

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KYGEVVI 2 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.
Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KYGEVVI wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

KYGEVVI ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal bestimmt, das über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen verfügt.

Dosierung

Die Dosierung von KYGEVVI richtet sich nach dem Gewicht des Patienten; eine erneute Bewertung des Gewichts soll durch den verschreibenden Arzt vorgenommen werden.

KYGEVVI wird auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit beim Patienten titriert und dosiert, wobei die maximale empfohlene Erhaltungsdosis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin beträgt.

KYGEVVI sollte täglich in 3 gleichen Dosen zusammen mit Nahrung verabreicht werden.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für KYGEVVI¹:

Anfangsdosis	130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin
Tag 14, Zwischendosis	260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin
Tag 28, Erhaltungsdosis	400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin

¹Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) erfolgen.

In den Tabellen 2, 3, 4 und 5 sind die entsprechende Anzahl von Beuteln mit KYGEVVI-Pulver und das erforderliche Verdünnungsvolumen nach Körpergewicht für die empfohlenen Dosierungen aufgeführt.

Verspätete Einnahme oder ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, soll die Dosis so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind es jedoch nur noch 2 Stunden oder weniger bis zur nächsten Dosis, sollte die ausgelassene Dosis nicht eingenommen werden. Der Patient sollte die nächste Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Es sollte keine doppelte oder zusätzliche Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis auszugleichen.

Wenn eine Dosis ausgespuckt wird oder wenn es nicht sicher ist, ob die gesamte Dosis eingenommen wurde, sollte keine weitere Dosis eingenommen werden. Warten Sie bis zur nächsten geplanten Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei älteren Menschen durchgeführt. Aufgrund der begrenzten Daten bei Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung bei älteren Menschen empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit TK2d und Nierenfunktionsstörung vor. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 und ≤ 90 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger (eGFR ≥ 30 und ≤ 59 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR ≥ 15 und ≤ 29 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund einer potenziell hohen Exposition bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) angewendet werden, um eine Beurteilung der Verträglichkeit der Dosis zu ermöglichen und potenzielle sicherheitsrelevante Auswirkungen dieser hohen Exposition gegenüber KYGEVVI abzuschwächen.

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (nach den Kriterien der National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung abzugeben.

Art der Anwendung

KYGEVVI ist zum Einnehmen.

Die rekonstituierte Lösung zum Einnehmen sollte 3-mal täglich in drei gleich aufgeteilten Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden \pm 2 Stunden mit Nahrung eingenommen werden.

Tabelle 2: Empfohlene Anfangsdosis von 130 mg/kg/Tag Doxycitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtmin als rekonstituierte Lösung zum Einnehmen auf Grundlage des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Täglich zubereitete Lösung zum Einnehmen		Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	2,5
3,5 – 3,9			3
4,0 – 4,4			3,5
4,5 – 4,9			4
5,0 – 5,9			4,5
6,0 – 6,9			5,5
7,0 – 7,9			6
8,0 – 8,9			7
9,0 – 10,4			8
10,5 – 11,9			10
12,0 – 13,9			11
14,0 – 15,9			13
16,0 – 17,4			2
17,5 – 18,9	16		
19,0 – 20,9	17		
21,0 – 24,9	20		
25,0 – 27,9	22		
28,0 – 31,9	25		
32,0 – 34,9	3	120	28
35,0 – 37,9			30
38,0 – 41,9			35
42,0 – 47,9			40
48,0 – 54,9	4	160	45
55,0 – 61,9			50
62,0 – 72,9			55 ^c
73,0 – 84,9	5	200	65
85,0 – 92,9	6	240	75
93,0 – 109,9	7	280	85
110,0 – 120,0	8	320	100

^a Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen.
^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen benötigt werden.
^c Das Volumen der einzelnen Dosen, mit drei multipliziert, muss nicht mit der angegebenen täglichen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

Tabelle 3: Empfohlene Zwischendosis an Tag 14 von 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtamin als rekonstituierte Lösung zum Einnehmen auf Grundlage des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Täglich zubereitete Lösung zum Einnehmen		Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	5,5
3,5 – 3,9			6,5
4,0 – 4,4			7,5
4,5 – 4,9			8
5,0 – 5,9			9,5
6,0 – 6,9			11
7,0 – 7,9			13
8,0 – 8,9	2	80	14
9,0 – 10,4			17
10,5 – 11,9			19
12,0 – 13,9			22
14,0 – 15,9			26
16,0 – 17,4	3	120	29
17,5 – 18,9			30
19,0 – 20,9			35
21,0 – 24,9			40
25,0 – 27,9	4	160	45
28,0 – 31,9			50
32,0 – 34,9			55 ^c
35,0 – 37,9	5	200	65
38,0 – 41,9			70 ^c
42,0 – 47,9	6	240	75
48,0 – 54,9	7	280	90
55,0 – 61,9	8	320	100
62,0 – 72,9	9	360	115
73,0 – 84,9	10	400	135 ^c
85,0 – 92,9	11	440	155 ^c
93,0 – 109,9	13	520	175 ^c
110,0 – 120,0	15	600	200

^a Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen.
^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen benötigt werden.
^c Das Volumen der einzelnen Dosen, mit drei multipliziert, muss nicht mit der angegebenen täglichen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

Tabelle 4: Empfohlene Erhaltungsdosis an Tag 28 von 400 mg/kg/Tag Doxocitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtmin als rekonstituierte Lösung zum Einnehmen auf Grundlage des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Täglich zubereitete Lösung zum Einnehmen		Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	9
3,5 – 3,9			10
4,0 – 4,9			12
5,0 – 5,9	2	80	15
6,0 – 6,9			17
7,0 – 7,9			20
8,0 – 8,9			22
9,0 – 10,4			26
10,5 – 11,9	3	120	30
12,0 – 13,9			35
14,0 – 15,9			40
16,0 – 17,4	4	160	45
17,5 – 18,9			50
19,0 – 20,9			55 ^c
21,0 – 24,9	5	200	60
25,0 – 27,9			70 ^c
28,0 – 31,9	6	240	80
32,0 – 34,9	7	280	90
35,0 – 37,9	8	320	100
38,0 – 41,9			110 ^c
42,0 – 47,9	9	360	120
48,0 – 54,9	10	400	140 ^c
55,0 – 61,9	12	480	160
62,0 – 72,9	13	520	180 ^c
73,0 – 85,0	15	600	210 ^c

^a Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen.
^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen benötigt werden.
^c Das Volumen der einzelnen Dosen, mit drei multipliziert, muss nicht mit der angegebenen täglichen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

HINWEIS: Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Patienten, die > 85 kg wiegen. Bei einem Patienten mit einem Gewicht von > 85,0 kg überschreitet das tägliche Gesamtvolumen 640 ml und **die Einzeldosis** der Lösung zum Einnehmen sollte **dreimal täglich zubereitet werden**, anstatt die gesamte Lösung für den Tag auf einmal.

Wenn die Einzeldosis 225 ml überschreitet, sollte sie in zwei Portionen aufgeteilt werden, die unmittelbar nacheinander eingenommen werden. Der Dosierbecher aus dem Verabreichungs-Kit muss verwendet werden, um jede Portion genau abzumessen und zu verabreichen.

Tabelle 5: Empfohlene Erhaltungsdosis der zubereiteten KYGEVVI Lösung zum Einnehmen an Tag 28 auf Grundlage des Körpergewichts bei Patienten über > 85,0 kg

Körpergewicht (kg)	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (ml) ^a	Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
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

^a Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen.
^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen benötigt werden.
^c Das Volumen der einzelnen Dosis muss nicht mit der angegebenen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

Wenn der Patient schluckunfähig ist, kann die verschriebene Dosis KYGEVVI über eine Ernährungssonde verabreicht werden. Befolgen Sie bei der Verabreichung des Arzneimittels die Gebrauchsanweisung der Ernährungssonde.

- Bereiten Sie die Lösung zum Einnehmen mit dem empfohlenen Verabreichungs-Kit zu.
- Lösen Sie das Pulver aus der verordneten Anzahl Beutel in Wasser mit Zimmertemperatur auf.
 - Verwenden Sie 40 ml Wasser pro Beutel.
 - Mischen Sie das Pulver nicht mit anderen Arzneimitteln, Flüssigkeiten, Pulvern oder Nahrungsmitteln.
- Stellen Sie jeden Morgen einen Tagesvorrat der Lösung zum Einnehmen her. Bei Patienten mit einem Gewicht von > 85,0 kg, bei denen die Tagesgesamtmenge 640 ml überschreitet, soll die Lösung für jede einzelne Dosis separat zubereitet werden.
 - Gießen Sie zuerst die vorgeschriebene Menge Wasser in die Mischflasche. Fügen Sie dann das Pulver aus den Beuteln hinzu.
 - Verschließen Sie die Mischflasche mit dem Dosierbecher und drehen Sie sie zum Mischen mindestens 20-mal auf den Kopf und wieder zurück.
 - Lagern Sie die Mischflasche nach der Verabreichung bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank.
- Drehen Sie die Mischflasche vor jeder weiteren Verabreichung mindestens 3-mal langsam auf den Kopf und wieder zurück.

