

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KYGEVVI 2 g / 2 g suukaudse lahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 2 g doksetsitiini ja 2 g doksribtimiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse lahuse pulber
Valge kuni valkjass pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KYGEVVI on näidustatud geneetiliselt kinnitatud tümidiinkinaas 2 puudulikkusega laste ja täiskasvanud patsientide raviks, kelle sümptomid ilmsesid mitte hiljem kui 12 aasta vanuselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

KYGEVVI on näidustatud kasutamiseks mitokondriaalsete haigustega patsientide ravis kogunud tervishoiutöötajate juhendamisel ja järelevalve all.

Annustamine

KYGEVVI annustamine põhineb patsiendi kehakaalul; ravimi väljakirjutanud arst peab patsiendi kehakaalu uuesti hindama.

KYGEVVI tiitritakse ja annustatakse vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele, kuni maksimaalse soovitatava säilitusannuseni 400 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 400 mg/kg ööpäevas doksribtimiini.

KYGEVVI tuleb manustada iga päev koos toiduga kolmes võrdses annuses.

Tabel 1. KYGEVVI soovitatav annustamisgraafik¹

Algne annus	130 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 130 mg/kg ööpäevas doksribtimiini
Päev 14: vahepealne annus	260 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 260 mg/kg ööpäevas doksribtimiini
Päev 28: säilitusannus	400 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 400 mg/kg ööpäevas doksribtimiini

¹Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel peab annuse tiitrimine olema aeglasem (iga annuse suurendamise vahele peab jääma vähemalt 4 nädalat).

Tabelites 2, 3, 4 ja 5 on esitatud KYGEVVI pulbri kotikeste sobiv number ja vajalik lahjendusmaht kehakaalu kohta soovitatud annusetasemetega jaoks.

Hilinenud või unustatud annus

Kui annus unustatakse, tuleb see võtta võimalikult kohe. Kui aga järgmise annuseni on jäänud kaks tundi või vähem, ei tohi annust võtta. Patsient peab võtma järgmise annuse tavalisel ajal. Unustatud annuse korvamiseks ei tohi topelt- või lisaannust võtta.

Kui annus sülitatakse välja või ei ole kindel, kas kogu ravim on võetud, ei tohi teist annust võtta. Oodake järgmise plaanilise annuseni.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel pole spetsiifilist farmakokineetilist hindamist läbi viidud. Eakatel patsientidel ei ole 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta saadud piiratud andmete põhjal annuse kohandamine soovitatav.

Neerukahjustus

Doksetsitiini ja doksribtimiini kasutamise kogemus neerukahjustusega geneetiliselt kinnitatud tümidiinkinaas 2 puudulikkusega (*thymidine kinase 2 deficiency*, TK2d) patsientidel puudub. Kerge neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] ≥ 60 ja ≤ 90 ml/min / $1,73$ m²) patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada. Mõõduka (eGFR ≥ 30 ja ≤ 59 ml/min/ $1,73$ m²) või raske (eGFR ≥ 15 ja ≤ 29 ml/min/ $1,73$ m²) neerukahjustusega patsientidele ei saa spetsiifilisi annusesoovitusi teha (vt lõik 5.2).

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel võib esineda suurenenud ekspositsioon (vt lõik 5.2), mistõttu tuleb kasutada aeglasemat annuse tiitrimist (vähemalt 4 nädalat iga annuse suurendamise vahel), et hinnata annuse talutavust ja vähendada KYGEVVI suure ekspositsiooniga seotud võimalikke ohuriske.

Maksakahjustus

Doksetsitiini ja doksribtimiini kasutamise kogemus maksakahjustusega patsientidel on piiratud. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (National Cancer Institute – tööühma Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) kriteeriumid) (vt lõik 4.4). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel annuse reguleerimiseks ei ole piisavalt andmeid saadaval.

Manustamisviis

KYGEVVI on suukaudseks kasutamiseks.

Suukaudset valmislahust tuleb võtta toiduga kolm korda ööpäevas võrselt jaotatud annustes, vahega ligikaudu 6 tundi \pm 2 tundi.

Tabel 2. Soovitatav 130 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 130 mg/kg ööpäevas doksribtimiini suukaudse lahuse algannuse valmistamine ja annustamine kehakaalu järgi

Kehakaal (kg)	Ööpäevase suukaudse lahuse valmistamine		Algne annuse maht (ml) (manustatakse kolm korda ööpäevas)		
	Kotikeste arv valmistamiseks ^b	Vee maht (ml) ^a			
3,0...3,4	1	40	2,5		
3,5...3,9			3		
4,0...4,4			3,5		
4,5...4,9			4		
5,0...5,9			4,5		
6,0...6,9			5,5		
7,0...7,9			6		
8,0...8,9			7		
9,0...10,4			8		
10,5...11,9			10		
12,0...13,9			11		
14,0...15,9			13		
16,0...17,4			2	80	14
17,5...18,9					16
19,0...20,9	17				
21,0...24,9	20				
25,0...27,9	22				
28,0...31,9	25				
32,0...34,9	3	120			28
35,0...37,9			30		
38,0...41,9			35		
42,0...47,9			40		
48,0...54,9	4	160	45		
55,0...61,9			50		
62,0...72,9			55 ^c		
73,0...84,9	5	200	65		
85,0...92,9	6	240	75		
93,0...109,9	7	280	85		
110,0...120,0	8	320	100		

^a Suukaudse valmislahuse ühe ööpäeva varu valmistamiseks kuluva pulbri lahustamiseks vajaminev vee maht.
^b See arv näitab, mitu kotikest läheb vaja suukaudse valmislahuse ühe ööpäeva varu valmistamiseks.
^c Iga üksikannuse maht ei pruugi kolmega korrutatuna vastata näidatud vee ööpäevasele kogumahule – see ei ole viga. Suukaudse valmislahuse lõppmaht suureneb, kui vee mahule lisatakse ettenähtud arv kotikesi.

Tabel 3. Soovitatav 260 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 260 mg/kg ööpäevas doksribtimiini suukaudse lahuse 14. päeva vahepealse annuse valmistamine ja annustamine kehakaalu järgi

Kehakaal (kg)	Ööpäevase suukaudse lahuse valmistamine		Algse annuse maht (ml) (manustatakse kolm korda ööpäevas)		
	Kotikeste arv valmistamiseks ^b	Vee maht (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

Tabel 3. Soovitatav 260 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 260 mg/kg ööpäevas doksribtimiini suukaudse lahuse 14. päeva vahepealse annuse valmistamine ja annustamine kehakaalu järgi

Kehakaal (kg)	Ööpäevase suukaudse lahuse valmistamine		Algse annuse maht (ml) (manustatakse kolm korda ööpäevas)
	Kotikeste arv valmistamiseks ^b	Vee maht (ml) ^a	
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 Suukaudse valmislahuse ühe ööpäeva varu valmistamiseks kuluva pulbri lahustamiseks vajaminev vee maht.
^b See arv näitab, mitu kotikest läheb vaja suukaudse valmislahuse ühe ööpäeva varu valmistamiseks.
^c Iga üksikannuse maht ei pruugi kolmega korrutatuna vastata näidatud vee ööpäevase kogumahule – see ei ole viga. Suukaudse valmislahuse lõppmaht suureneb, kui vee mahule lisatakse ettenähtud arv kotikesi.

Tabel 4. Soovitatav 400 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 400 mg/kg ööpäevas doksribtimiini suukaudse lahuse 28. päeva säilitusannuse valmistamine ja annustamine kehakaalu järgi

Kehakaal (kg)	Ööpäevase suukaudse lahuse valmistamine		Algse annuse maht (ml) (manustatakse kolm korda ööpäevas)
	Kotikeste arv valmistamiseks ^b	Vee maht (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

Tabel 4. Soovitav 400 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 400 mg/kg ööpäevas doksribtimiini suukaudse lahuse 28. päeva säilitusannuse valmistamine ja annustamine kehakaalu järgi

Kehakaal (kg)	Ööpäevase suukaudse lahuse valmistamine		Algse annuse maht (ml) (manustatakse kolm korda ööpäevas)
	Kotikeste arv valmistamiseks ^b	Vee maht (ml) ^a	
73,0...85,0	15	600	210 ^c

^a Suukaudse valmislahuse ühe ööpäeva varu valmistamiseks kuluva pulbri lahustamiseks vajaminev vee maht.
^b See arv näitab, mitu kotikest läheb vaja suukaudse valmislahuse ühe ööpäeva varu valmistamiseks.
^c Iga üksikannuse maht ei pruugi kolmega korrutatuna vastata näidatud vee ööpäevasele kogumahule – see ei ole viga. Suukaudse valmislahuse lõppmaht suureneb, kui vee mahule lisatakse ettenähtud arv kotikesi.

MÄRKUS. Kogemus > 85 kg kaaluvate patsientidega on väga piiratud. Kui patsiendi kehakaal on > 85,0 kg, ületab ööpäevane kogumaht 640 ml ja suukaudse lahuse **üksikannust** tuleb valmistada **kolm korda ööpäevas**, mitte kord ööpäevas.

Kui üksikannuse maht ületab 225 ml, tuleb see jagada kahte eraldi ossa, mis võetakse vahetult üksteise järel. Iga osa tuleb täpselt mõõta ja manustada manustamiseseadmete komplekti annustamistopsi abil.

