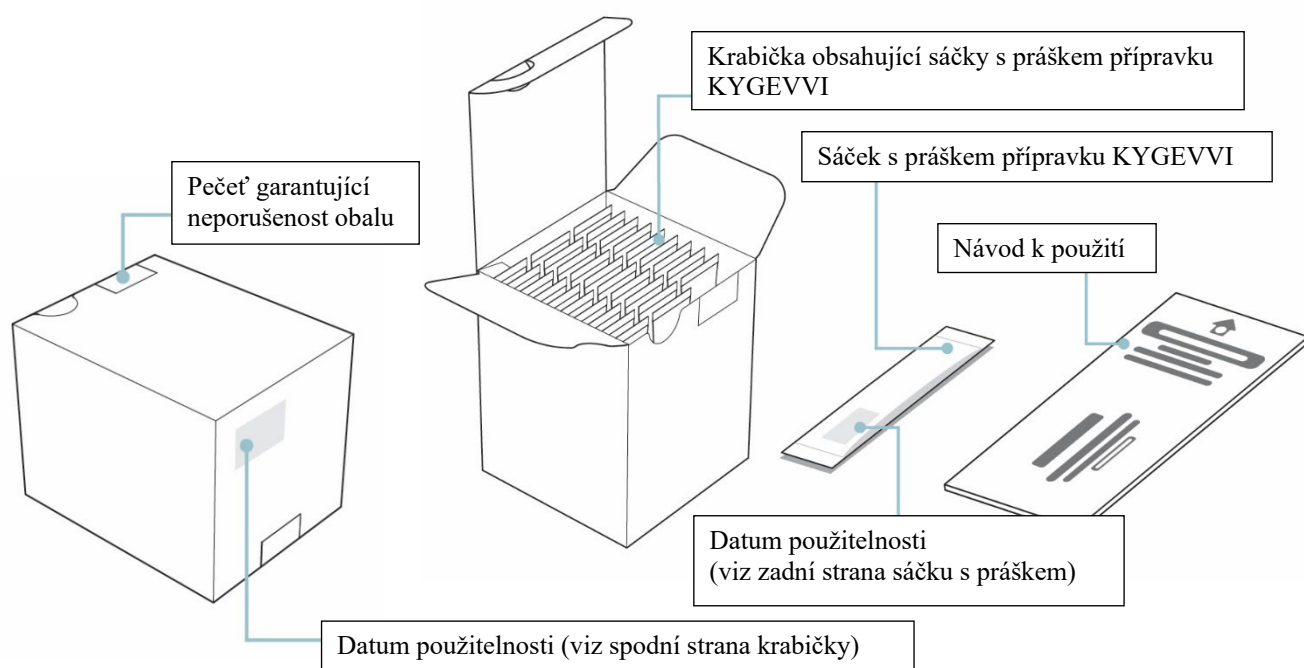
Když Vám bude přípravek KYGEVVI předepsán poprvé, obdržíte krabičku(y) obsahující 30 sáčků s práškem přípravku KYGEVVI a dávkovací sadu (viz **obrázek A**).