Nach Einnahme der dritten Dosis des Tages ist jeglicher Rest zu entsorgen. Ausführliche Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als klinische Manifestation von TK2d wurden erhöhte Leberenzyme und Leberfunktionsstörungen/Leberversagen beobachtet. In klinischen Studien sind bei Patienten mit TK2d nach der Behandlung mit KYGEVVI Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase [ALT] und/oder Aspartat-Aminotransferase [AST] aufgetreten. Die Transaminasewerte sollten vor Beginn der Behandlung überprüft werden, und Veränderungen der Leberfunktion sollten während der Behandlung mit KYGEVVI und im Rahmen der routinemäßigen Patientenbetreuung regelmäßig überwacht werden.

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Wirkung von KYGEVVI (siehe Abschnitt 4.8). Diarrhoe kann im Rahmen der routinemäßigen Patientenbetreuung

behandelt werden, beispielsweise mit Antidiarrhoika. Je nach Schwere der Diarrhoe sollte die Dosis KYGEVVI entweder reduziert oder vorübergehend ausgesetzt werden, bis sich die Diarrhoe bessert oder auf den Ausgangszustand zurückgeht, und dann schrittweise (siehe Abschnitt 4.2) wieder bis zu einer verträglichen Dosis erhöht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *In-vivo*-Studien mit erwachsenen oder pädiatrischen Patienten zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bestimmte zytotoxische und antivirale Arzneimittel (z. B. Cedazuridin, Cisplatin, Tipiracil, Brivudin, Stavudin, Ribavirin, Fludarabin) können mit Doxecitin und Doxribtimin wechselwirken, indem sie Enzyme, die Doxecitin oder Doxribtimin metabolisieren, oder Nukleosidtransporter beeinflussen. Diese Wechselwirkungen wurden bei Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden, nicht beobachtet; ihre klinische Bedeutung ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Schwangeren vor. Endogene Pyrimidin-Nukleoside werden von plazentaren Nukleosidtransportern durch die Plazenta transportiert, um den Bedarf des Fötus an Nukleosiden zu decken. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von KYGEVVI vor oder während der Schwangerschaft kann in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Doxecitin und Doxribtimin in die Muttermilch übergehen, aber endogene Pyrimidin-Nukleoside und -Nukleotide sind natürlicherweise in der Muttermilch vorhanden. Bei therapeutischen Dosen von KYGEVVI sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zu erwarten. KYGEVVI kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Doxecitin und Doxribtimin auf die menschliche Fertilität sind nicht untersucht worden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doxecitin und Doxribtimin haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten aus klinischen Studien (MT-1621-101 und TK0102) mit 50 Patienten, die KYGEVVI im Median 78,2 Monate lang (min. 4, max. 157) erhalten haben, wobei die mediane Erhaltungsdosis 387,2 mg/kg/Tag Doxecitin und 387,2 mg/kg/Tag Doxribtimin (min. 170; max. 400) betrug.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (86 %), Erbrechen (28 %) und Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch) (26 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Angaben zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden nach der Systemorganklasse und der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA sowie nach Häufigkeit klassifiziert, wobei die folgende Einteilung verwendet wird: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$). Die geringe Prävalenz von TK2d und der geringe Umfang der Datenbank zur Arzneimittelsicherheit erlauben es nicht, Nebenwirkungen zu erkennen, die als selten oder sehr selten eingestuft werden.

Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Erbrechen und Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch) sind sehr häufig gemeldete Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin. In der gepoolten Sicherheitspopulation trat bei 37 von 50 Teilnehmern (74 %) früh nach Behandlungsbeginn (< 3 Monate) Diarrhoe auf. Die meisten Diarrhoe-Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und waren im Allgemeinen selbstlimitierend oder besserten sich durch eine vorübergehende Dosisreduktion. Unter 133 Ereignissen von Diarrhoe machten 12 % (16/133) eine Dosisreduktion erforderlich, wobei die mediane Dauer bei 80 Tagen (Q1, Q3 = 33,0; 201,5) lag. Keiner der 50 Teilnehmer brach die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Störungen, einschließlich Diarrhoe, ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Daten über Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung.

In klinischen Studien wurden Dosen von 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin, titriert bis zu einer Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin mit einer Zwischendosis von 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin, in 3 gleichen Tagesdosen ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofort eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX29

Wirkmechanismus

Der primäre Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtimin ist der Einbau der Nucleoside Desoxycytidin (dC) und Desoxythymidin (dT) in die mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (DNA) der Skelettmuskulatur, um bei Patienten mit TK2d die mitochondriale DNA-Kopienzahl wiederherzustellen und die Funktion der Skelettmuskulatur zu verbessern. Doxecitin und Doxribtimin nutzen wahrscheinlich die verbliebene TK2-Aktivität sowie zytosolische Phosphorylierungswege wie Thymidinkinase 1 und Desoxycytidinkinase, um die Konzentration der mitochondrialen DNA-Vorläufer Desoxycytidintriphosphat und Desoxythymidintriphosphat in den Mitochondrien zu erhöhen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurden keine formalen pharmakodynamischen Studien mit Doxecitin und Doxribtimin durchgeführt. Die Auswirkungen von Doxecitin und Doxribtimin auf die kardiale Elektrophysiologie wurden nicht in einer formalen klinischen Studie untersucht, da Doxecitin und Doxribtimin mit den ubiquitär vorhandenen endogenen Nucleosiden chemisch identisch sind.

Klinische Wirksamkeit

Die Daten aus zwei klinischen Studien (MT-1621-101 und TK0102) wurden zusammengeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit genetisch bestätigter TK2d zu untersuchen.

In der retrospektiven Studie MT-1621-101 wurden Patientendaten von 38 behandelten pädiatrischen und erwachsenen Studienteilnehmern mit TK2d gesammelt, die mit Pyrimidin-Nucleosiden bzw. Pyrimidin-Nucleotiden behandelt wurden. TK0102 ist eine offene, einarmige klinische Studie mit Teilnehmern mit TK2d, die zuvor mit Pyrimidin-Nucleosiden bzw. Pyrimidin-Nucleotiden behandelt wurden. Insgesamt 47 Studienteilnehmer nahmen an der Studie TK0102 teil, davon 35, die aus der Studie MT-1621-101 stammten. Nach der Aufnahme in die Studie TK0102 begannen die Teilnehmer die Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin (oder wurden auf diese umgestellt).

MT-1621-101 und TK0102 umfassen zusammen 39 Teilnehmer, die beim Auftreten der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre alt waren. Insgesamt 26 Patienten (67 %) waren männlich; das mediane Alter des Auftretens der TK2d-Symptome lag bei 1,89 Jahren (Q1, Q3 = 1,2; 2,7) und die mediane Dauer der Behandlung betrug 91,4 Monate (Q1, Q3 = 80,2; 117,8, alle > 5 Jahre lang behandelt).

Meilensteine der motorischen Entwicklung, Beatmung und Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme wurden vor und nach der Behandlung verglichen.

Motorische Meilensteine

Tabelle 7 enthält eine Übersicht über den Verlust und die Wiedererlangung von Meilensteinen der motorischen Entwicklung vor und nach der Behandlung für die Populationsuntergruppe der Behandelten in MT-1621-101 + TK0102 mit einem Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre.

Tabelle 7: Verlorene und wiedererlangte Meilensteine der motorischen Entwicklung, Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre, auswertbare Population in MT-1621-101 + TK0102

	VERLOREN		WIEDERERLANGT	
	Vor Behandlungsbeginn ^(a)	Nach Behandlungsbeginn ^(b)	Vor Behandlungsbeginn ^(c)	Nach Behandlungsbeginn ^(d)
≥ 1 Fähigkeit im Zusammenhang mit einem Meilenstein	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)

Tabelle 7: Verlorene und wiedererlangte Meilensteine der motorischen Entwicklung, Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre, auswertbare Population in MT-1621-101 + TK0102

	VERLOREN		WIEDERERLANGT	
	Vor Behandlungsbeginn ^(a)	Nach Behandlungsbeginn ^(b)	Vor Behandlungsbeginn ^(c)	Nach Behandlungsbeginn ^(d)
Fähigkeit im Zusammenhang mit einem Meilenstein der motorischen Entwicklung				
Kopf aufrecht halten, ohne Hilfe	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Aufrecht sitzen, ohne Hilfe	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stehen, mit Hilfe	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
ohne Hilfe	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Gehen, mit Hilfe	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
ohne Hilfe	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Treppensteigen, mit Hilfe	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
ohne Hilfe	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Laufen	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) Für die Zusammenfassung vor Behandlungsbeginn stellt der Nenner die Anzahl der Teilnehmer dar, die in der Zeit vor der Behandlung erstmals einen Meilenstein der motorischen Entwicklung erreicht haben.

^(b) Für die Zusammenfassung nach Behandlungsbeginn stellt der Nenner die Anzahl der Teilnehmer dar, die vor der Behandlung erstmals einen Meilenstein der motorischen Entwicklung erreicht und vor der Behandlung nicht verloren haben oder die ihn nach der Behandlung erreicht haben.