Tabel 5. Soovitav KYGEVVI suukaudse lahuse 28. päeva säilitusannuse valmistamine ja annustamine kehakaalu järgi patsientidele kehakaaluga > 85,0 kg

Kehakaal (kg)	Kotikeste arv valmistamiseks ^b	Vee maht (ml) ^a	Algne annuse maht (ml) (manustatakse kolm korda ööpäevas)
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 Suukaudse valmislahuse valmistamiseks kuluva pulbri lahustamiseks vajaminev vee maht.
^b See arv näitab, mitu kotikest läheb vaja suukaudse valmislahuse valmistamiseks.
^c Iga üksikannuse maht ei pruugi vastata näidatud vee kogumahule – see ei ole viga. Suukaudse valmislahuse lõppmaht suureneb, kui vee mahule lisatakse ettenähtud arv kotikesi.

Kui patsient ei saa neelata, saab KYGEVVI näidustatud annuse manustada toitmissondi abil. Ravimi manustamiseks järgige toitmissondi juhiseid.

- Valmistage suukaudne lahus ette soovitud manustamiseseadme komplekti abil.
- Lahustage ettenähtud arv pulbrikotikesi toatemperatuuril veega.
 - Kasutage 40 ml vett kotikese kohta.
 - Ärge segage mis tahes muude ravimite, vedelike, pulbrite ega toitudega.
- Valmistage igal hommikul suukaudset lahust ühe ööpäeva varu või kui patsientidel kehakaaluga > 85,0 kg ületab ööpäevane kogumaht 640 ml, tuleb lahus iga üksikannuse jaoks eraldi valmistada.
 - Valage ettenähtud kogus vett kõigepealt segamispudellisse. Seejärel lisage kotikestest pulber.
 - Sulgege segamispudel annustamistopsiga ja pöörake pudelit segamiseks tagurpidi ja tagasi vähemalt 20 korda.
 - Pärast manustamist hoiustage segamispudel toatemperatuuril või külmikus.
- Enne iga manustamist pöörake segamispudelit aeglaselt tagurpidi ja tagasi vähemalt kolm korda.

Pärast ööpäeva kolmanda annuse võtmist allesjäänud ravim tuleb ära visata.

Ravimiparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

TK2d kliinilise väljendusena on täheldatud maksaensüümide suurenenud aktiivsust ja maksafunktsiooni häiret/puudulikkust. Kliinilistes uuringutes on alaniinaminotransferaasi [ALAT] ja/või aspartaataminotransferaasi [ASAT] taseme tõusu täheldatud KYGEVVI ravi saanud TK2d-ga patsientidel. Transaminaasi taset tuleb kontrollida enne ravi alustamist ning maksafunktsiooni muutusi tuleb jälgida KYGEVVI ravi vältel ning tavapärase patsiendihoolduse raames kindla aja tagant.

Kõhulahtisus on TK2d-ga seotud sümptom ja teadaolev KYGEVVI kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Kõhulahtisust saab ohjata tavapärase patsiendihooldusega, sh kõhulahtisusevastaste preparaatide abil. Kõhulahtisuse raskusastmest lähtuvalt tuleb KYGEVVI annust kas vähendada või manustamine ajutiselt katkestada, kuni kõhulahtisus leeveneb või naaseb algtasemele, ning seejärel järk-järgult jätkata talutava annusega (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Täiskasvanutel ega lastel ei ole *in vivo* koostoimeuuringuid läbi viidud. Mõjutades ensüüme, mis metaboliseerivad doksetsitiini või doksribtimiini, või nukleosiiditransportereid, võib teatud tsütotoksilistel ja viirusvastastel ravimitel (nt tsedasuridiin, tsiplatiin, tipiratsiil, brivudiin, stavudiin, ribaviriin, fludarabiin) olla koostoime doksetsitiini ja doksribtimiiniga. Koostoimet ei ole seni täheldatud TK2d-ga patsientidel, keda on ravitud doksetsitiini ja doksribtimiiniga. Selle koostoime kliiniline olulisus ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doksetsitiini ja doksribtimiini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Platsenta nukleosiiditransporterid transpordivad endogeenseid pürimidiini nukleosiide läbi platsenta, et aidata rahuldada loote nukleosiidide vajadust.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

KYGEVVI kasutamist raseduse planeerimisel ja ajal võib kaaluda, kui kliiniline kasu kaalub üles riski.

Imetamine

Pole teada, kas doksetsitiin ja doksribtimiin erituvad inimese rinnapiima, kuid endogeenseid pürimidiini nukleosiide ja nukleotiide leidub looduslikult inimese rinnapiimas. KYGEVVI terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole tõenäoline mõju imetatavatele imikutele. KYGEVVI võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Doksetsitiini ja doksribtimiini toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Doksetsitiin ja doksribtimiin ei mõjuta või mõjutavad ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete sagedus põhineb kliinilistest uuringutest (MT-1621-101 ja TK0102) kogutud andmetel 50 patsiendilt, kes puutusid kokku ravimiga KYGEVVI mediaankestusega 78,2 kuud (minimaalselt 4,

maksimaalselt 157) ja kelle säilitusannuse mediaanväärtus oli 387,2 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 387,2 mg/kg ööpäevas doksribtimiini (minimaalselt 170; maksimaalselt 400).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (86%), oksendamine (28%), kõhuvalu (sh ülakõhuvalu) (26%).

Kõrvaltoimete tabelloend

Kliiniliste uuringute põhjal tuvastatud kõrvaltoimed on liigitatud MeDRA organisüsteemi klasside ning eelistatud termini ja sageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). TK2d madal esinemissagedus ja ravimiohutuse andmebaasi väiksus ei võimalda tuvastada harvadeks või väga harvadeks liigitatud kõrvaltoimeid.

Tabel 6. Kõrvaltoimete tabelloend

Organisüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu (sh ülakõhuvalu)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Seedetrakti häired, nt kõhulahtisus, oksendamine ja kõhuvalu (sh ülakõhuvalu), on ravi korral doksetsitiini ja doksribtimiiniga väga sageli teatatud kõrvaltoimed. Ühendatud ohutuspopulatsiooni 37 osalejat 50-st (74%) põdes kõhulahtisust varakult (< 3 kuud) pärast ravi alustamist. Enamik kõhulahtisuse juhtusid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja isetaanduvad või leevenesid annuse ajutisel vähendamisel. Kõhulahtisuse 133 juhust 12% (16/133) vajasis annuse vähendamist mediaankestusega 80 päeva (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Mitte ühelgi 50 osalejast ei katkestatud annust seedetrakti häirete, sh kõhulahtisuse tõttu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega seotud sümptomite kohta andmed puuduvad.

Doksetsitiini annuseid 130 mg/kg ööpäevas ja doksribtimiini annuseid 130 mg/kg ööpäevas, mida tiitriti säilitusannuseni 400 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 400 mg/kg ööpäevas doksribtimiini vaheannustega 260 mg/kg ööpäevas doksetsitiini ja 260 mg/kg ööpäevas doksribtimiini on kliinilistes uuringutes manustatud kolme võrdse ööpäevase annusena ilma annust piirava toksilisuseta.

Üleannustamise korral on soovitatav patsientidel korralikult jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtusid ja sümptomeid ning viivitamatult tuleb kehtestada asjakohane sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX29

Toimemehhanism

Doksetsitiini ja doksribtimiini peamine toimemehhanism on nukleosiidide deoksütsütidin (dC) ja deoksütümidin (dT) lisamine skeletilihaste mitokondriaalse deoksüribonukleiinhappesse (DNA) mitokondriaalse DNA koopiaarvu taastamiseks ja TK2d-ga patsientide skeletilihaste funktsiooni parandamiseks. Doksetsitiin ja doksribtimiin kasutavad tõenäoliselt TK2 jääkaktiivsust ja tsütosoolseid fosforüülimisradu, nagu tümidininaas 1 ja deoksütsütidininaas, mitokondriaalse DNA prekursorite deoksütsütidintrifosfaat ja deoksütümidintrifosfaat taseme suurendamiseks mitokondrites.

Farmakodünaamilised toimed

Doksetsitiini ja doksribtimiiniga ei ole vormikohaseid farmakodünaamilisi uuringuid läbi viidud. Doksetsitiini ja doksribtimiini toimet südame elektrofüsioloogiale ei ole vormikohase kliinilise uuringuga kindlaks tehtud, kuna doksetsitiin ja doksribtimiin on üldlevinud endogeensete nukleosiididega keemiliselt identsed.

Kliiniline efektiivsus

Doksetsitiini ja doksribtimiini efektiivsuse ning ohutuse uurimiseks geneetiliselt kinnitatud TK2d-ga patsientidel koguti andmed kahest kliinilisest uuringust (MT-1621-101 ja TK0102).

MT-1621-101, retrospektiivse haigusloophise uuringuga koguti andmed 38 ravitud pediaatriliselt ja täiskasvanud uuritavalt, kellel oli TK2d ja keda raviti pürimidiinnukleos(t)iididega. TK0102 on avatud, üheharuline kliiniline uuring, milles TK2d-ga osalejaid on juba pürimidiinnukleos(t)iididega ravitud. Uuringusse TK0102 registreeritud 47 osalejast liitus 35 uuringust MT-1621-101. Pärast TK0102 uuringusse kaasamist alustasid uuringus osalejad ravi doksetsitiini ja doksribtimeeniga (või vahetasid senise ravi nende ravimite vastu).