Obrázek A

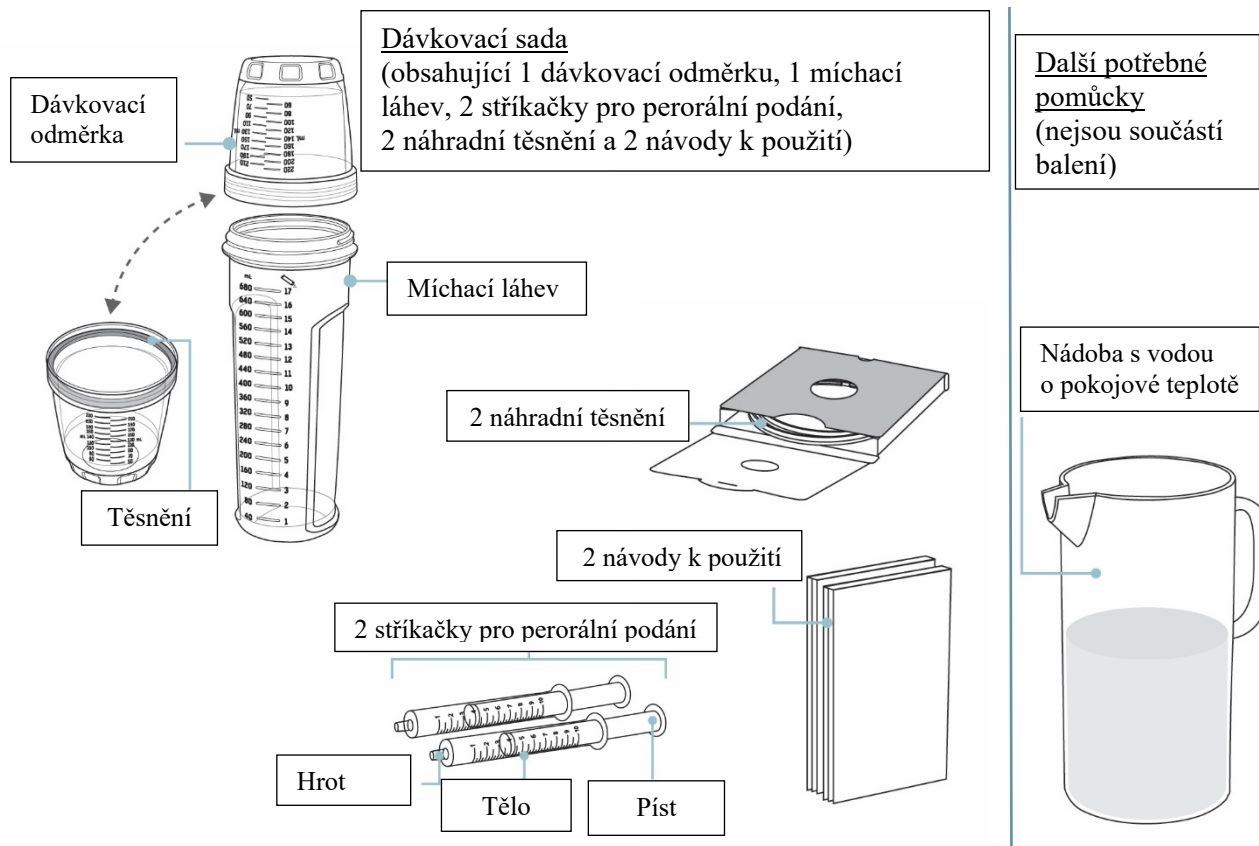
Než začnete

Pomůcky pro přípravu a užívání nebo podávání přípravku KYGEVVI Krabíčka obsahující 30 sáčků s práškem přípravku KYGEVVI