^(c) Der Nenner stellt die Anzahl der Teilnehmer dar, die ursprünglich einen Meilenstein der motorischen Entwicklung erreicht hatten und vor Behandlungsbeginn wieder verloren haben.

^(d) Der Nenner stellt die Anzahl der Teilnehmer dar, die einen Meilenstein der motorischen Entwicklung vor Behandlungsbeginn verloren und vor Behandlungsbeginn nicht wiedererlangt haben oder die ihn nach der Behandlung verloren haben.

Beatmung und Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme

Vor Behandlungsbeginn wurde in der behandelten Population in MT-1621-101 + TK0102 mit einem Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre bei 18/39 (46 %) Teilnehmern mit einer Beatmung begonnen, und bei keinem Teilnehmer wurde sie wieder abgesetzt. Nach Behandlungsbeginn begannen 5/21 (24 %) Teilnehmer eine Beatmung, während sie bei 5/23 (22 %) wieder abgesetzt wurde.

In Bezug auf die Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme hatten 12/39 (31 %) Teilnehmende vor Behandlungsbeginn eine Ernährungssonde. Nach Beginn der Behandlung begannen 4/28 (14 %) Teilnehmer mit einer Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme; bei 2 dieser Teilnehmer wurde die Unterstützung nach Beginn der Behandlung wieder abgesetzt.

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxecitin und Doxribtimin wurden an gesunden Freiwilligen, an Teilnehmern mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie an pädiatrischen und erwachsenen Teilnehmern mit TK2d untersucht. Die Pharmakokinetik von

Doxecitin und Doxribtimin war durch eine mäßige bis hohe intra- und interindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Doxecitin und Doxribtimin beim Menschen ist nicht bekannt; vermutlich ist sie aber gering ($< 10\%$). Nach oraler Verabreichung von Doxecitin und Doxribtimin werden die mittleren Spitzenkonzentrationen (C_{\max}) von dC und dT im nüchternen Zustand innerhalb von etwa 1,5 Stunden (T_{\max}) erreicht. Die systemischen Expositionen (baselinebereinigte C_{\max} und AUC_{0-t}) nach ansteigenden oralen Einzeldosen von Doxecitin und Doxribtimin (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg und 266,6 mg/kg) bei gesunden Probanden steigen für dC weniger als dosisproportional (geometrische AUC_{0-t} -Mittelwerte [%geoCV] 13,49 [94,1]; 23,23 [66,7] bzw. 30,79 [76,5] ng*hr/ml) und für dT mehr als dosisproportional (geometrische AUC_{0-t} -Mittelwerte [%geoCV] 12,56 [124,9]; 31,71 [126,6] bzw. 91,15 [94,1] ng*hr/ml).

Die Verabreichung von 266,6 mg/kg Doxecitin und Doxribtimin zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhöhte die baselinebereinigte C_{\max} und AUC_{0-t} der Plasmakonzentration von dC um 79 % bzw. 137 % und der Plasmakonzentration von dT um 27 % bzw. 74 % im Vergleich zum nüchternen Zustand, was einen signifikanten Nahrungsmittelleffekt bestätigt. Die fett- und kalorienreiche Mahlzeit hatte eine verlängernde Wirkung auf die T_{\max} von dC und dT, sodass die medianen Werte 2,02 Std. für dC bzw. 4,00 Std. für dT betragen.

KYGEVVI sollte mit Nahrung eingenommen werden, um eine höhere Bioverfügbarkeit von Doxecitin und Doxribtimin zu gewährleisten und um die pharmakokinetische Variabilität der Dosierungen zwischen dem nüchternen und postprandialen Zustand zu minimieren.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Doxecitin und Doxribtimin ist relativ schwach (weniger als 10 % gebunden).

Biotransformation

Desoxycytidin und dT werden in erster Linie durch Cytidin-Desaminase bzw. Thymidinphosphorylase in die Nukleinbasen und den 2-Desoxy- α -D-Ribose 1-Phosphatanteil abgebaut (katabolisiert). Zwischenprodukte des Desoxycytidin-Katabolismus sind Desoxyuridin, Uracil und Dihydrouracil mit den Endprodukten β -Alanin, Ammoniak und CO_2 . Thymin, die Pyrimidin-Nukleinbase von Desoxythymidin, wird anschließend zu Dihydrothymin und schließlich zu γ -Amino-Isobuttersäure und CO_2 katabolisiert. Doxecitin und Doxribtimin sind keine Substrate bekannter CYP-Enzyme.

Elimination

Die Massenbilanz von dC und dT nach oraler Verabreichung von Doxecitin und Doxribtimin wurde nicht bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass der hepatische und extrahepatische Stoffwechsel der Hauptweg für die Clearance von dC und dT bei Plasmakonzentrationen ist, die für den vorgeschlagenen Dosisbereich von Doxecitin und Doxribtimin relevant sind.

Die Ausscheidung von intaktem dC und dT im Urin ist bei gesunden Freiwilligen nach einmaliger oraler Verabreichung von Doxecitin und Doxribtimin äußerst gering ($< 1\%$ der Dosis). Unter Berücksichtigung der erwarteten geringen oralen Bioverfügbarkeit könnte die renale Elimination ausgeprägter sein. Die renale Elimination von unverändertem dC und dT ist in dem vorgeschlagenen Dosisbereich wahrscheinlich ein untergeordneter Eliminationsweg.

Besondere Patientengruppen

In der populationspharmakokinetischen Analyse waren Alter (Bereich: 0,8 bis 81 Jahre), Geschlecht und Ethnie keine signifikanten Kovariaten der Variabilität in der Pharmakokinetik von Doxecitin und

Doxribtimin; das Alter war eine signifikante Kovariate für die geschätzten Plasmakonzentrationen von dT bei Baseline. Es werden keine Dosisanpassungen an Alter, Geschlecht oder Ethnie empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

In einer speziellen klinischen Studie war eine Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Nicht-TK2d-Probanden mit mäßiger (eGFR zwischen ≥ 30 und ≤ 59 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR ≥ 15 und ≤ 29 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung mit einem erheblichen Anstieg der systemischen Exposition (C_{\max} , AUC_{0-t}) von dC und dT nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 266,6 mg/kg Doxecitin und Doxribtimin (133,3 mg/kg Doxecitin und 133,3 mg/kg Doxribtimin) gegenüber der bei gesunden Vergleichsprobanden mit normaler Nierenfunktion verbunden. Systemische Expositionen von dC und dT waren durch eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität gekennzeichnet. Die baselinebereinigte AUC_{0-t} von dC im Plasma (geometrisches Mittel) war bei Teilnehmern mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung um 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*hr/ml) bzw. 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*hr/ml) höher als in den Vergleichskontrollgruppen gesunder Studienteilnehmer. Die baselinebereinigte AUC_{0-t} von dT im Plasma (geometrisches Mittel) war bei Teilnehmern mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung um 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*hr/ml) bzw. 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*hr/ml) höher als bei gesunden Vergleichsteilnehmern. Die Ausscheidung von intaktem dC und dT über den Urin war in allen Gruppen gering (< 1 % der Dosis). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die absolute orale Bioverfügbarkeit gering ist, weshalb der Einfluss der Nierenfunktion basierend allein auf den Daten zur Ausscheidung über den Urin möglicherweise unterschätzt wird.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezielle Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik von Doxecitin und Doxribtimin bei Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Den pädiatrischen Teilnehmern mit TK2d im klinischen Programm wurden Doxecitin und Doxribtimin mit demselben Dosierungsschema (basierend auf dem Körpergewicht) wie bei Erwachsenen verabreicht. Systematische Unterschiede in der Exposition von dC und dT waren zwischen pädiatrischen und erwachsenen Teilnehmern nicht erkennbar, wenn man die interindividuelle Variabilität und die begrenzte Anzahl von Teilnehmern berücksichtigt. Ein Einfluss des Reifeprozesses auf die Stoffwechselwege kann nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sowie zur Jugendtoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei den Nachkommen von Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz von Aortendilatation, verengtem Lungenstamm, fehlgebildeten Sternebrae, unvollständig verknöcherten Sternebrae und unvollständig verknöcherten Halswirbelkörpern beobachtet. Diese Fehlbildungen und Skelettveränderungen wurden jedoch bei Expositionen beobachtet, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, und traten nur bei Föten auf, die von Muttertieren mit mütterlicher Toxizität geboren wurden. Außerdem wurde bei Ratten keine embryofötale Toxizität festgestellt. Daher werden diese Wirkungen als wenig relevant für die klinische Anwendung angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid kolloidal wasserfrei (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Flüssigkeiten, Pulvern oder Nahrungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach der Rekonstitution

Nicht über 25 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Wenn die Lösung zum Einnehmen nicht innerhalb von 16 Stunden verwendet wird, soll sie verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminierter Folienbeutel aus PET/Alu/Low-Density Polyethylen (LDPE).