Uuringutes MT-1621-101 ja TK0102 on kokku 39 osalejat, kelle vanus TK2d sümptomite avaldumisel oli ≤ 12 aastat. Nendest 26 (67%) olid meessoost; TK2d sümptomite avaldumise mediaanvanus oli 1,89 aastat (Q1, Q3 = 1,2; 2,7) ning ravi mediaankestus oli 91,4 kuud (Q1, Q3 = 80,2; 117,8; kõiki raviti >5 aastat).

Aregulisi motoorseid versteposte, hingamise tuge ja toitumise tuge võrreldi enne ja pärast ravi.

Motoorikaga seotud arenguetapid

TK2d sümptomite ilmnemise vanusega ≤ 12 aastat patsientide alarühmas, keda raviti MT-1621-101 + TK0102 kombinatsiooniga, on ravieelne ja -järgne motoorsete arenguetappide kaotus ja taastumine kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Kaotatud ja taastatud motoorsed arenguetapid, vanus TK2d sümptomite avaldumisel ≤ 12 aastat, MT-1621-101 + TK0102 uuritav populatsioon

	KAOTATUD		TAASTUNUD	
	Enne ravi algust ^(a)	Pärast ravi algust ^(b)	Enne ravi algust ^(c)	Pärast ravi algust ^(d)
≥ 1 arenguetapi võimed	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Motoorse arenguetapi võimed				
Hoida pead püsti, abistamata	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Istuda sirgelt, abistamata	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Seista püsti, abistatud	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
abistamata	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)

Tabel 7. Kaotatud ja taastatud motoorsed arenguetapid, vanus TK2d sümptomite avaldumisel ≤ 12 aastat, MT-1621-101 + TK0102 uuritav populatsioon

	KAOTATUD		TAASTUNUD	
	Enne ravi algust ^(a)	Pärast ravi algust ^(b)	Enne ravi algust ^(c)	Pärast ravi algust ^(d)
≥1 arenguetapi võimed	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Motoorse arenguetapi võimed				
Kõndida , abistatud	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
abistamata	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Käia trepist , abistatud	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
abistamata	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Joosta	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a) Ravielses kokkuvõttes tähistab nimetaja nende osalejate arvu, kes saavutasid ravielsesel perioodil mootorikaga seotud spetsiifilise arenguetapi.

^(b) Ravijärgses kokkuvõttes tähistab nimetaja nende osalejate arvu, kes saavutasid ravielsesel mootorikaga seotud spetsiifilise arenguetapi ega kaotanud seda enne ravi või saavutasid mootorikaga seotud spetsiifilise arenguetapi pärast ravi.

^(c) Nimetaja tähistab nende osalejate arvu, kes saavutasid alguses mootorikaga seotud spetsiifilise arenguetapi ja kaotasid selle arenguetapi ravielsesel perioodil.

^(d) Nimetaja tähistab nende osalejate arvu, kes kaotasid enne ravi mootorikaga seotud spetsiifilise arenguetapi ega saanud seda tagasi enne ravi või kaotasid spetsiifilise arenguetapi pärast ravi.

Hingamise ja toitumise toetamine

Uuringutes MT-1621-101 + TK0102 ravi saanud populatsioonis, kus vanus TK2d sümptomite avaldumisel oli ≤ 12 aastat, hakkas enne ravi algust saama hingamise toetust 18/39 (46%) osalejat ja ühelgi osalejal ei katkestatud hingamise toetamist. Pärast ravi alustamist hakkas 5 osalejat 21-st (24%) saama hingamise toetust, samas kui 5 osalejal 23-st (22%) katkestati hingamise toetamine.

Toitumise toetust sai toitmissondi abil enne ravi algust 12 osalejat 39-st (31%). Pärast ravi algust alustasid 4 osalejat 28-st (14%) toitumise toetuse saamist, neist kahel toitumise toetamine katkestati.

Erandlikud asjaolud

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada viidatava ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Raviamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ajakohastatakse ravimi omaduste kokkuvõtet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Doksetsitiini ja doksribtimiini farmakokineetilisi omadusi on uuritud tervetel vabatahtlikel, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega osalejatel ning TK2d-ga lastel ja täiskasvanutel. Doksetsitiini ja doksribtimiini farmakokineetikat iseloomustati mõõduka kuni suure uuritavapõhise ja uuritavatevahelise varieeruvusega.

Imendumine

Doksetsitiini ja doksribtimiini absoluutne suukaudne biosaadavus on teadmata, kuid eeldatavasti on see väike (< 10%). Pärast doksetsitiini ja doksribtimiini suu kaudu manustamist saavutatakse dC ja dT keskmised tippkontsentratsioonid (C_{max}) u 1,5 tunni jooksul (T_{max}) tühja kõhuga. Süsteemne ekspositsioon (algasemega kohandatud C_{max} ja AUC_{0-t}) pärast doksetsitiini ja doksribtimiini suurenevaid üksikannuseid (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg ja 266,6 mg/kg) tervetel vabatahtlikel suurenevad dC puhul vähem kui annusega proportsionaalsel viisil (geomeetrisel keskmised [%geoCV] AUC_{0-t} väärtused vastavalt 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] ja 30,79 [76,5] ng*h/ml) ning dT

puhul rohkem kui annusega proportsionaalsel viisil (geomeetrilised keskmised [%geoCV] AUC_{0-t} väärtused vastavalt 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] ja 91,15 [94,1] ng*h/ml).

Doksetsitiini ja doksribtimiini annuse 266,6 mg/kg manustamine koos suure rasva- ja kalorisaldusega einega suurendas võrreldes paastuverega algtasemega kohandatud C_{max} ja AUC_{0-t} väärtusi plasma dC puhul vastavalt 79% ja 137% võrra ning plasma dT puhul vastavalt 27% ja 74% võrra, mis kinnitavad toidu märkimisväärset toimet. Suure rasva- ja kalorisaldusega eine tendents oli pikendada dC ja dT T_{max}-väärtust mediaanväärtuseni vastavalt 2,02 tundi dC ja 4,00 tundi dT puhul. Ravimit KYGEVVI tuleb manustada koos toiduga, et tagada doksetsitiini ja doksribtimiini suurem biosaadavus ning minimeerida ebaühtlasest annustamisest tulenevat farmakokineetilist variatiivsust täis ja tühja kõhu korral.

Jaotumine

Doksetsitiini ja doksribtimiini plasmavalkudega seondumine on suhteliselt nõrk (seondub alla 10%).

Biotransformatsioon

Tsütidindeaminaas ja tümidinfosforülaas lõhustavad (kataboliseerivad) deoksütsütidini ja dT vastavalt nukleoalusteks ja 2-deoksü- α -D-riboos-1-fosfaatrühmaks. Deoksütsütidini katabolismi vahesaadused on deoksüüridiin, uratsiil ja dihidrouratsiil ning lõppsaadused β -alaniin, ammoniaak ja CO₂. Tümiin, deoksütümidini pürimidiinnukleoalus, kataboliseeritakse dihidrotümiiniks ning lõpuks γ -amino-isobutüürhappeks ja CO₂-ks. Doksetsitiin ja doksribtimiin ei ole teadaolevate CYP-ensüümide substraadid.

Eritumine

dC ja dT massitasakaalu pärast doksetsitiini ja doksribtimiini suu kaudu manustamist ei ole kindlaks tehtud. Metabolismi maksas ning maksast väljaspool loetakse dC ja dT kliirensi põhiliseks rajaks plasmakontsentratsioonis, mis on doksetsitiini ja doksribtimiini väljapakutud annusevahemike seisukohast asjakohane.

Intaktse dC ja dT eritumine uriiniga on äärmiselt väike (< 1% annusest) tervetel vabatahtlikel pärast doksetsitiini ja doksribtimiini ühekordset suu kaudu manustamist. Arvestades eeldatavat väikest suukaudset biosaadavust võib eritumine neerude kaudu olla suurem. Muutumatu dC ja dT eritumine neerus on tõenäoliselt väiksem rada väljapakutud annusevahemikus.

Eripopulatsioonid

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei olnud vanus (vahemik: 0,8 kuni 81 aastat), sugu ega rass doksetsitiini ja doksribtimiini varieeruvuse olulised muutujad; vanus oli dT hinnangulise algtaseme plasmakontsentratsiooni oluline muutuja. Annuse kohandamist vanuse, soo ega rassi alusel ei soovitata.