Než začnete

Pomůcky pro přípravu a užívání nebo podávání přípravku KYGEVVI

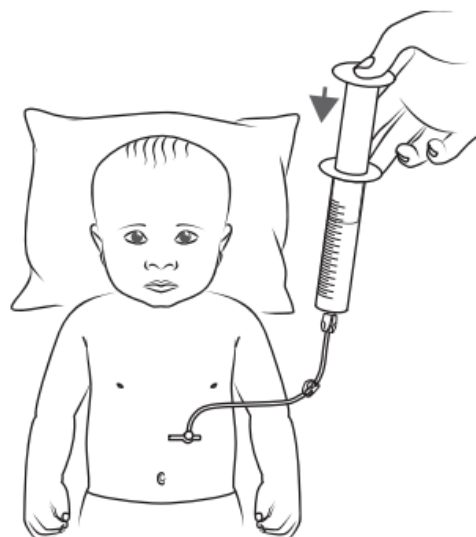


Důležité informace

Co potřebujete vědět před přípravou a užíváním nebo podáváním přípravku KYGEVVI

- Připravíte si **denní dávku** perorálního roztoku KYGEVVI, která se užívá ve **3 stejných dávkách** během dne (s odstupem přibližně **6 hodin**).
- Pokud je Vaše tělesná hmotnost nebo tělesná hmotnost pacienta, o kterého pečujete, vyšší než 85,0 kg, lékař Vám může říct, že máte připravovat 3 jednotlivé dávky zvlášť. V takovém případě je důležité promluvit si s lékařem o podrobném postupu přípravy.
- Přípravek KYGEVVI smí připravovat a podávat pouze dospělí.
- Používejte pouze dávkovací odměrku, míchací láhev a stříkačky pro perorální podání, které jsou součástí dávkovací sady.
- Každá dávkovací sada obsahuje dvě stříkačky pro perorální podání. Druhou stříkačku pro perorální podání si ponechte jako náhradní.
- Před prvním použitím míchací láhev a dávkovací odměrku opláchněte a osušte. **Nepoužívejte** dávkovací odměrku, míchací láhev ani stříkačku pro perorální podání, pokud se zdají být znečištěné nebo poškozené.
- Každou dávkovací sadu lze používat po dobu 6 měsíců. obraťte se na svého lékaře, když budete potřebovat novou.
- Kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka ohledně náhrady, pokud je Vaše míchací láhev, dávkovací odměrka nebo stříkačka pro perorální podání poškozená, pokud na ní chybí rysky nebo pokud již nejsou čitelné.
- **Nepoužívejte** sáčky s práškem, pokud je pečeť garantující neporušenost obalu na krabici porušena.
- Prášek KYGEVVI míchejte pouze s vodou o pokojové teplotě. **Nemíchejte** prášek přípravku KYGEVVI se studenou nebo horkou vodou, sušeným mlékem ani jinými tekutinami nebo potravinami. Po užití 3 jednotlivých dávek Vám může perorální roztok KYGEVVI zbyť. Jakýkoli zbývající perorální roztok KYGEVVI na konci každého dne zlikvidujte.
- Pokud se prášek před použitím vysype ze sáčku, sáček **nepoužívejte**. Zlikvidujte ho a použijte nový sáček s práškem přípravku KYGEVVI.

Perorální roztok KYGEVVI je kompatibilní s většinou výživových sond. Při přípravě denní dávky přípravku KYGEVVI postupujte podle kroků v tomto návodu k použití, a poté se řiďte pokyny pro výživovou sondu, abyste mohl(a) přípravek KYGEVVI podat pomocí výživové sondy.



Příprava denní dávky přípravku KYGEVVI

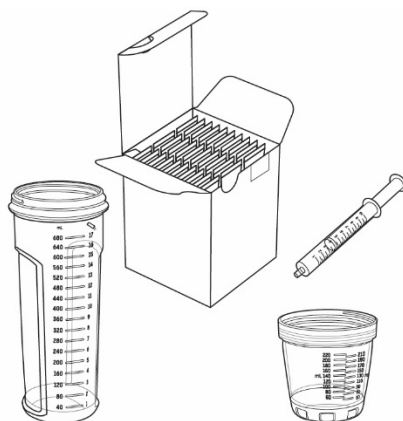
Příprava pomůcek

Krok 1

- Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Položte míchací láhev, dávkovací odměrku a stříkačku pro perorální podání (pokud ji potřebujete k odměření jednotlivé dávky) na čistý, dobře osvětlený rovný pracovní povrch. Pokud je dávkovací odměrka připevněna k míchací láhvi, odšroubujte ji a položte (viz **obrázek B**).
- Při prvním otevření krabičky s přípravkem KYGEVVI porušte pečeť garantující neporušenost obalu.
- Z krabičky vyjměte předepsaný počet sáčků s práškem přípravku KYGEVVI, který potřebujete pro svou denní dávku. Vaše denní dávka přípravku KYGEVVI bude rozdělena do 3 jednotlivých dávek.
- Neotevírejte** sáčky s práškem přípravku KYGEVVI až do kroku 2.

Poznámka: Míchací láhev má na přední straně rysky odstupňované po 40 ml, každá ryska odpovídá jednomu sáčku přípravku.

Dávkovací odměrka má na přední a zadní straně rysky odstupňované po 10 ml, posunuté tak, aby umožňovaly měření po 5 ml.



