

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KYGEVVI 2 g/2 g jauhe oraaliliuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 2 g doksesitiinia ja 2 g doksribtimiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

KYGEVVI on tarkoitettu geneettisesti vahvistetun tymidiinikinaasi 2:n puutoksen hoitoon pediatriksille ja aikuisille potilaille, joiden oireet ovat alkaneet 12 vuoden iässä tai sitä ennen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

KYGEVVI on tarkoitettu käytettäväksi mitokondriotauteja sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen erikoislääkärin ohjeiden mukaan ja hänen valvonnassaan.

#### Annostus

KYGEVVI-valmisteen annostus perustuu potilaan painoon; lääkettä määräävän lääkärin on arvioitava paino uudelleen.

KYGEVVI-valmisteen annos titrataan ylöspäin potilaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan, enintään suurimpaan suositeltuun ylläpitoannokseen 400 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 400 mg/kg/vrk doksribtimiinia.

KYGEVVI otetaan päivittäin kolmena yhtä suurena annoksena ruoan kanssa.

#### **Taulukko 1: KYGEVVI-valmisteen suositeltu annostus<sup>1</sup>:**

Aloituserä	130 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 130 mg/kg/vrk doksribtimiinia
14. päivä, väliannos	260 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 260 mg/kg/vrk doksribtimiinia
28. päivä, ylläpitoannos	400 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 400 mg/kg/vrk doksribtimiinia

<sup>1</sup>Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, annos on titrattava hitaammin (vähintään 4 viikkoa jokaisen annoksen suurentamisen välillä).

Taulukoissa 2, 3, 4 ja 5 on esitetty KYGEVVI-annosjauhepussien oikea määrä ja tarvittava laimennustilavuus painon mukaan suositelluille annoksille

#### *Viivästynyt tai unohtunut annos*

Jos annos unohtuu, se pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos kuitenkin aika ottaa seuraava annos on alle kahden tunnin kuluttua, annosta ei pidä ottaa. Potilaan pitää ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan. Unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa kaksinkertaista tai ylimääräistä annosta.

Jos potilas sylkee annoksen pois tai jos ei ole varmaa, että kaikki lääke on otettu, ei pidä ottaa uutta annosta. Odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Iäkkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä farmakokineettisiä arviointeja. Annostuksen muuttamista iäkkäille potilaille ei suositella, koska 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Doksesitiinin ja doksribtamiinin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla on tymidiinikinaasi 2:n puutos, ei ole kokemusta. Ei ole suositeltavaa muuttaa annostusta potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR]  $\geq 60 - \leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Erityisiä annostussuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on keskivaikea (eGFR  $\geq 30 - \leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai vaikea (eGFR  $\geq 15 - \leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, altistus voi olla suuri (ks. kohta 5.2). Siksi annosta pitää titrata hitaammin (vähintään 4 viikkoa kunkin annoksen suurentamisen välillä), jotta voidaan arvioida annoksen siedettävyyttä ja vähentää suureen KYGEVVI-altistukseen mahdollisesti liittyviä turvallisuusongelmia.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Doksesitiinin ja doksribtamiinin käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG] -kriteerit) (ks. kohta 4.4). Käytettävissä olevat tiedot eivät riitä annostuksen muuttamista koskevien suositusten antamiseen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### Antotapa

KYGEVVI otetaan suun kautta.

Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos otetaan ruoan kanssa kolme kertaa päivässä yhtä suurin annoksiin jaettuna noin 6 ( $\pm 2$ ) tunnin välein.

**Taulukko 2: Oraaliliuksen suositellun aloitusannoksen 130 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 130 mg/kg/vrk doksribtimiinia valmistus ja annostus painon mukaan**

Paino (kg)	Päivittäin valmistettava oraaliliuos		Kerta-annoksen tilavuus (ml) (annetaan kolme kertaa vuorokaudessa)
	Käyttökuntoon saattamiseen tarvittava annospussien lukumäärä <sup>b</sup>	Veden tilavuus (ml) <sup>a</sup>	
3,0–3,4	1	40	2,5
3,5–3,9			3
4,0–4,4			3,5
4,5–4,9			4
5,0–5,9			4,5
6,0–6,9			5,5
7,0–7,9			6
8,0–8,9			7
9,0–10,4			8
10,5–11,9			10
12,0–13,9			11
14,0–15,9			13
16,0–17,4	2	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 <sup>c</sup>
73,0–84,9	5	200	65
85,0–92,9	6	240	75
93,0–109,9	7	280	85
110,0–120,0	8	320	100

<sup>a</sup> Vesimäärä, johon jauhe liuotetaan oraaliliuksen yhden päivän kokonaisannoksen käyttökuntoon saattamiseksi.

<sup>b</sup> Luku ilmaisee oraaliliuksen yhden päivän kokonaisannoksen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien annospussien lukumäärän.