Packungsgröße: 30 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung

- Bereiten Sie die Doxecitin und Doxribtimin Lösung zum Einnehmen bei Raumtemperatur zu.
- Verwenden Sie die Mischflasche und den Becher (das „Dosiersystem“), die dem Verabreichungs-Kit beiliegen.
- Lösen Sie das Pulver aus der verordneten Anzahl Beutel in Wasser mit Zimmertemperatur auf.
 - Jeder Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin.
 - Verwenden Sie 40 ml Wasser pro Beutel.
- Stellen Sie jeden Morgen einen Tagesvorrat der Lösung zum Einnehmen her. Bei Patienten mit einem Gewicht von > 85,0 kg soll die Lösung für jede einzelne Dosis separat zubereitet werden, wenn die Tagesgesamtmenge 640 ml überschreitet.
 - Gießen Sie zuerst die vorgeschriebene Menge Wasser in die Mischflasche. Fügen Sie dann das Pulver aus den Beuteln hinzu.
 - Verschließen Sie die Mischflasche mit dem Dosierbecher und drehen Sie sie zum Mischen mindestens 20-mal auf den Kopf und wieder zurück.
- Nach der Zubereitung muss die Lösung innerhalb von 16 Stunden eingenommen werden.
- Drehen Sie die Mischflasche vor jeder weiteren Verabreichung mindestens 3-mal langsam auf den Kopf und wieder zurück.
- Verwerfen Sie die Reste, nachdem die dritte Dosis des Tages eingenommen wurde.

Ernährungssonden

Die rekonstituierte KYGEVVI Lösung zum Einnehmen ist mit den meisten handelsüblichen Ernährungssonden (Polyurethan, Polyvinylchlorid, Silikon) ab einem Durchmesser von 4 French und mit einer maximalen Länge von 125 cm kompatibel. Zum Spülen der Sonde genügt ein einziger Spülvorgang mit einem Wasservolumen, das dem Füllvolumen der Sonde entspricht. Befolgen Sie bei der Verabreichung des Arzneimittels die Gebrauchsanweisung der Ernährungssonde.

Die rekonstituierte Lösung ist opaleszierend und farblos und kann am Boden oder oben einige Pulverrückstände aufweisen.

Siehe die Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2013/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

TT.MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstraße 1–2
73614 Schorndorf
Baden-Württemberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird zum {vom CHMP vereinbarter Zeitpunkt} vorgelegt.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety study (PASS)]: TK0109: Beschreibung der Sicherheit und der klinischen Ergebnisse der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.	Jährlich (mit jährlicher erneuter Beurteilung)
Zur Gewährleistung einer angemessenen Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kygevvii bei der Behandlung von Patienten mit Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) legt der MAH jährliche Aktualisierungen zu allen neuen Informationen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Kygevvii vor.	Jährlich (mit jährlicher erneuter Beurteilung)

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KYGEVVI 2 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Doxecitin/Doxribtimin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
30 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

Zum Öffnen eindrücken und anheben.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen: Innerhalb von 16 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen: Nicht über 25 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2013/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

kygevv 2 g/2 g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

KYGEVVI 2 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Doxecitin/Doxribtimin
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

KYGEVVI 2 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Doxecitin/Doxribtimin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KYGEVVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von KYGEVVI beachten?
3. Wie ist KYGEVVI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KYGEVVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KYGEVVI und wofür wird es angewendet?

KYGEVVI enthält die Wirkstoffe Doxecitin und Doxribtimin. KYGEVVI ist eine sogenannte Nukleosidtherapie.

KYGEVVI wird bei Kindern und Erwachsenen, bei denen die ersten Symptome bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres eingesetzt haben, zur Behandlung des Thymidinkinase-2-Mangels (TK2d), einer seltenen Form des vererbten mitochondrialen DNA-Depletions- und Deletionssyndroms, angewendet. Mitochondrien sind Teile der Zelle, die für die Energieproduktion zuständig sind. Sie besitzen ihr eigenes genetisches Material, die sogenannte mitochondriale DNA. TK2d wird durch Mutationen (Veränderungen) in einem Gen namens TK2 verursacht, das eine Anleitung für die Herstellung eines Proteins mit der Bezeichnung Thymidinkinase 2 enthält. Dieses Protein unterstützt die korrekte Funktion der Mitochondrien. Mutationen in dem TK2-Gen führen zur Herstellung eines fehlerhaften Proteins. Infolgedessen können die Mitochondrien nicht genügend Kopien ihrer eigenen DNA herstellen, was bei Patienten mit TK2d zu einem allmählichen Energieverlust führt. TK2d betrifft hauptsächlich die Muskeln und verursacht Schwäche, insbesondere in den für Bewegung, Atmung und Schlucken genutzten Muskeln.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von KYGEVVI beachten?

KYGEVVI darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie KYGEVVI einnehmen, wenn

- Sie Leberprobleme haben oder bereits einmal hatten, da während der Behandlung mit KYGEVVI erhöhte Werte bei Leberfunktionstests auftreten können. Ihr Arzt wird Ihre Leber sowohl vor als auch während der Behandlung mit KYGEVVI untersuchen.
- Sie an Durchfall leiden, da Ihr Arzt in diesem Fall möglicherweise Ihre Dosis anpassen muss.

Einnahme von KYGEVVI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die Zellen (beispielsweise Krebszellen) abtöten können, und Arzneimittel gegen Viren (z. B. Cedazuridin, Cisplatin, Tipiracil, Brivudin, Stavudin, Ribavirin, Fludarabin)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Auswirkungen von KYGEVVI in der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Nehmen Sie dieses Arzneimittel daher nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es ausdrücklich.

Wenn Sie vorhaben, zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, denn es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht, wenngleich keine Auswirkungen auf das Kind erwartet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keine oder fast keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist KYGEVVI einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Störungen der Mitochondrien hat.

Dosierung von KYGEVVI

- Die Dosis von KYGEVVI richtet sich nach Ihrem Gewicht. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele Beutel und welche Wassermenge Sie für die Zubereitung Ihres Tagesvorrats verwenden müssen.
- Die empfohlene tägliche Anfangsdosis beträgt 130 mg Doxecitin und 130 mg Doxribtimin pro kg Körpergewicht und pro Tag.
- Ihr Arzt kann Ihre Dosis anpassen, je nachdem, wie gut Sie das Arzneimittel vertragen.
- Wenn sich Ihr Gewicht ändert, ändert Ihr Arzt möglicherweise die Anzahl der Beutel, die Sie brauchen, um die empfohlene Dosis zu erreichen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer zusammen mit Nahrung ein.

Vorbereitung von KYGEVVI

- Verwenden Sie das empfohlene Dosiersystem (Mischflasche und Becher), um die rekonstituierte Lösung zum Einnehmen herzustellen.
- KYGEVVI darf nur mit Wasser mit Zimmertemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) zubereitet werden.
- Mischen Sie das KYGEVVI Pulver nicht mit anderen Arzneimitteln, Flüssigkeiten, Pulvern oder Nahrungsmitteln.
- Sie müssen die beiliegende **Gebrauchsanweisung** zur Vorbereitung und Einnahme von KYGEVVI sorgfältig lesen und befolgen.

Einnahme von KYGEVVI

- Die Lösung wird 3-mal täglich in drei gleichen Dosen im Abstand von ca. 6 Stunden \pm 2 Stunden über den Mund (oral) eingenommen.
- Sie sollten KYGEVVI zusammen mit Nahrung einnehmen.
- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben oder sich nicht sicher sind, ob Sie das gesamte Arzneimittel eingenommen haben, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Warten Sie bis zur nächsten geplanten Dosis.
- Falls erforderlich, kann dieses Arzneimittel über eine Ernährungssonde mit oder nach einer Mahlzeit gegeben werden (siehe Abschnitt „Verwendung einer Ernährungssonde“).

Verwendung einer Ernährungssonde

- KYGEVVI Lösung zum Einnehmen ist kompatibel mit den meisten handelsüblichen Ernährungssonden (Polyurethan, Polyvinylchlorid, Silikon) ab einem Durchmesser von 4 French und bis zu einer Länge von 125 cm.
- Achten Sie darauf, dass KYGEVVI mit oder nach einer Mahlzeit gegeben wird.
- Wenn Sie KYGEVVI über eine Ernährungssonde einnehmen oder verabreichen, achten Sie darauf, die Anweisungen des Herstellers zu befolgen. Für weitere Informationen fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie eine größere Menge von KYGEVVI eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie denken, dass Sie versehentlich eine höhere als die verordnete Dosis KYGEVVI eingenommen haben, wenden Sie sich so bald wie möglich an Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von KYGEVVI vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, holen Sie die Einnahme nach, sobald Sie es bemerken. Sind es jedoch nur noch 2 Stunden oder weniger bis zur nächsten geplanten Dosis, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Es sollte keine doppelte oder zusätzliche Dosis eingenommen werden, um eine ausgelassene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von KYGEVVI abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrechen oder beenden, kann das dazu führen, dass Ihre Symptome wiederkommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie KYGEVVI absetzen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auch genau überwachen wollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Durchfall
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KYGEVVI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Beutel und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Lösung

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung innerhalb von 16 Stunden verwendet werden.