Obrázek B

Příprava denní dávky přípravku KYGEVVI

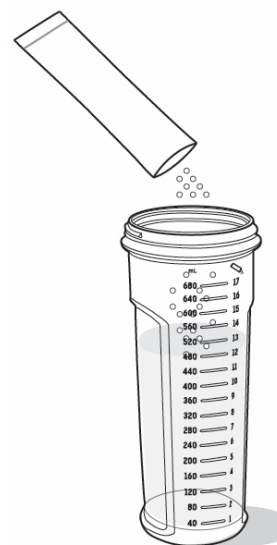
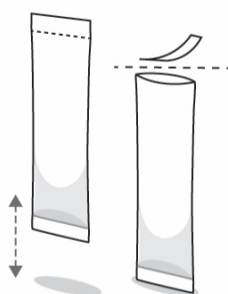
Odměření vody a přidání sáčků s práškem

Krok 2

- Na rovném povrchu nalijte předepsané množství vody o pokojové teplotě do míchací láhve (viz **obrázek C**).
 - Nelijte** vodu do dávkovací odměrky.
 - Důležité upozornění:** Před tímto krokem **nepřidávejte** sáčky s práškem do míchací láhve.
- Zkontrolujte, zda je míchací láhev naplněna vodou až po rysku, která odpovídá množství předepsanému lékařem. Ryska má také odpovídat počtu sáčků, které potřebujete pro svou denní dávku (viz **obrázek C**).
- Zkontrolujte, zda jste odpočítal(a) správný počet sáčků s práškem přípravku KYGEVVI pro svou denní dávku, jak je uvedeno na Vašem receptu.
- Klepněte sáčkem s práškem o tvrdý povrch, aby se prášek usadil na dně sáčku, mimo oblast s tečkovanou čarou (viz **obrázek D**).
- Sáček opatrně přehněte a roztrhněte nebo odstříhnete podél tečkované čáry (viz **obrázek E**). Pokud se prášek vysype, **nepoužívejte** jej. Sáček s práškem zlikvidujte a použijte nový sáček.
- Vyprázdněte celý obsah sáčku s práškem do míchací láhve s vodou. Dávejte pozor, abyste sáček s práškem neupustil(a) do míchací láhve (viz **obrázek F**).
- Do míchací láhve nasypete vždy pouze 1 sáček s práškem. Opakujte **kroky 2d až 2f** pro každý sáček s práškem, dokud nenasyptete předepsaný počet sáčků s práškem pro Vaši denní dávku.