Neerukahjustus

Spetsiaalses kliinilises uuringus seostati neerukahjustust dC ja dT süsteemse ekspositsiooni (C_{max}, AUC_{0-t}) olulise suurenemisega pärast doksetsitiini ja doksribtimiini 266,6 mg/kg (133,3 mg/kg doksetsitiini, 133,3 mg/kg doksribtimiini) ühekordset suu kaudu manustamist täiskasvanud ilma TK2d-ta vabatahtlikel, kellel oli mõõdukas (eGFR vahemikus ≥ 30 kuni ≤ 59 ml / min / 1,73 m²) või raske (eGFR ≥ 15 kuni ≤ 29 ml / min / 1,73 m²) neerukahjustus, võrreldes tervete vabatahtlikega, kellel oli normaalne neerufunktsioon. dC ja dT süsteemset ekspositsiooni iseloomustas suur uuritavatevaheline varieeruvus. Algtasemega kohandatud plasma dC AUC_{0-t} (geomeetiline keskmine) oli mõõduka ja raske neerukahjustusega uuritavatel vastavalt 122% (56,4 vs 25,4 ng*h/ml) ja 66% (52,8 vs 31,8 ng*h/ml) kõrgem võrreldes tervete uuritavate kontrollrühmadega. Algtasemega kohandatud plasma dT AUC_{0-t} (geomeetiline keskmine) oli mõõduka ja raske neerukahjustusega uuritavatel vastavalt 447% (23,7 vs 4,34 ng*h/ml) ja 148% (31,5 vs 12,7 ng*h/ml) kõrgem võrreldes tervete uuritavatega. Intaktse dC ja dT eritumine uriiniga oli vähene (< 1% annusest) kõigis rühmades.

Kuid eeldatav absoluutne suukaudne biosaadavus on väike ja selle tõttu võib neerufunktsiooni mõju ainult uriiniga eritumise andmete alusel alahinnata.

Maksakahjustus

Doksetsitiini ja doksribtimiini farmakokineetika hindamiseks maksakahjustuse korral ei ole ühtegi spetsiifilist uuringut läbi viidud.

Lapsed

Kliinilises programmis osalenud TK2d-ga lastele manustati doksetsitiini ja doksribtimiini sama (kehakaalupõhise) annustamisskeemiga nagu täiskasvanutele. dC ja dT ekspositsiooni süstemaatilised erinevused laste ning täiskasvanute vahel ei olnud ilmsed, arvestades individidevahelist varieeruvust ja osalejate piiratud arvu. Välistada ei saa arenguliste protsesside mõju ainevahetusradadele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse ning juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Küülikute järglastel täheldati aordi laienemise, kitsa kopsutüve, moonduvad rinnakuluude, ebatäielikult luustunud rinnakuluude ja mittetäielikult luustunud kaelalülide sagedamat esinemist. Siiski täheldati neid vääringuid ja luustiku muutusi ekspositsiooni korral, mis oli palju suurem kui maksimaalne ekspositsioon inimesel, ning need esinesid ainult toksilisuse nähtudega emasloomadest sündinud loodetel. Lisaks ei tuvastatud toksilisust embrüole/lootele rottidel. Seega loetakse need toimed kliinilise kasutuse seisukohast väheoluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimite, vedelike, pulbrite ega toitudega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

Pärast lahustamist

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Võib hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda. Kui suukaudset lahust ei kasutata 16 tunni jooksul, tuleb see hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Laminaatfooliumist kotike, mis on valmistatud PET-st / alumiiniumist / väikese tihedusega polüetüleenist.

Pakendis on 30 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Valmistamine

- Valmistage doksetsitiini ja doksribtimiini suukaudne lahus toatemperatuuril.
- Kasutage segamispudelit ja topsi („annustamissüsteemi“), mis on manustamiseseadme komplektiga kaasas.
- Lahustage ettenähtud arv pulbrikotikesi toatemperatuuril veega.
 - Iga kotike sisaldab 2 g doksetsitiini ja 2 g doksribtimiini.
 - Kasutage 40 ml vett kotikese kohta.
- Valmistage igal hommikul suukaudset lahust ühe ööpäeva varu või kui patsientidel kehakaaluga > 85,0 kg ületab ööpäevane kogumaht 640 ml, tuleb lahus iga üksikannuse jaoks eraldi valmistada.
 - Valage ettenähtud kogus vett kõigepealt segamispudellisse. Seejärel lisage kotikestest pulber.
 - Sulgege segamispudel annustamistopsiga ja pöörake pudelit segamiseks tagurpidi ja tagasi vähemalt 20 korda.
- Kui lahus on valmis, tuleb see suu kaudu sisse võtta 16 tunni jooksul.
- Enne iga manustamist pöörake segamispudelit aeglaselt tagurpidi ja tagasi vähemalt kolm korda.
- Pärast ööpäeva kolmanda annuse võtmist allesjäänud ravim tuleb ära visata.

Toitmissondid

KYGEVVI suukaudne valmislahus sobib kasutamiseks enamikuga üldiselt kättesaadavatest toitmissondidest (polüuretaanist, polüvinüülkloriidist, silikoonist) suuruses 4 French ja suuremate sondidega, maksimumpikkusega 125 cm. Sondi loputamiseks piisab ühest lopusetapist veemahuga, mis on võrdne sondi eeltäitemahuga. Ravimi manustamiseks järgige toitmissondi juhiseid.

Valmistatud lahus on pärlendav ja värvitu ning selle üla- või alaosas võivad olla mõned pulbrijäägid.

Vt kasutusjuhiseid pakendi infolehe lõpus.

Kasutusest kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2013/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP.KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada {inimravimite komiteega kokkulepitud ajakava järgi}.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: TK0109: doksetsitiin- ja doksribtimiinravi ohutuse ning kliiniliste tulemuste kirjeldamiseks tümidiinkinaas 2 puudulikkustega (TK2d) patsientidel, kelle vanus sümptomite avaldumisel oli kuni 12 aastat.	Kord aastas (koos iga-aastase kordushindamisega)
Kygevvii ravi ohutuse ja efektiivsuse piisava jälgimise tagamiseks tümiinkinaas 2 puudulikkusega (TK2d) patsientidel peab müügiloa hoidja tegema igal aastal kättesaadavaks uue asjakohase teabe Kygevvii ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Kord aastas (koos iga-aastase kordushindamisega)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KYGEVVI 2 g / 2 g suukaudse lahuse pulber
doksetsitiin/doksribtimiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 2 g doksetsitiini ja 2 g doksribtimiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse lahuse pulber
30 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks pärast lahustamist.

Avamiseks lükake sisse ja tõstke üles.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:
Suukaudne valmislahus: kasutada 16 tunni jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Suukaudne valmislahus: Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Võib hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2013/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

kygevti 2 g/2 g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOTIKE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISVIIS(ID)

KYGEVVI 2 g/2 g suukaudse lahuse pulber
doksetsitiin/doksribtiniin
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

KYGEVVI 2 g / 2 g suukaudse lahuse pulber doksetsitiin/doksribtimiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõigu 4 lõpp.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KYGEVVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KYGEVVI võtmist
3. Kuidas ravimit KYGEVVI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit KYGEVVI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KYGEVVI ja milleks seda kasutatakse

KYGEVVI sisaldab toimeaineid doksetsitiin ja doksribtimiin . KYGEVVI ravi nimetatakse ka raviks nukleosiididega.

Ravimit KYGEVVI kasutatakse täiskasvanutel ja lastel, kelle haiguse sümptomid avaldusid 12-aastaselt või varem, tümidiinkinaasi 2 puudulikkuse (ingl *thymidine kinase 2 deficiency*, TK2d) raviks, mis on päriliku mitokondriaalse DNA ammendumise ja deletsiooni sündroomi harvaesinev vorm. Mitokondrid on raku osad, mis toodavad raku energiat ja kannavad omaenda geneetilist materjali, mida nimetatakse mitokondriaalseks DNA-ks. TK2d haigust põhjustavad mutatsioonid (muutused) geenis TK2, mis sisaldab juhised sellise valggu tootmiseks, mille nimi on tümidiinkinaas 2. See valk on vajalik, et mitokondrid töotaksid ettenähtud viisil. Mutatsioonid TK2 geenis põhjustavad vigase valggu tootmist, mistõttu ei suuda mitokondrid valmistada piisaval hulgal koopiaid oma DNA-st, mis viib energia järkjärgulise kadumiseni TK2d-ga patsientidel. TK2d mõjutab eelkõige liikumiseks vajalikke ning hingamisel ja neelamisel osalevaid lihaseid, põhjustades lihasnõrkust.

2. Mida on vaja teada enne KYGEVVI võtmist

Ravimit KYGEVVI ei tohi võtta

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne KYGEVVI võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on või on olnud maksaprobleeme, kuna KYGEVVI ravi ajal võivad maksafunktsiooni analüüsinaätajad suurened. Arst kontrollib enne ravi KYGEVVI'ga ja ravi ajal teie maksa.
- teil esineb kõhulahtisus, kuna arst võib pidada vajalikuks ravimi annust muuta.

Muud ravimid ja KYGEVVI

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage täpsemalt oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mis tahes järgmisi ravimeid:

- rakkude, nt vähirakkude tapmiseks võimelised ravimid ning viirusvastased ravimid (nt tsetasuridiin, tsisplatiin, tipiratsiil, brivudiin, stavudiin, ribaviriin, fludarabiin)

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

KYGEVVI toime rasedusele on teadmata, nii et ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või arvate end olevat rase, kui teie arst ei ole nimelt seda soovitanud.

Kui te kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seda põhjusel, et ei ole teada, kas see ravim eritub inimese rinnapiima, kuigi mõju lapsele ei eeldata.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravim ei mõjuta üldse või peaaegu üldse teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

3. Kuidas ravimit KYGEVVI võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Ravi peab alustama ja jälgima mitokondriaalsete haiguste ravis kogenud arst.