Nicht über 25 °C lagern. Kann im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Nicht einfrieren.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KYGEVVI enthält

- Die Wirkstoffe sind Doxecitin und Doxribtimin. Ein Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin.
- Die sonstigen Bestandteile sind kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid (E551) und Magnesiumstearat (E470b).

Wie KYGEVVI aussieht und Inhalt der Packung

KYGEVVI ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, das in einem Beutel geliefert wird. Jeder Umkarton enthält 30 Beutel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstraße 1-2
73614 Schorndorf, Baden-Württemberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg

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

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 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

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

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

Latvija
Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsanweisung

Inhaltsverzeichnis

- **Gebrauchsanweisung**
 - Wichtige Informationen
- **Bevor Sie beginnen**
 - Zubehör für die Zubereitung und Einnahme oder Verabreichung von KYGEVVI
- **Wichtige Informationen**
 - Was Sie vor der Vorbereitung und Einnahme oder Verabreichung von KYGEVVI beachten müssen
- **Zubereitung Ihres Tagesvorrats an KYGEVVI**
 - Material bereitlegen
 - Wasser abmessen und Pulver aus den Beuteln hinzufügen
 - Arzneimittel mischen und prüfen
- **Dosierungsmethoden**
 - So messen Sie Ihre individuelle Dosis ab
- **Einzeldosen von 50 ml oder mehr**
 - Einzeldosis abmessen und einnehmen oder verabreichen
- **Einzeldosen von weniger als 50 ml**
 - Einzeldosis abmessen und einnehmen oder verabreichen
- **Zwischen den Einzeldosen**
 - Aufräumen nach der ersten und zweiten Einzeldosis
- **Aufräumen am Ende des Tages**
 - Ausgießen und Aufräumen nach der dritten Einzeldosis
- **Wartung des Dosierbechers**
 - Ersetzen der Dichtung, wenn sie verlegt oder beschädigt wurde
- **Kontaktinformationen**
 - Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker

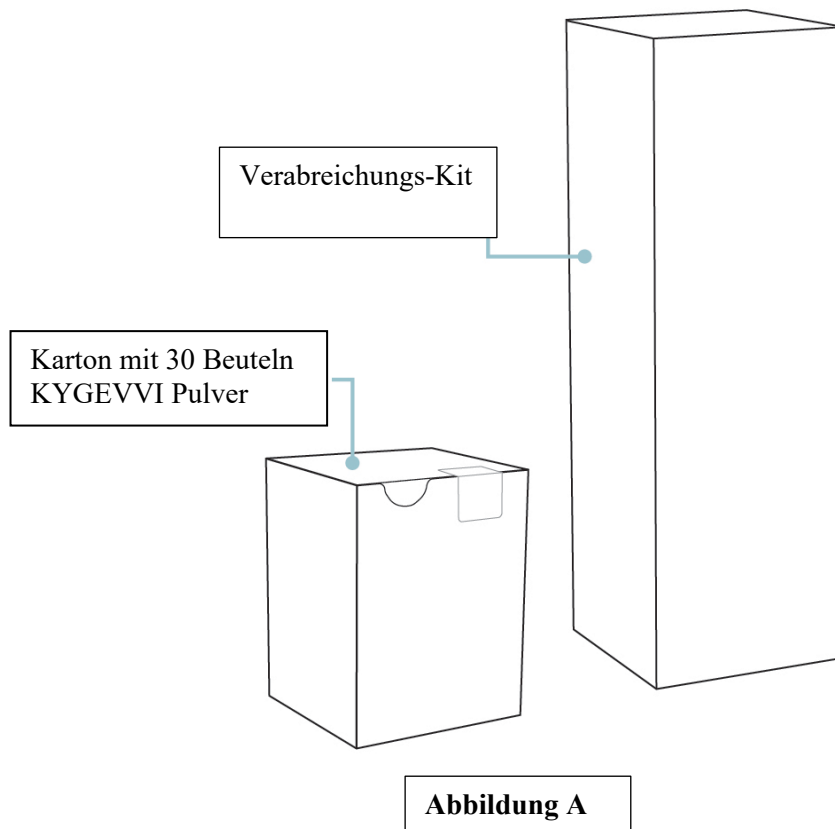
Gebrauchsanweisung

Wichtige Informationen

Diese Gebrauchsanweisung enthält Informationen darüber, wie Sie einen Tagesvorrat von KYGEVVI zubereiten und einnehmen oder verabreichen.

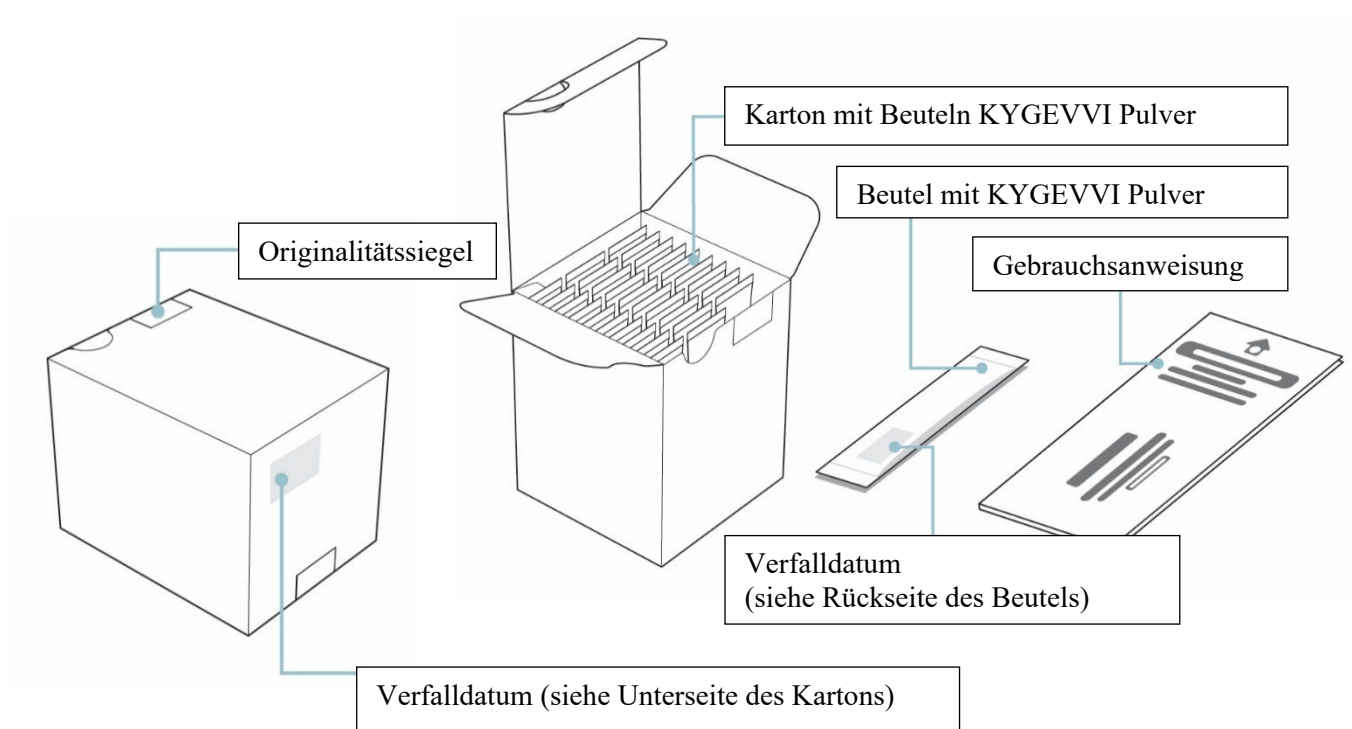
Lesen Sie diese Gebrauchsanweisung vor der Einnahme oder Verabreichung von KYGEVVI und jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung des Arzneimittels erhalten. Es könnten neue Informationen enthalten sein. Diese Informationen ersetzen nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihren Gesundheitszustand oder Ihre Behandlung.

Wenn Ihnen KYGEVVI zum ersten Mal verschrieben wird, erhalten Sie eine oder mehrere Packungen mit je 30 Beuteln KYGEVVI Pulver und das Verabreichungs-Kit (siehe **Abbildung A**).