Zkontrolujte množství vody v míchací láhvi



Obrázek C

Obrázek D Obrázek E

Obrázek F

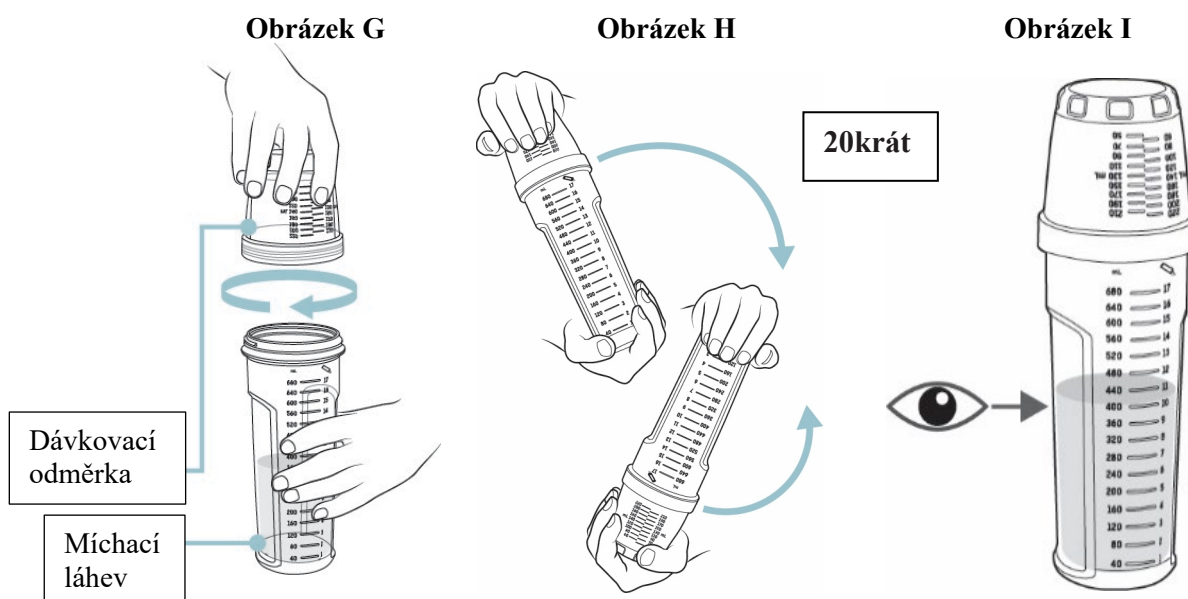
Příprava denní dávky přípravku KYGEVVI

Smíchání a kontrola přípravku

Krok 3

- Pevně našroubujte dávkovací odměrku na míchací láhev (viz **obrázek G**).
- Položte jednu ruku na dno míchací láhve a druhou ruku na dno dávkovací odměrky. Pomalu převracejte láhev dnem vzhůru a zpět. **Opakujte alespoň 20krát** (viz **obrázek H**).
- Zkontrolujte roztok. Pokud vidíte nějaké hrudky, pokračujte v převracení, dokud nezmizí (viz **obrázek I**).
- Roztok bude zakalený a bude mít na dně nebo na hladině zbytky prášku, to je normální.

Nyní jste připravil(a) svou denní dávku perorálního roztoku KYGEVVI pro **3 jednotlivé dávky**, nebo svou jednotlivou dávku, pokud Vám lékař řekl, abyste si připravoval(a) své jednotlivé dávky zvlášť. Užijte perorální roztok KYGEVVI se svačinou nebo jídlem.



Způsoby dávkování

Jak odměřit jednotlivou dávku

V závislosti na Vaší jednotlivé dávce se rozlišují 2 různé způsoby užití nebo podání perorálního roztoku KYGEVVI. Vhodné kroky určete na základě této tabulky:

Dávky rovné nebo větší než 50 ml	Dávky menší než 50 ml (dávkovací odměrka se používá pouze pro přípravu dávky)
<p style="text-align: center;">Příklad 100 ml</p>  <p style="text-align: center;">Postupujte podle kroku 4</p>	<p style="text-align: center;">Příklad 14 ml</p>  <p style="text-align: center;">Postupujte podle kroku 5</p>

Jednotlivé dávky rovné nebo větší než 50 ml

Odměření a užití nebo podání jednotlivé dávky

K odměření a užití nebo podání Vaší jednotlivé dávky budete potřebovat dávkovací odměrku.

Krok 4 – Jednotlivé dávky rovné nebo větší než 50 ml

- Zkontrolujte, že je dávkovací odměrka pevně našroubována na míchací láhev, a promíchejte již připravený perorální roztok pomalým převrácením míchací láhve dnem vzhůru a zpět alespoň 3krát.
- Odšroubujte dávkovací odměrku z míchací láhve a položte ji na rovný povrch.
- Přelévejte perorální roztok KYGEVVI z míchací láhve do dávkovací odměrky, dokud v dávkovací odměrce nedosáhne po rysku odpovídající Vaší předepsané jednotlivé dávce (viz **obrázek J**). **Poznámka:** Vaše dávka se může lišit od dávky na obrázku J.
- Vypijte nebo podejte všechen perorální roztok z dávkovací odměrky (viz **obrázek K**).
- Až nastane čas na **druhou nebo třetí jednotlivou dávku**, opakujte **kroky 4a až 4d** pro každou jednotlivou dávku.
- Po **první nebo druhé jednotlivé dávce** přejděte na **krok 6**, kde naleznete pokyny k čištění pomůcek a uchovávání perorálního roztoku KYGEVVI. Po **třetí jednotlivé dávce přejděte na krok 7**, kde naleznete pokyny k čištění pomůcek a likvidaci perorálního roztoku KYGEVVI.