KYGEVVI annustamine

- KYGEVVI annus põhineb teie kehakaalul. Arst teatab teile ööpäevase varu valmistamiseks kasutatava kotikeste arvu ja vee mahu.
- Soovitatav ööpäevane algannus on 130 mg doksetsitiini ja 130 mg doksribtimiini kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas.
- Teie arst võib kohandada teie annust olenevalt sellest, kui hästi seda talute.
- Teie arst võib muuta kotikeste arvu, et saavutada soovitatav annus teie kehakaalu muutuste kohaselt.
- Võtke seda ravimit alati koos toiduga.

KYGEVVI valmistamine

- Kasutage soovitatavat annustamissüsteemi (segamispudel ja tops) suukaudse valmislahuse saamiseks.
- KYGEVVI tuleb valmistada ainult toatemperatuuril veega (temperatuurivahemikus 15 °C kuni 25 °C).
- Ärge segage KYGEVVI pulbrit mis tahes muude ravimite, vedelike, pulbrite ega toitudega.
- Teil tuleb hoolikalt lugeda läbi KYGEVVI valmistamise ja manustamise kohta kaasasolevad „Kasutusjuhised“ ning neid järgida.

KYGEVVI võtmine

- Suu kaudu (suukaudselt) kolm korda päevas võrdselt jaotatud annustes, u 6 ± 2 tunniste vahedega.
- Ravimit KYGEVVI tuleb võtta koos toiduga.
- Kui annus jääb vahele või te ei ole kindel, kas võtsite kogu ravimi annuse, ärge võtke teist annust. Oodake järgmise graafikujärgse annuseni.
- Vajadusel võib ravimit anda toitmissondi kaudu koos toiteseguga või selle järel (vt lõik „Toitmissondi kasutamine“).

Toitmissondi kasutamine

- KYGEVVI suukaudne lahus sobib kasutamiseks enamikuga üldiselt kättesaadavatest toitmissondidest (polüüretaanist, polüvinüülkloriidist, silikoonist) alates suurusest 4 French kuni maksimaalse pikkuseni 125 cm.
- Veenduge, et KYGEVVI't antakse toitmise ajal või pärast seda.
- Kui manustate ravimit KYGEVVI toitmissondi kaudu, järgige kindlasti tootja juhiseid. Lisateavet saate küsida oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

Kui te võtate ravimit KYGEVVI rohkem, kui ette nähtud

Kui te kahtlustate, et olete kogemata võtnud ravimit KYGEVVI näidustatust suuremas annuses, pidage nõu arstiga kohe kui võimalik.

Kui te unustate ravimit KYGEVVI võtta

Kui te unustate mõne annuse, peaksite võtma selle annuse kohe, kui see teile meelde tuleb. Kui aga järgmise plaanitud annuseni on jäänud kaks tundi või vähem, jätke see annus vahele ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Unustatud annuse korvamiseks ei tohi topelt- või lisaannust võtta.

Kui te lõpetate KYGEVVI võtmise

Selle ravimiga ravi katkestamise või lõpetamise tõttu võivad sümptomid tagasi tulla. Enne KYGEVVI võtmise lõpetamist pidage nõu arstiga. Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arst võib ka soovida teid tähelepanelikult jälgida.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- Kõhulahtisus
- Oksendamine
- Kõhuvalu

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ravimit KYGEVVI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Valmislahus

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahus ära kasutada 16 tunni jooksul.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Võib hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KYGEVVI sisaldab

- Toimeained on doksetsitiin ja doksribtimiin. Üks kotike sisaldab 2 g doksetsitiini ja 2 g doksribtimiini.
- Teised koostisosad on veevaba kolloidne ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b).

Kuidas KYGEVVI välja näeb ja pakendi sisu

KYGEVVI on valge kuni valkjalt suukaudse lahuse pulber kotikeses. Ühes karbis on 30 kotikest.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Liferpharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: + 371 67 370 250

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Kasutusjuhend

Sisukord

- **Kasutusjuhend**
 - Oluline teave
- **Enne alustamist**
 - Vahendid KYGEVVI valmistamiseks ja andmiseks või võtmiseks
- **Oluline teave**
 - Mida on vaja teada enne KYGEVVI valmistamist ja andmist või võtmist
- **Teie KYGEVVI ööpäevavaru valmistamine**
 - Pange vahendid valmis
 - Mõõtke vesi ja lisage pulbrikotikesed
 - Segage ravim ja vaadake üle
- **Annustamismeetodid**
 - Kuidas oma üksikannust mõõta
- **50 ml või suuremad üksikannused**
 - Mõõtke ja manustage üksikannus
- **Üksikannused alla 50 ml**
 - Mõõtke ja manustage üksikannus
- **Üksikannuste vahel**
 - Puhastage pärast esimest ja teist üksikannust
- **Puhastus päeva lõpus**
 - Valage välja ja tehke puhastus pärast kolmandat üksikannust
- **Annustamistopsi korrashoid**
 - Asendage tihend, kui see on kadunud või kahjustatud
- **Kontaktandmed**
 - Võtke ühendust tervishoiuteenuse pakkuja või apteekriga

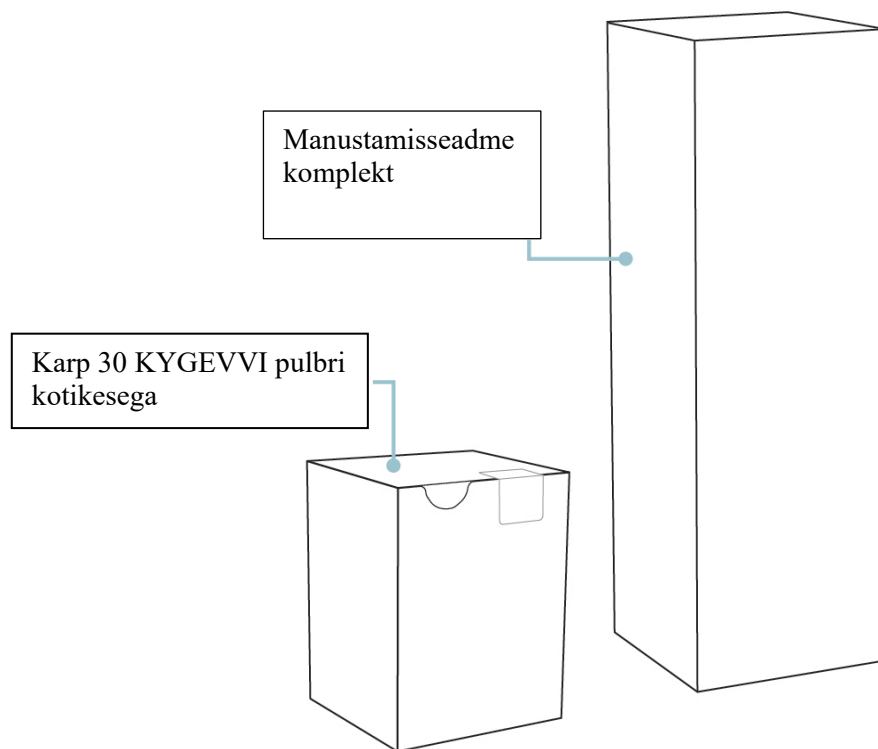
Kasutusjuhend

Oluline teave

Kasutusjuhendis on toodud teave selle kohta, kuidas valmistada ja manustada ööpäevast KYGEVVI varu.

Lugege kasutusjuhendit iga kord enne KYGEVVI võtmist või andmist ning iga kord, kui see uuesti täidetakse. Teave võib olla uus. See teave ei asenda teie tervishoiuteenuse pakkujaga oma haigusest või ravist rääkimist.