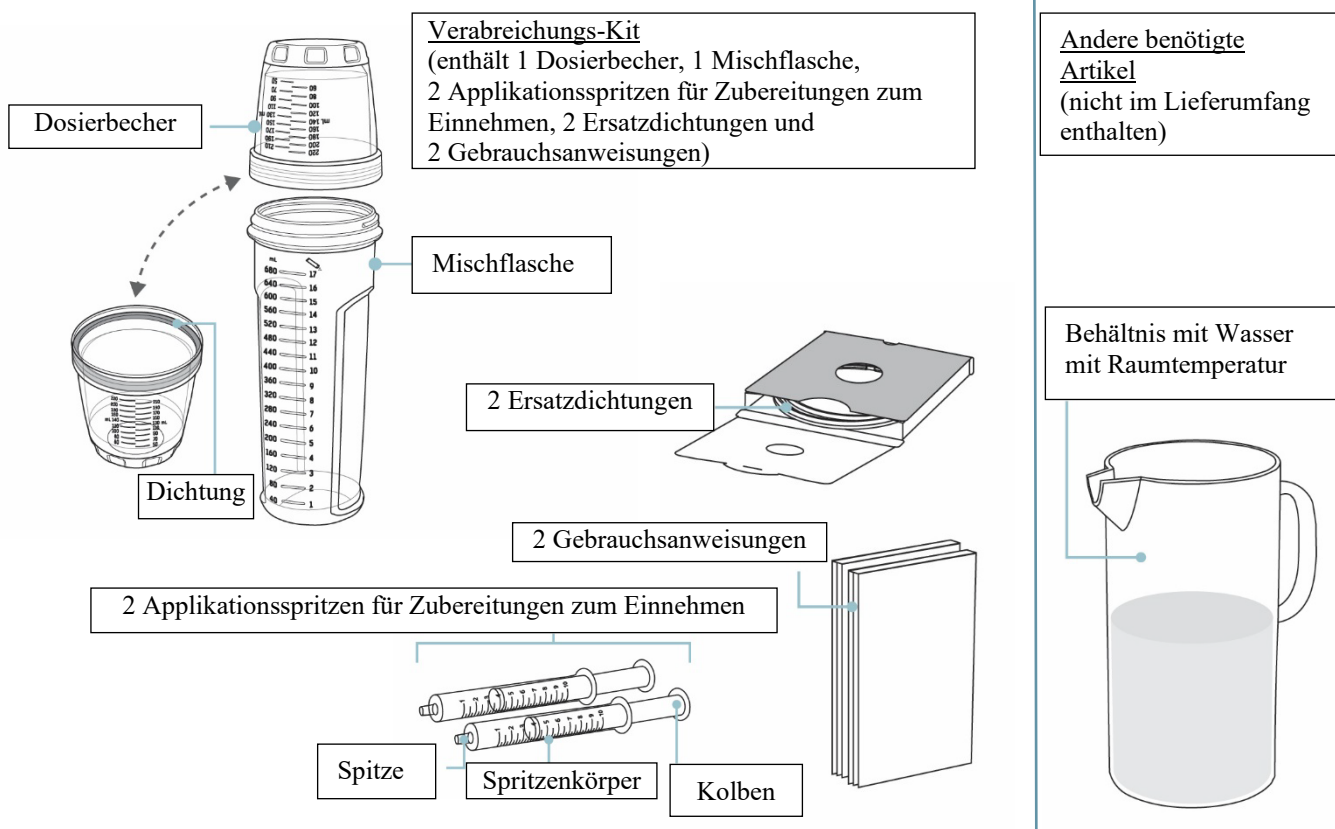
Bevor Sie beginnen

Zubehör für die Zubereitung und Einnahme oder Verabreichung von KYGEVVI Karton mit 30 Beuteln KYGEVVI Pulver



Bevor Sie beginnen

Zubehör für die Zubereitung und Einnahme oder Verabreichung von KYGEVVI

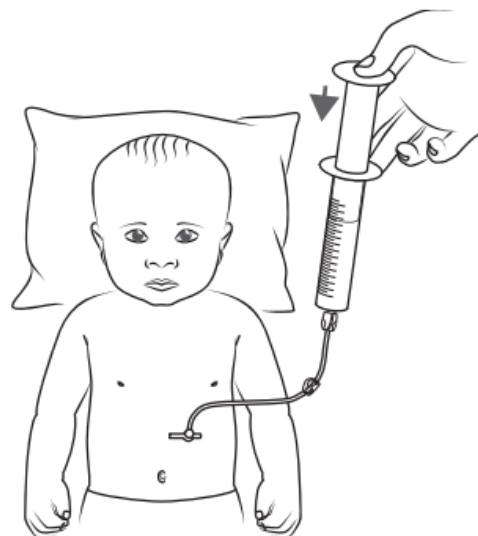


Wichtige Informationen

Was Sie vor der Vorbereitung und Einnahme oder Verabreichung von KYGEVVI beachten müssen

- Sie bereiten einen **Tagesvorrat** an KYGEVVI Lösung zum Einnehmen vor, der in **3 gleichen Dosen** über den Tag verteilt eingenommen wird (im Abstand von etwa **6 Stunden**).
- Wenn Sie oder der Patient, den Sie betreuen, mehr als 85,0 kg wiegen, weist Ihr Arzt Sie möglicherweise an, Ihre 3 Tagesdosen jeweils einzeln zuzubereiten. Es ist wichtig, dass Sie in diesem Fall mit Ihrem Arzt über die genauen Vorbereitungsschritte sprechen.
- KYGEVVI sollte nur von Erwachsenen zubereitet und verabreicht werden.
- Verwenden Sie nur den Dosierbecher, die Mischflasche und die Applikationsspritzen, die Sie mit Ihrem Verabreichungs-Kit erhalten haben.
- Jedes Verabreichungs-Kit enthält zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen. Bewahren Sie die zweite Spritze als Reserve auf.
- Spülen und trocknen Sie die Mischflasche und den Dosierbecher vor dem ersten Gebrauch. Sie dürfen den Dosierbecher, die Mischflasche oder die Spritze **nicht** verwenden, wenn sie verschmutzt oder beschädigt aussehen.
- Jedes Verabreichungs-Kit kann 6 Monate lang verwendet werden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Ersatz benötigen.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, um Ersatz zu erhalten, wenn die Mischflasche, der Dosierbecher oder die Applikationsspritze beschädigt sind oder wenn die Markierungen fehlen oder nicht mehr lesbar sind.
- Sie dürfen die Beutel **nicht** verwenden, wenn das Originalitätssiegel auf dem Umkarton beschädigt ist.
- Mischen Sie KYGEVVI Pulver nur mit Wasser mit Raumtemperatur. Mischen Sie KYGEVVI Pulver **nicht** mit kaltem oder heißem Wasser, Milchpulver oder anderen Flüssigkeiten oder Nahrungsmitteln. Möglicherweise haben Sie nach der Einnahme der 3 Einzeldosen noch etwas von der KYGEVVI Lösung übrig. Entsorgen Sie alle Reste der KYGEVVI Lösung zum Einnehmen am Ende eines jeden Tages.
- Wenn vor der Verwendung Pulver aus einem Beutel verschüttet wird, dürfen Sie den Beutel **nicht** verwenden. Werfen Sie ihn weg und verwenden Sie einen neuen Beutel mit KYGEVVI Pulver.

KYGEVVI Lösung zum Einnehmen ist mit den meisten Ernährungssonden kompatibel. Bereiten Sie Ihren Tagesvorrat an KYGEVVI gemäß dieser Gebrauchsanweisung vor und folgen Sie dann den Anweisungen für die Verabreichung von KYGEVVI über eine Ernährungssonde.



Zubereitung Ihres Tagesvorrats an KYGEVVI

Material bereitlegen

Schritt 1

- a) Waschen Sie Ihre Hände gut mit Wasser und Seife.
- b) Stellen Sie die Mischflasche, den Dosierbecher und die Applikationsspritze (falls Sie sie zum Abmessen Ihrer individuellen Dosis benötigen) auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche. Wenn der Dosierbecher an der Mischflasche befestigt ist, schrauben Sie ihn von der Mischflasche ab und stellen ihn hin (siehe **Abbildung B**).
- c) Wenn Sie den KYGEVVI Umkarton zum ersten Mal öffnen, brechen Sie das Originalitätssiegel auf.
- d) Nehmen Sie die verschriebene Anzahl von Beuteln mit KYGEVVI Pulver, die Sie für Ihren Tagesvorrat an KYGEVVI benötigen, aus dem Umkarton. Aus Ihrem Tagesvorrat an KYGEVVI werden 3 gleiche Dosen über den Tag verteilt entnommen.
- e) Öffnen Sie die Beutel mit KYGEVVI Pulver **erst** in Schritt 2.

Hinweis: Die Mischflasche hat auf der Vorderseite Markierungen in 40-ml-Schritten, wobei jeder Schritt einem Beutel des Arzneimittels entspricht. Der Dosierbecher hat auf der Vorder- und Rückseite Markierungen in 10-ml-Schritten, die so versetzt sind, dass Sie in 5-ml-Schritten messen können.