Obrázek J



Obrázek K

Jednotlivé dávky menší než 50 ml

Odměření a užití nebo podání jednotlivé dávky

Krok 5 – Jednotlivé dávky menší než 50 ml

K odměření a užití nebo podání Vaší jednotlivé dávky budete potřebovat dávkovací odměrku a stříkačku pro perorální podání.

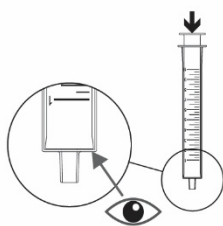
- Promíchejte již připravený perorální roztok pomalým převrácením míchací láhve dnem vzhůru a zpět alespoň 3krát.
- Odšroubujte dávkovací odměrku z míchací láhve a položte ji na rovný povrch.
- Nalijte do dávkovací odměrky o něco více perorálního roztoku, než je potřeba pro Vaši předepsanou jednotlivou dávku (viz **obrázek L**).
- Zatlačte píst stříkačky pro perorální podání úplně dolů, abyste se ujistil(a), že při odměřování dávky není ve stříkačce pro perorální podání žádný vzduch (viz **obrázek M**).

Pokud podáváte perorální roztok malým dětem, posad'te je a přidržujte je na místě, abyste zabránil(a) riziku vdechnutí perorálního roztoku nebo riziku dušení.

- Ponořte hrot stříkačky pro perorální podání do dávkovací odměrky s perorálním roztokem. Naplňte stříkačku pro perorální podání tahem za píst vzhůru, až po rysku na stříkačce pro perorální podání, která odpovídá Vaší předepsané jednotlivé dávce (viz **obrázek N**).
V závislosti na Vaší jednotlivé dávce možná budete muset zopakovat **krok 5e**.



Obrázek L

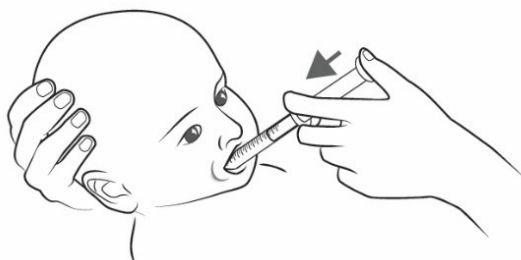


Obrázek M



Obrázek N

- f) Vložte hrot stříkačky pro perorální podání do úst a namířte jej směrem k vnitřní straně jedné z tváří (viz **obrázek O**).
- g) Pomalu stlačujte píst úplně dolů, dokud nebude stříkačka pro perorální podání prázdná (viz **obrázek O**).



Obrázek O

- h) Pokud je Vaše předepsaná dávka vyšší než 10 ml, opakujte **kroky 5d až 5g**, dokud neužijete nebo nepodáte celou jednotlivou dávku.
- i) Nalijte veškerý zbývající perorální roztok z dávkovací odměrky zpět do míchací láhve.
- j) Až nastane čas na **druhou nebo třetí jednotlivou dávku**, opakujte **kroky 5a až 5i** pro každou jednotlivou dávku.
- k) Po **první nebo druhé jednotlivé dávce** přejděte na **krok 6**, kde naleznete pokyny k čištění pomůcek a uchování přípravku KYGEVVI. Po **třetí jednotlivé dávce přejděte na krok 7** kde naleznete pokyny k čištění pomůcek a likvidaci přípravku KYGEVVI.

Mezi jednotlivými dávkami

Čištění po první a druhé jednotlivé dávce

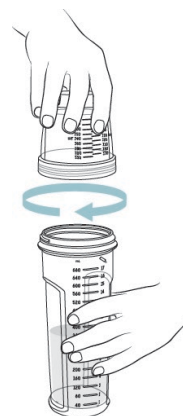
Krok 6

Po připravení první nebo druhé jednotlivé dávky:

- Po každém použití opláchněte dávkovací odměrku studenou vodou (viz **obrázek P**).
- Osušte dávkovací odměrku čistou, suchou utěrkou.
- Jakmile je dávkovací odměrka suchá, pevně ji našroubujte na míchací láhev (viz **obrázek Q**) a uchovávejte ji při pokojové teplotě nebo v chladničce, dokud nenastane čas pro další jednotlivou dávku.
 - Pokud jste použil(a) stříkačku pro perorální podání, umyjte ji studenou vodou:
 - Opláchněte stříkačku pro perorální podání studenou vodou tak, že do ní natáhnete vodu a tu opět vytlačíte ven (viz **obrázek R**). Poté vyjměte píst z těla stříkačky a opláchněte píst a tělo stříkačky (viz **obrázek R**) pod tekoucí vodou z kohoutku, dokud nejsou čisté.
 - Nechte tělo a píst stříkačky pro perorální podání uschnout na vzduchu. Jakmile tělo a píst stříkačky pro perorální podání uschnou, vraťte píst zpět do těla stříkačky pro perorální podání.
 - Dávkovací odměrku ani stříkačku pro perorální podání **nemyjte** v myčce nádobí.



Obrázek P



Obrázek Q



Obrázek R

Čištění na konci dne

Vylití a čištění po třetí jednotlivé dávce

Krok 7

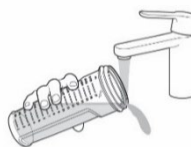
Po užití nebo podání třetí jednotlivé dávky vylijte veškerý zbývající perorální roztok KYGEVVI do dřezu.

Neuchovávejte perorální roztok KYGEVVI na další den.

- Vyměte těsnění z dávkovací odměrky, abyste jej mohl(a) důkladně vyčistit (viz **obrázek S**).
- Umyjte míchací láhev, dávkovací odměrku a těsnění ručně mýdlem a teplou vodou. K odstranění veškerých zbytků v míchací láhvi nebo dávkovací odměrce použijte kartáček (viz **obrázek T**).
- Osušte míchací láhev, dávkovací odměrku a těsnění čistou utěrkou. Vložte suché těsnění zpět do dávkovací odměrky tak, aby **tenká strana těsnění** směřovala do drážky.
- Pokud jste použil(a) stříkačku pro perorální podání, umyjte ji studenou vodou:
 - Opláchněte stříkačku pro perorální podání studenou vodou tak, že do ní natáhnete vodu a tu opět vytlačíte ven (viz **obrázek U**). Poté vyjměte píst z těla stříkačky a opláchněte píst a tělo stříkačky pod tekoucí vodou z kohoutku, dokud nejsou čisté (viz **obrázek U**).
 - Nechte tělo a píst stříkačky pro perorální podání uschnout na vzduchu. Jakmile tělo a píst stříkačky pro perorální podání uschnou, vraťte píst zpět do těla stříkačky pro perorální podání.
- Míchací láhev, dávkovací odměrku, těsnění ani stříkačku pro perorální podání **nemyjte** v myčce nádobí.
- Všechny pomůcky uchovávejte na čistém a suchém místě mimo dosah dětí, kde je budete mít připravené k použití na následující den.



Obrázek S



Obrázek T



Obrázek U



Péče o dávkovací odměrku

Výměna těsnění v případě ztráty nebo poškození

Výměna těsnění dávkovací odměrky

Pokud ztratíte těsnění dávkovací odměrky nebo si všimnete netěsnosti, když jsou míchací láhev a dávkovací odměrka pevně uzavřeny, vyměňte těsnění za jednoho ze dvou náhradních těsnění, která jsou součástí dávkovací sady. Při výměně těsnění postupujte následovně:

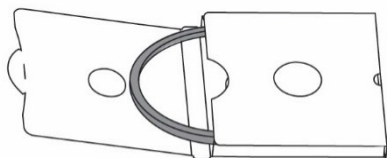
- Vyjměte těsnění z dávkovací odměrky (viz **obrázek V**). Tento krok přeskočte, pokud jste těsnění ztratili.
- Umyjte drážku dávkovací odměrky teplou vodou (viz **obrázek W**).
- Vytáhněte nové těsnění z krabičky s náhradními těsněními (viz **obrázek X**).
- Vložte těsnění do drážky dávkovací odměrky tak, aby **tenká strana těsnění** směřovala do drážky (viz **obrázek Y**).



Obrázek V



Obrázek W



Obrázek X



Obrázek Y

Pokud máte jakékoli dotazy ohledně tohoto návodu k použití, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.