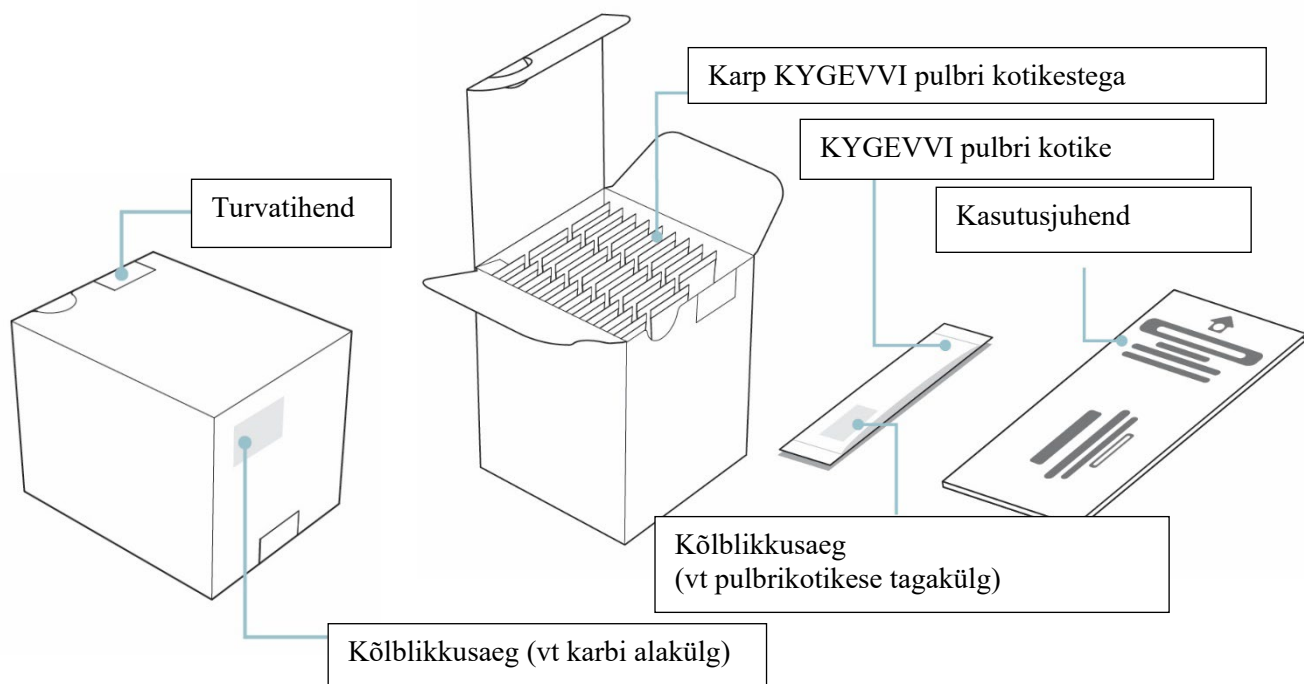
Kui teile KYGEVVI esimest korda välja kirjutatakse, saate karbi(d) 30 KYGEVVI pulbri kotikesega ning manustamiseadme komplekti (vt **joonis A**).



Joonis A

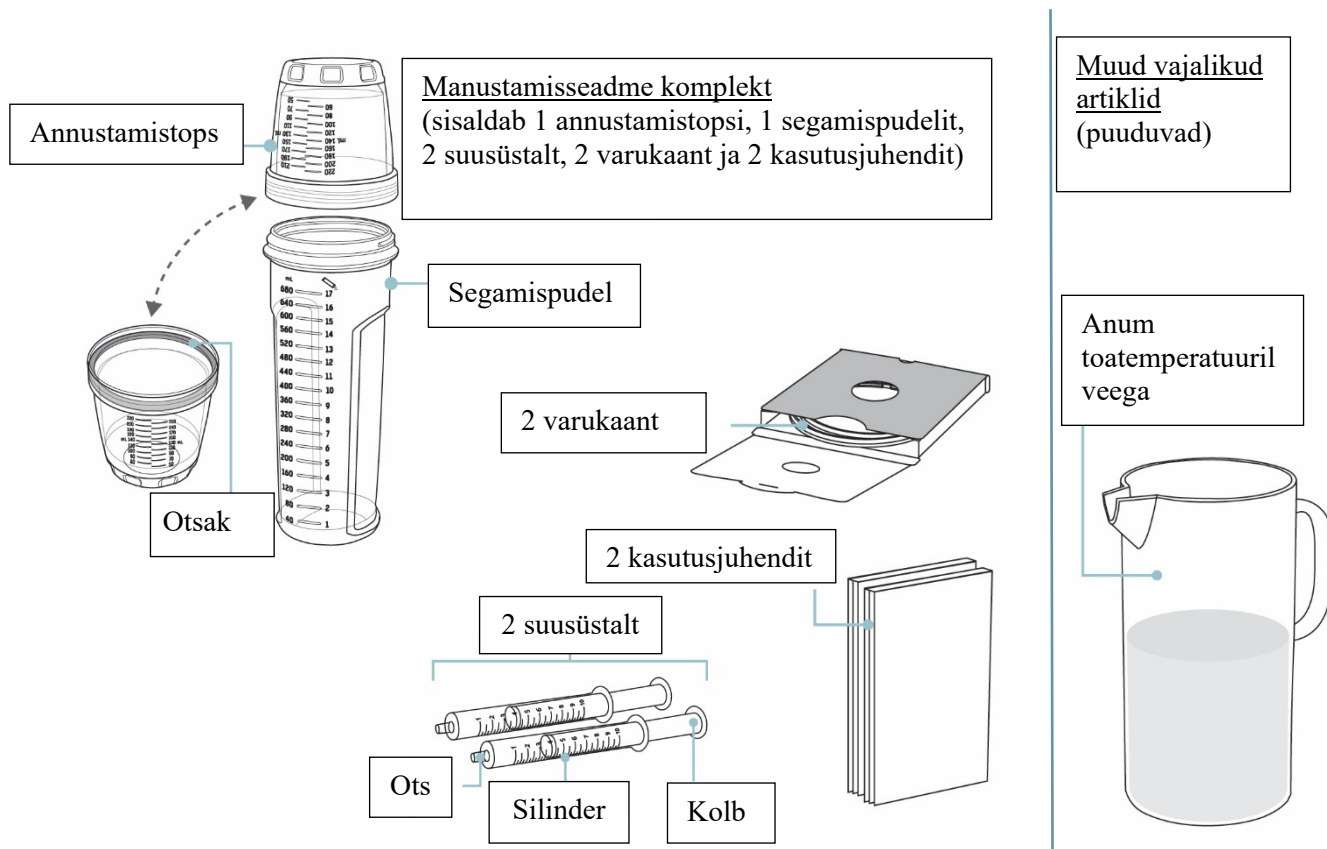
Enne alustamist

Vahendid KYGEVVI valmistamiseks ja andmiseks või võtmiseks Karp 30 KYGEVVI pulbri kotikesega



Enne alustamist

Vahendid KYGEVVI valmistamiseks ja andmiseks või võtmiseks

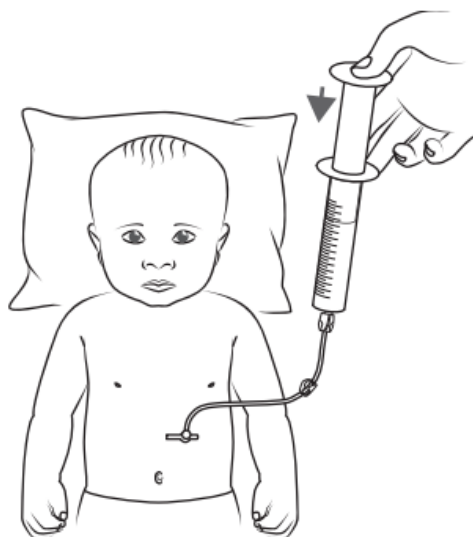


Oluline teave

Mida on vaja teada enne KYGEVVI valmistamist ja andmist või võtmist

- Valmistage **ööpäevavaru** KYGEVVI suukaudset lahust **kolmes võrdses annuses** manustamiseks kogu ööpäeva vältel (umbes **6-tunniste** vahedega).
- Kui te kaalute või teie hooldatav patsient kaalub üle 85,0 kg, võib teie arst öelda, et peate valmistama ööpäeva kolm annust eraldi. Sellisel juhul on oluline arutada üksikasjalikke valmistamisetappe oma arstiga.
- Ravimit KYGEVVI võivad valmistada ja manustada ainult täiskasvanud.
- Kasutage ainult annustamistopsi, segamispudelit ja suusüstlaid, mis olid kaasas teie manustamiseseadme komplektiga.
- Igal manustamiseseadme komplektil on kaks suusüstalt. Hoidke teine suusüstal varuks.
- Loputage ja kuivatage segamispudel ja annustamistops enne esmakasutust. **Ärge** kasutage annustamistopsi, segamispudelit ega suusüstalt, kui need näivad olevat määrdunud või kahjustatud.
- Iga manustamiseseadme komplekti saab kasutada kuus kuud. Kui vajate asendust, võtke ühendust oma tervishoiuteenuse pakkujaga.
- Võtke asendamiseks ühendust oma tervishoiuteenuse pakkujaga, kui teie segamispudel, annustamistops või suusüstal on kahjustatud või kui neilt puudub märgistus või see on muutunud loetamatuks.
- **Ärge** kasutage pulbrikotikesi, kui karbi avamist tuvastada võimaldav turvakleebis on katki.
- Segage KYGEVVI pulber ainult toatemperatuuril veega. **Ärge** segage KYGEVVI pulbrit külma ega kuuma veega, piimapulbri ega mis tahes vedeliku või toiduga. Teil võib olla pärast kolme üksikannuse võtmist KYGEVVI suukaudse lahuse ülejääke. Kasutamata jäänud KYGEVVI suukaudne lahus tuleb iga päeva lõpus ära visata.
- Kui pulber valgub enne kasutamist kotikesest välja, **ärge** kotikest kasutage. Hävitage see ja kasutage uut KYGEVVI pulbri kotikest.

KYGEVVI suukaudne lahus sobib kasutamiseks enamikuga toitmissondidest. Järgige KYGEVVI kasutusjuhendit suukaudse lahuse ööpäevavaru valmistamiseks ning seejärel toitmissondi juhiseid KYGEVVI manustamiseks toitmissondi kaudu.