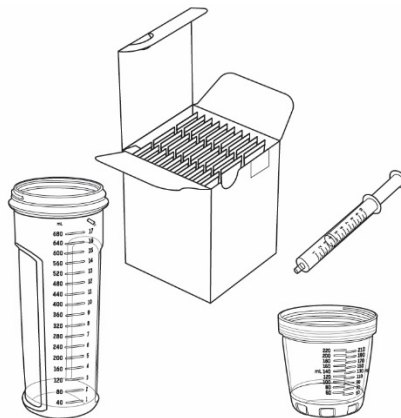


Abbildung B

Zubereitung Ihres Tagesvorrats an KYGEVVI

Wasser abmessen und Pulver aus den Beuteln hinzufügen

Schritt 2

- Gießen Sie auf einer ebenen Fläche die vorgeschriebene Menge an Wasser mit Raumtemperatur in die Mischflasche (siehe **Abbildung C**).
 - Gießen Sie das Wasser **nicht** in den Dosierbecher.
 - Wichtig:** Geben Sie vor diesem Schritt **kein** Pulver aus den Beuteln in die Mischflasche.
- Vergewissern Sie sich, dass die Mischflasche bis zu der Markierung mit Wasser gefüllt ist, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Menge entspricht. Die Markierung sollte auch mit der Anzahl der Beutel übereinstimmen, die Sie für Ihren Tagesvorrat benötigen (siehe **Abbildung C**).
- Überprüfen Sie, ob Sie die richtige Anzahl an Beuteln mit KYGEVVI Pulver für Ihren Tagesvorrat laut Ihrer Verordnung abgezählt haben.
- Klopfen Sie den Pulverbeutel auf eine harte Unterlage, damit sich das Pulver vom Bereich der gestrichelten Linie entfernt und am Boden des Beutels sammelt (siehe **Abbildung D**).
- Falten und reißen oder schneiden Sie vorsichtig entlang der gestrichelten Linie (siehe **Abbildung E**). Wenn Sie Pulver verschütten, dürfen Sie es **nicht** mehr verwenden. Werfen Sie den Beutel mit dem Pulver weg und verwenden Sie einen neuen Beutel.
- Leeren Sie den gesamten Inhalt des Beutels in die Mischflasche mit Wasser. Achten Sie darauf, den Beutel nicht in die Mischflasche fallen zu lassen (siehe **Abbildung F**).
- Geben Sie immer nur 1 Beutel nach dem anderen in die Mischflasche. Wiederholen Sie die **Schritte 2d bis 2f** für jeden Beutel, bis Sie die verschriebene Anzahl an Beuteln für Ihren Tagesvorrat eingefüllt haben.



Wasserstand in der Mischflasche prüfen

Abbildung C

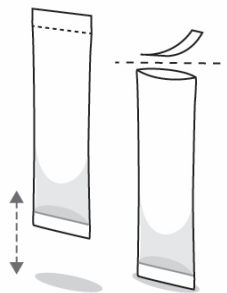


Abbildung D

Abbildung E

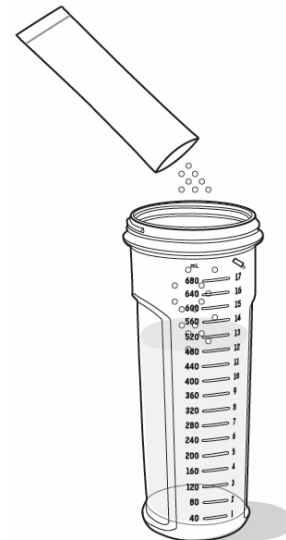


Abbildung F

Zubereitung Ihres Tagesvorrats an KYGEVVI

Arzneimittel mischen und prüfen

Schritt 3

- Schrauben Sie den Dosierbecher fest auf die Mischflasche (siehe **Abbildung G**).
- Legen Sie eine Hand an das Ende der Mischflasche und die andere Hand an das Ende des Dosierbechers. Drehen Sie die Flasche langsam auf den Kopf und wieder zurück. **Wiederholen Sie dies mindestens 20-mal** (siehe **Abbildung H**).
- Prüfen Sie die Lösung. Wenn Sie Klümpchen sehen, drehen Sie weiter, bis diese sich aufgelöst haben (siehe **Abbildung I**).
- Die Lösung wird trüb sein und es zeigen sich am Boden oder oben einige Pulverrückstände, aber das ist normal.

Sie haben jetzt Ihren Tagesvorrat an KYGEVVI Lösung zum Einnehmen für **3 Einzeldosen** zubereitet, oder, wenn Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie Ihre Einzeldosen separat zubereiten sollen, haben Sie nun Ihre Einzeldosis. Nehmen Sie KYGEVVI Lösung zum Einnehmen mit einer (Zwischen-)Mahlzeit ein.

Abbildung G

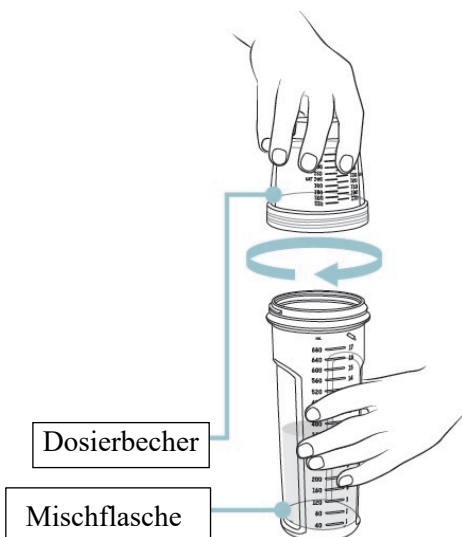


Abbildung H

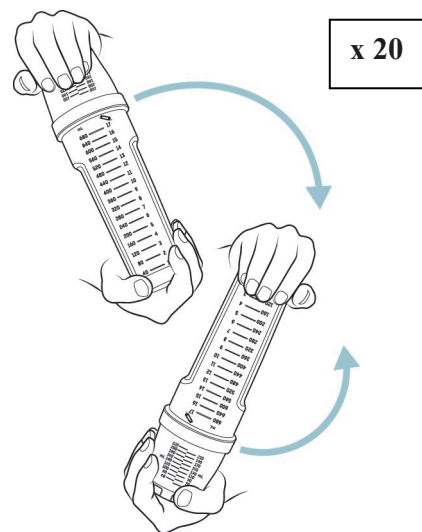
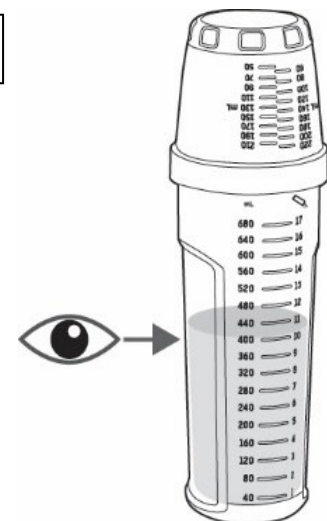




Abbildung I



Dosierungsmethoden

So messen Sie Ihre individuelle Dosis ab

Es gibt je nach Ihrer individuellen Dosis 2 verschiedene Methoden, KYGEVVI Lösung einzunehmen oder zu verabreichen. Verwenden Sie die folgende Tabelle, um herauszufinden, welche Schritte Sie durchführen sollten:

Dosen von 50 ml oder mehr	Dosen von weniger als 50 ml (der Dosierbecher wird nur für die Vorbereitung der Dosis verwendet)
<p>Beispiel 100 ml</p>  <p>Folgen Sie Schritt 4</p>	<p>Beispiel 14 ml</p>  <p>Folgen Sie Schritt 5</p>

Einzeldosen von 50 ml oder mehr

Einzeldosis abmessen und einnehmen oder verabreichen

Sie müssen den Dosierbecher verwenden, um Ihre individuelle Dosis abzumessen und einzunehmen oder zu verabreichen.

Schritt 4. Einzeldosen von 50 ml oder mehr

- a) Vergewissern Sie sich, dass der Dosierbecher auf der Mischflasche dicht schließt, und mischen Sie die bereits zubereitete Lösung zum Einnehmen, indem Sie die Mischflasche mindestens 3-mal langsam auf den Kopf drehen und wieder zurück.
- b) Schrauben Sie den Dosierbecher von der Mischflasche ab und stellen Sie ihn auf eine ebene Fläche.
- c) Gießen Sie KYGEVVI Lösung zum Einnehmen aus der Mischflasche in den Dosierbecher, bis die Markierung auf dem Dosierbecher für Ihre verschriebene Einzeldosis erreicht ist (siehe **Abbildung J**). **Hinweis:** Ihre Dosis kann von der in Abbildung J gezeigten Dosis abweichen.
- d) Trinken oder verabreichen Sie die gesamte Lösung zum Einnehmen aus dem Dosierbecher (siehe **Abbildung K**).
- e) Wenn es Zeit für die **zweite oder dritte Einzeldosis** ist, wiederholen Sie die **Schritte 4a bis 4d** für jede Einzeldosis.
- f) Nach der **ersten oder zweiten Einzeldosis** folgen Sie den Anweisungen in **Schritt 6** zur Reinigung der Materialien und Aufbewahrung der KYGEVVI Lösung zum Einnehmen. Nach der **dritten Einzeldosis** folgen Sie den Anweisungen in **Schritt 7** zur Reinigung der Materialien und Entsorgung der KYGEVVI Lösung zum Einnehmen.



Abbildung J



Abbildung K

Einzel Dosen von weniger als 50 ml

Einzel Dosis abmessen und einnehmen oder verabreichen

Schritt 5. Einzel Dosis von weniger als 50 ml

Sie müssen den Dosierbecher und die Applikationsspritze verwenden, um Ihre individuelle Dosis abzumessen und einzunehmen oder zu verabreichen.