Teie KYGEVVI ööpäevavaru valmistamine

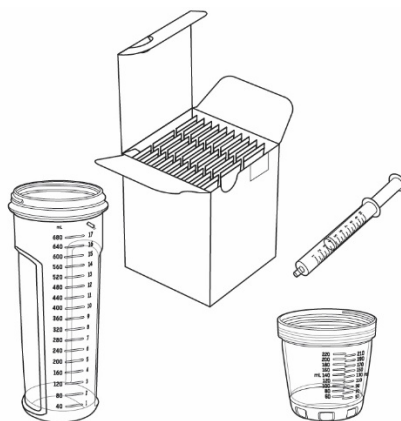
Pange vahendid valmis

1. etapp

- Peske korralikult käed seebi ja veega.
- Paigutage segamispudel, annustamistops ja suusüstal (kui vajate seda oma üksikannuse mõõtmiseks) puhtale, hästivalgustatud tööpinnale. Kui annustamistops on kinnitatud segamispudeli külge, keerake see segamispudeli küljest lahti ja asetage pinnale (vt **joonis B**).
- KYGEVVI karbi esmakordsel avamisel rebige pakendi avamist tuvastada võimaldav turvakleebis.
- Võtke karbist välja ettenähtud arv KYGEVVI pulbri kotikesi, mida läheb vaja teie KYGEVVI ööpäevavaru jaoks. Teie KYGEVVI ööpäevavaru jaotatakse kolmeks üksikannuseks.
- Ärge avage KYGEVVI pulbri kotikesi enne 2. etappi.

Märkus. Segamispudeli esiküljel on 40 ml vahedega märgistused, iga märgistus vastab ühele ravimikotikesele.

Annustamistopsi esi- ja tagaküljel on märgistused 10 ml vahedega, millel on nihe võimaldamaks 5 ml vahedega mõõtmist.



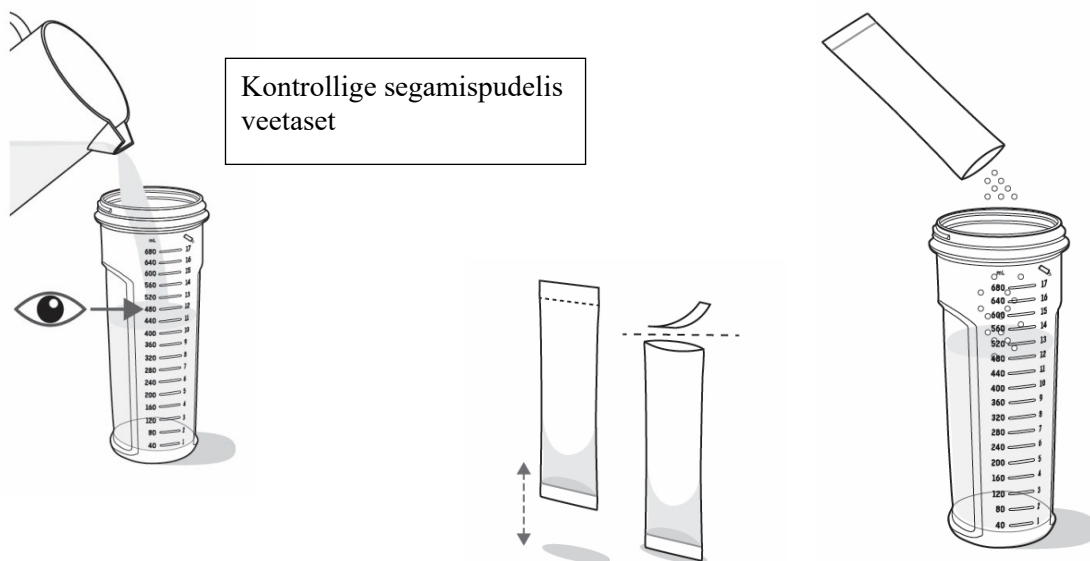
Joonis B

Teie KYGEVVI ööpäevavaru valmistamine

Mõõtke vesi ja lisage pulbrikotikesed

2. etapp

- Valage tasapinnal segamispudelisse ettenähtud kogus toatemperatuuril vett (vt **joonis C**).
 - Ärge valge vett annustamistopsi.
 - Oluline:** Ärge lisage enne seda etappi kotikestest pulbrit segamispudelisse.
- Veenduge, et segamispudel oleks täidetud veega kuni märgistuseeni, mis vastab teile määratud kogusele. Märgistus peab vastama ka teie ööpäevavaru jaoks vajaminevale kotikeste arvule (vt **joonis C**).
- Veenduge, et oleksite arvestanud oma ööpäevavaru jaoks õige arvu KYGEVVI pulbri kotikesi, mis on kirjas teie retseptil.
- Lööge pulbrikotike vastu kõva pinda, et viia pulber kotikese põhja punktiirjoonest eemale (vt **joonis D**).
- Voltige ja rebige või löigake hoolikalt mööda punktiirjoont (vt **joonis E**). Kui pulbrit mis tahes koguses maha pudeneb, **ärge** seda kasutage. Hävitage pulbrikotike ja kasutage uut kotikest.
- Valage kogu pulbrikotikese sisu segamispudelisse, kus on vesi. Vältige hoolikalt pulbrikotikese enda pillamist segamispudelisse (vt **joonis F**).
- Valage segamispudelisse korraga ainult ühe pulbrikotikese sisu. Korrake **etappe 2d** kuni **2f** iga pulbrikotikeseaga, kuni olete tühjendanud oma ööpäevase varu saamiseks ettenähtud arvu pulbrikotikesi.



Joonis C

Joonis D

Joonis E

Joonis F

Teie KYGEVVI ööpäevavaru valmistamine

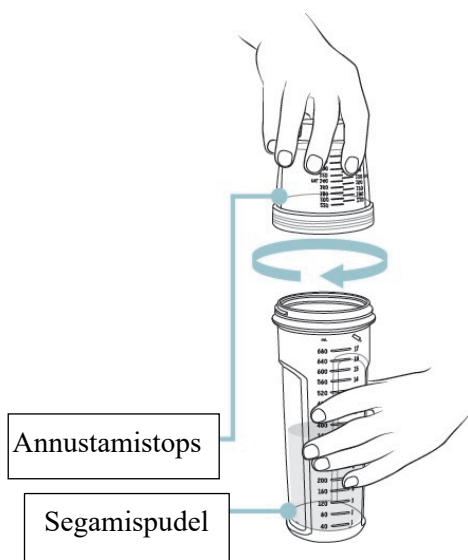
Segage ravim ja vaadake üle

3. etapp

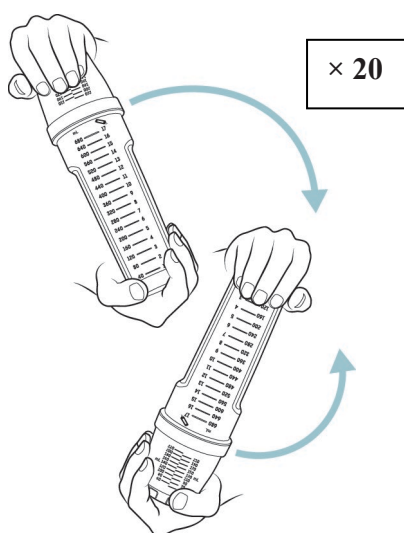
- Keerake annustamistops kõvasti segamispudeli külge (vt **joonis G**).
- Hoidke ühe käega segamispudeli otsast ja teise käega annustamistopsi otsast. Pöörake pudel aeglaselt ümber ja seejärel uuesti algasendisse. **Korrake vähemalt 20 korda** (vt **joonis H**).
- Kontrollige lahust. Kui näete mis tahes klompe, jätkake pööramist, kuni need kaovad (vt **joonis I**).
- Lahus on pärlendav ja selle ala- või ülaossa jääb pulbrijääke – see on tavaline.

Nüüd oletegi valmistanud oma KYGEVVI suukaudse lahuse ööpäevavaru **kolme üksikannuse** jaoks või oma üksikannuse, kui teie arst on teil palunud valmistada üksikannused eraldi. Võtke KYGEVVI suukaudne lahus sisse koos suupiste või einega.

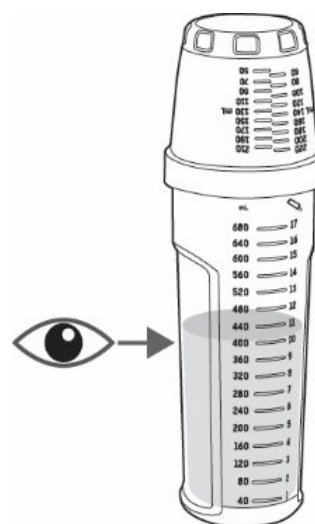
Joonis G



Joonis H





Joonis I



Annustamismeetodid

Kuidas oma üksikannust mõõta

Olenevalt teie üksikannusest on KYGEVVI suukaudse lahuse manustamiseks kaks eri meetodit. Alltoodud tabeli järgi leiate endale vajalikud etapid.

50 ml-ga võrdsed või suuremad annused	Alla 50 ml annused (annustamistopsi kasutatakse ainult annuse valmistamiseks)
<p data-bbox="327 495 491 524">100 ml näide</p>  <p data-bbox="311 797 504 826">Läbige 4. etapp</p>	<p data-bbox="790 495 954 524">14 ml näide</p>  <p data-bbox="767 797 960 826">Läbige 5. etapp</p>

50 ml või suuremad üksikannused

Mõõtke ja manustage üksikannus

Teil tuleb kasutada annustamistopsi üksikannuse mõõtmiseks ja manustamiseks.

4. etapp. 50 ml või suuremad üksikannused

- Veenduge, et annustamistops oleks kõvasti segamispudeli külge kinnitatud, ning juba valmistatud suukaudse lahuse segamiseks pöörake segamispudelit tagurpidiasendisse ja tagasi vähemalt kolm korda.
- Keerake annustamistops segamispudeli küljest lahti ja pange see tasapinnale.
- Valage KYGEVVI suukaudne lahus segamispudelilt annustamistopsi, kuni see jõuab annustamistopsi märgistuseni, mis vastab teie üksikannusele (vt **joonis J**). **Märkus.** Teie annus võib olla joonisel J kujutatust erinev.
- Manustage kogu annustamistopsis olev suukaudne lahus (vt **joonis K**).
- Kui jõuab kätte **teise või kolmanda üksikannuse** aeg, korrake iga üksikannusega **etappe 4a** kuni **4d**.
- Pärast **esimest või teist üksikannust** jätkake **etapiga 6** juhiste saamiseks vahendite puhastamise ja KYGEVVI suukaudse lahuse hoiustamise kohta. Pärast **kolmandat üksikannust**, jätkake **etapiga 7** juhiste saamiseks vahendite puhastamise ja KYGEVVI suukaudse lahuse hävitamise kohta.



Joonis J



Joonis K

Üksikannused alla 50 ml

Mõõtke ja manustage üksikannus

5. etapp: üksikannused alla 50 ml

Teil tuleb kasutada annustamistopsi ja suusüstalt üksikannuse mõõtmiseks ja manustamiseks.

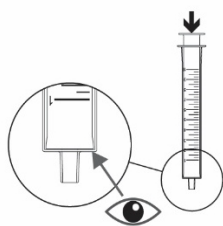
- Juba valmistatud suukaudse lahuse segamiseks pöörake segamispudelit tagurpidiasendisse ja tagasi vähemalt kolm korda.
- Keerake annustamistopsi segamispudeli küljest lahti ja pange see tasapinnale.
- Valage annustamistopsi pisut suurem kogus suukaudset lahust, kui on vaja teile ettenähtud üksikannusest (vt **joonis L**).
- Vajutage suusüstla kolb lõpuni sisse veendumaks, et suusüstlas ei oleks annuse mõõtmisel õhku (vt **joonis M**).

Kui annate suukaudset lahust väikelapsele, peab ta istuma ja teda tuleb paigal hoida, et vältida suukaudse lahuse sattumist hingetorusse ning lämbumist.

- Viige suusüstla ots annustamistopsi, kus on suukaudne lahus. Tõmmake suusüstla täitmiseks kolb tagasi, kuni see jõuab suusüstla märgistuseni, mis vastab teile ettenähtud üksikannuse kogusele (vt **joonis N**). **Etappi 5e** võib olla vaja korrata olenevalt teie üksikannusest.



Joonis L

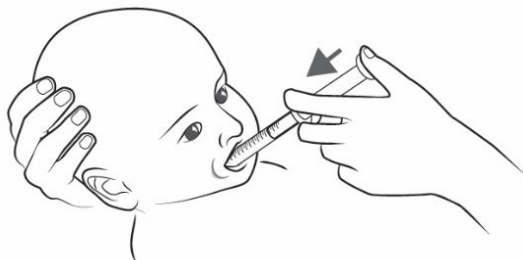


Joonis M



Joonis N

- f) Viige suusüstla ots suhu ja osutage ots ühe põse sisekülje suunas (vt **joonis O**).
- g) Vajutage aeglaselt kolb lõpuni, kuni suusüstal on tühi (vt **joonis O**).



Joonis O

- h) Kui teile ettenähtud annus on üle 10 ml, korrake **etappe 5d** kuni **5g**, kuni olete manustanud terve üksikannuse.
- i) Valage allesjäänud suukaudne lahus annustamistopsist segamispudelisse.
- j) Kui jõuab kätte **teise või kolmanda üksikannuse** aeg, korrake iga üksikannusega **etappe 5a** kuni **5i**.
- k) Pärast **esimest või teist üksikannust** jätkake **etapiga 6** juhiste saamiseks vahendite puhastamise ja KYGEVVI hoiustamise kohta. Pärast **kolmandat üksikannust**, jätkake **etapiga 7** juhiste saamiseks vahendite puhastamise ja KYGEVVI hävitamise kohta.

Üksikannuste vahel

Puhastage pärast esimest ja teist üksikannust

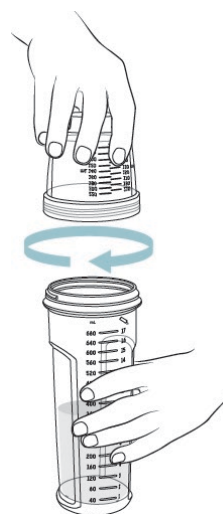
6. etapp.

Kui esimene või teine üksikannus on manustatud,

- loputage annustamistops külma veega pärast iga kasutamist (vt **joonis P**).
- Kuivatage annustamistops puhta ja kuiva rätikuga.
- Kui annustamistops on kuiv, keerake annustamistops kõvasti segamispudeli külge (vt **joonis Q**) ja hoidke seda toatemperatuuril või külmkapis, kuni jõuab kätte järgmise üksikannuse aeg.
 - Kui kasutasite suusüstalt, puhastage see külma veega järgmisel viisil.
 - Suusüstla loputamiseks külma veega täitke suusüstal veega ja suruge vesi uuesti välja (vt **joonis R**). Seejärel eemaldage kolb silindrist ning loputage kolbi ja silindrit (vt **joonis R**) voolava kraanivee all, kuni need on puhtad.
 - Jätke suusüstla silinder ja kolb õhu kätte kuivama. Kui suusüstla silinder ja kolb on kuivad, pange kolb tagasi silindri sisse.
 - **Ärge** peske annustamistopsi ega suusüstalt nõudepesumasinas.



Joonis P



Joonis Q



Joonis R

Puhastus päeva lõpus

Valage välja ja tehke puhastus pärast kolmandat üksikannust

7. etapp

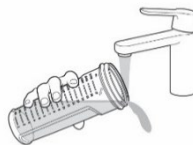
Pärast kolmanda üksikannuse manustamist visake allesjäänud KYGEVVI suukaudne lahus valamusse.

Ärge hoidke KYGEVVI suukaudset lahust järgmiseks päevaks alles.

- Eemaldage annustamistopsi põhjalikuks puhastamiseks sellelt tihend (vt **joonis S**).
- Puhastage segamispudel, annustamistops ja tihend käsitsi seebi ning sooja veega. Eemaldage harja abil segamispudelis või annustamistopsi jäänud mis tahes jääk (vt **joonis T**).
- Kuivatage segamispudel, annustamistops ja tihend puhta rätikuga. Pange kuiv tihend tagasi annustamistopsile, nii et **tihendi õhem pool** oleks suunatud keermes suunas.
- Kui kasutasite suusüstalt, puhastage see külma veega järgmisel viisil.
 - Suusüstla loputamiseks külma veega täitke suusüstal veega ja suruge vesi uuesti välja (vt **joonis U**). Seejärel eemaldage kolb silindri seest ning loputage kolbi ja silindrit voolava kraanivee all, kuni need on puhtad (vt **joonis U**).
 - Jätke suusüstla silinder ja kolb õhu kätte kuivama. Kui suusüstla silinder ja kolb on kuivad, pange kolb tagasi silindri sisse.
- **Ärge** peske segamispudelit, annustamistopsi, tihendit ega suusüstalt nõudepesumasinas.
- Hoiustage kõik vahendid puhtas ja kuivas lastele kättesaamatus kohas järgmisel päeval kasutamiseks.



Joonis S



Joonis T



Joonis U



Annustamistopsi hooldus

Asendage tihend, kui see on kadunud või kahjustatud

Annustamistopsi tihendi asendamine

Kui kaotate annustamistopsi tihendi ära või avastate lekke, siis kui segamispudel ja annustamistops on tihedalt suletud, asendage tihend ühega kahest varutihendist, mis on manustamisseadme komplektiga kaasas. Tihendi asendamiseks tehke järgmist.

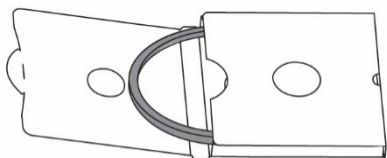
- Eemaldage annustamistopsilt tihend (vt **joonis V**). Kui kaotasite tihendi ära, jätke see etapp vahele.
- Peske annustamistopsi keermeid sooja veega (vt **joonis W**).
- Võtke varutihendite karbist uus tihend (vt **joonis X**).
- Pange tihend tagasi annustamistopsi keermele, nii et **tihendi õhem pool** oleks suunatud keerme suunas (vt **joonis Y**).



Joonis V



Joonis W



Joonis X



Joonis Y

Küsimustega selle kasutusjuhendi kohta saate pöörduda oma tervishoiuteenuse pakkuja või apteekri poole.

IV LISA

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL
TINGIMUSTEL ANDMISE KOHTA**

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.