- a) Mischen Sie die bereits vorbereitete Lösung zum Einnehmen, indem Sie die Mischflasche mindestens 3-mal langsam auf den Kopf drehen und wieder zurück.
- b) Schrauben Sie den Dosierbecher von der Mischflasche ab und stellen Sie ihn auf eine ebene Fläche.
- c) Füllen Sie etwas mehr als die für Ihre verschriebene Einzel Dosis benötigte Menge der Lösung zum Einnehmen in den Dosierbecher (siehe **Abbildung L**).
- d) Drücken Sie den Kolben der Applikationsspritze ganz nach unten, damit sich beim Messen der Dosis keine Luft in der Spritze befindet (siehe **Abbildung M**).

Wenn Sie die Lösung zum Einnehmen an kleine Kinder verabreichen, müssen diese sitzen und festgehalten werden, um zu verhindern, dass die Lösung in den „falschen Hals“ kommt oder das Kind sich verschluckt.

- e) Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in den Dosierbecher mit der Lösung zum Einnehmen. Füllen Sie die Applikationsspritze, indem Sie den Kolben zurückziehen, bis er die Markierung auf der Spritze erreicht, die Ihrer verschriebenen individuellen Dosis entspricht (siehe **Abbildung N**). Je nach Ihrer individuellen Dosis muss **Schritt 5e** möglicherweise wiederholt werden.



Abbildung L

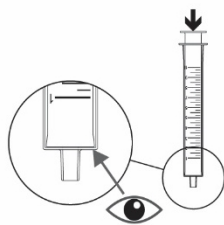


Abbildung M



Abbildung N

- f) Setzen Sie die Spitze der Spritze in den Mund und richten Sie sie auf die Innenseite einer Wange (siehe **Abbildung O**).
- g) Drücken Sie den Kolben langsam ganz nach unten, bis die Spritze leer ist (siehe **Abbildung O**).

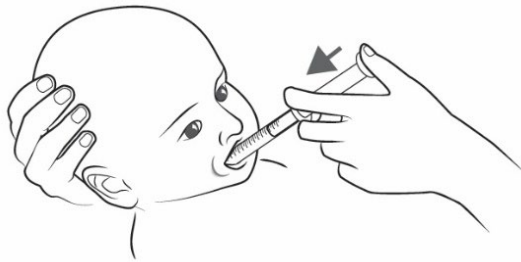


Abbildung O

- h) Wenn Ihre verschriebene Dosis mehr als 10 ml beträgt, wiederholen Sie die **Schritte 5d bis 5g**, bis die volle Einzeldosis eingenommen oder verabreicht ist.
- i) Gießen Sie die restliche Lösung zum Einnehmen aus dem Dosierbecher zurück in die Mischflasche.
- j) Wenn es Zeit für die **zweite oder dritte Einzeldosis** ist, wiederholen Sie die **Schritte 5a bis 5i** für jede Einzeldosis.
- k) Nach der **ersten oder zweiten Einzeldosis** folgen Sie den Anweisungen in **Schritt 6** zur Reinigung der Materialien und Aufbewahrung von KYGEVVI. Nach der **dritten Einzeldosis** folgen Sie den Anweisungen in **Schritt 7** zur Reinigung der Materialien und Entsorgung von KYGEVVI.

Zwischen den Einzeldosen Aufräumen nach der ersten und zweiten Einzeldosis

Schritt 6.

Nach dem Einnehmen der ersten oder zweiten Einzeldosis:

- Spülen Sie den Dosierbecher nach jedem Gebrauch mit kaltem Wasser aus (siehe **Abbildung P**).
- Trocknen Sie den Dosierbecher mit einem sauberen, trockenen Tuch ab.
- Wenn der Dosierbecher trocken ist, schrauben Sie ihn fest auf die Mischflasche (siehe **Abbildung Q**) und lagern Sie diese bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank, bis es Zeit für die nächste Einzeldosis ist.
 - Wenn Sie die Applikationsspritze verwendet haben, reinigen Sie sie mit kaltem Wasser:
 - Spülen Sie die Applikationsspritze mit kaltem Wasser aus, indem Sie sie mit Wasser füllen und es wieder herausdrücken (siehe **Abbildung R**). Ziehen Sie dann den Kolben aus dem Spritzenkörper und spülen Sie beides unter fließendem Leitungswasser ab (siehe **Abbildung R**), bis sie sauber sind.
 - Lassen Sie den Spritzenkörper und den Kolben der Applikationsspritze an der Luft trocknen. Wenn der Spritzenkörper und der Kolben der Spritze trocken sind, setzen Sie die Spritze wieder zusammen.
 - Spülen Sie den Dosierbecher oder die Applikationsspritze **nicht** in der Spülmaschine.



Abbildung P

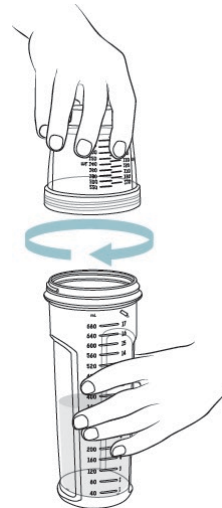


Abbildung Q



Abbildung R

Aufräumen am Ende des Tages

Ausgießen und Aufräumen nach der dritten Einzeldosis

Schritt 7

Nachdem Sie die dritte Einzeldosis eingenommen oder verabreicht haben, schütten Sie eventuelle Reste der KYGEVVI Lösung zum Einnehmen in das Waschbecken.

Bewahren Sie KYGEVVI Lösung zum Einnehmen **nicht** für einen anderen Tag auf.

- Entfernen Sie die Dichtung des Dosierbechers, um ihn gründlich zu reinigen (siehe **Abbildung S**).
- Reinigen Sie die Mischflasche, den Dosierbecher und die Dichtung von Hand mit warmem Wasser und Spülmittel. Entfernen Sie Rückstände in der Mischflasche oder dem Dosierbecher mit einer Spülbürste (siehe **Abbildung T**).
- Trocknen Sie die Mischflasche, den Dosierbecher und die Dichtung mit einem sauberen Tuch. Legen Sie die trockene Dichtung wieder in den Dosierbecher, wobei die **dünne Seite der Dichtung** in Richtung der Rille zeigt.
- Wenn Sie die Applikationsspritze verwendet haben, reinigen Sie sie mit kaltem Wasser:
 - Spülen Sie die Applikationsspritze mit kaltem Wasser aus, indem Sie sie mit Wasser füllen und es wieder herausdrücken (siehe **Abbildung U**). Ziehen Sie dann den Kolben aus dem Spritzenkörper und spülen Sie beides unter fließendem Leitungswasser ab, bis sie sauber sind (siehe **Abbildung U**).
 - Lassen Sie den Spritzenkörper und den Kolben der Applikationsspritze an der Luft trocknen. Wenn der Spritzenkörper und der Kolben der Spritze trocken sind, setzen Sie die Spritze wieder zusammen.
- Spülen Sie die Mischflasche, den Dosierbecher, die Dichtung oder die Applikationsspritze **nicht** in der Spülmaschine.
- Bewahren Sie alle Materialien bis zur nächsten Verwendung an einem sauberen, trockenen und für Kinder unzugänglichen Ort auf.



Abbildung S

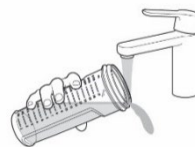


Abbildung T



Abbildung U



Wartung des Dosierbechers

Ersetzen der Dichtung, wenn sie verlegt oder beschädigt wurde

Auswechseln der Dichtung des Dosierbechers

Wenn Sie die Dichtung des Dosierbechers verlegen oder wenn Sie feststellen, dass Lösung austritt, wenn die Mischflasche und der Dosierbecher fest verschlossen sind, tauschen Sie die Dichtung gegen eine der beiden Ersatzdichtungen aus, die im Lieferumfang des Verabreichungs-Kits enthalten sind. Gehen Sie wie folgt vor, um die Dichtung zu ersetzen:

- Nehmen Sie die Dichtung vom Dosierbecher ab (siehe **Abbildung V**). Überspringen Sie diesen Schritt, wenn Sie die Dichtung verlegt haben.
- Spülen Sie die Rille des Dosierbechers mit warmem Wasser (siehe **Abbildung W**).
- Holen Sie eine neue Dichtung aus der Schachtel mit den Ersatzdichtungen (siehe **Abbildung X**).
- Setzen Sie die Dichtung in die Rille des Dosierbechers ein, wobei die **dünne Seite der Dichtung** in Richtung der Rille zeigt (siehe **Abbildung Y**).



Abbildung V



Abbildung W

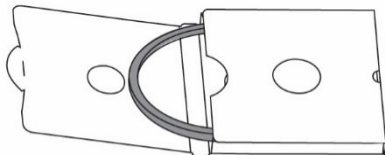


Abbildung X



Abbildung Y

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Fragen zu dieser Gebrauchsanweisung haben.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.