<sup>c</sup> Kerta-annoksen tilavuus kerrottuna kolmella ei välttämättä vastaa ilmoitettua päivittäistä veden kokonaistilavuutta, mutta tämä ei ole virhe. Käyttökuntoon saatettaessa oraaliliuksen lopullinen tilavuus kasvaa, kun ohjeen mukaan tarvittavien annospussien sisältämä jauhe lisätään veteen.

**Taulukko 3: Oraaliliuksen suositellun päivän 14 väliannoksen 260 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 260 mg/kg/vrk doksribtimiinia valmistus ja annostus painon mukaan**

Paino (kg)	Päivittäin valmistettava oraaliliuos		Kerta-annoksen tilavuus (ml) (annetaan kolme kertaa vuorokaudessa)
	Käyttökuntoon saattamiseen tarvittava annospussien lukumäärä <sup>b</sup>	Veden tilavuus (ml) <sup>a</sup>	
3,0–3,4	1	40	5,5
3,5–3,9			6,5
4,0–4,4			7,5
4,5–4,9			8
5,0–5,9			9,5
6,0–6,9			11
7,0–7,9			13
8,0–8,9	2	80	14
9,0–10,4			17
10,5–11,9			19
12,0–13,9			22
14,0–15,9			26
16,0–17,4	3	120	29
17,5–18,9			30
19,0–20,9			35
21,0–24,9			40
25,0–27,9	4	160	45
28,0–31,9			50
32,0–34,9			55 <sup>c</sup>
35,0–37,9	5	200	65
38,0–41,9			70 <sup>c</sup>
42,0–47,9	6	240	75
48,0–54,9	7	280	90
55,0–61,9	8	320	100
62,0–72,9	9	360	115
73,0–84,9	10	400	135 <sup>c</sup>
85,0–92,9	11	440	155 <sup>c</sup>
93,0–109,9	13	520	175 <sup>c</sup>
110,0–120,0	15	600	200

<sup>a</sup> Vesimäärä, johon jauhe liuotetaan oraaliliuksen yhden päivän kokonaisannoksen käyttökuntoon saattamiseksi.

<sup>b</sup> Luku ilmaisee oraaliliuksen yhden päivän kokonaisannoksen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien annospussien lukumäärän.

<sup>c</sup> Kerta-annoksen tilavuus kerrottuna kolmella ei välttämättä vastaa ilmoitettua päivittäistä veden kokonaistilavuutta, mutta tämä ei ole virhe. Käyttökuntoon saatetun oraaliliuksen lopullinen tilavuus kasvaa, kun ohjeen mukaan tarvittavien annospussien sisältämä jauhe lisätään veteen.

**Taulukko 4: Oraaliliuksen suositellun päivän 28 ylläpitoannoksen 400 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 400 mg/kg/vrk doksribtimiinia valmistus ja annostus painon mukaan**

Paino (kg)	Päivittäin valmistettava oraaliliuos		Kerta-annoksen tilavuus (ml) (annetaan kolme kertaa vuorokaudessa)
	Käyttökuntoon saattamiseen tarvittava annospussien lukumäärä <sup>b</sup>	Veden tilavuus (ml) <sup>a</sup>	
3,0–3,4	1	40	9
3,5–3,9			10
4,0–4,9			12
5,0–5,9	2	80	15
6,0–6,9			17
7,0–7,9			20
8,0–8,9			22
9,0–10,4			26
10,5–11,9	3	120	30
12,0–13,9			35
14,0–15,9			40
16,0–17,4	4	160	45
17,5–18,9			50
19,0–20,9			55 <sup>c</sup>
21,0–24,9	5	200	60
25,0–27,9			70 <sup>c</sup>
28,0–31,9	6	240	80
32,0–34,9	7	280	90
35,0–37,9	8	320	100
38,0–41,9			110 <sup>c</sup>
42,0–47,9	9	360	120
48,0–54,9	10	400	140 <sup>c</sup>
55,0–61,9	12	480	160
62,0–72,9	13	520	180 <sup>c</sup>
73,0–85,0	15	600	210 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Vesimäärä, johon jauhe liuotetaan oraaliliuksen yhden päivän kokonaisannoksen käyttökuntoon saattamiseksi.

<sup>b</sup> Luku ilmaisee oraaliliuksen yhden päivän kokonaisannoksen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien annospussien lukumäärän.

<sup>c</sup> Kerta-annoksen tilavuus kerrottuna kolmella ei välttämättä vastaa ilmoitettua päivittäistä veden kokonaistilavuutta, mutta tämä ei ole virhe. Käyttökuntoon saatettaessa oraaliliuksen lopullinen tilavuus kasvaa, kun ohjeen mukaan tarvittavien annospussien sisältämä jauhe lisätään veteen.

**HUOMAUTUS:** Yli 85 kg painavien potilaiden hoidosta on hyvin vähän kokemusta. Jos potilas painaa yli 85,0 kg, päivittäisen kokonaisannoksen tilavuus on yli 640 ml ja **kerta-annos** oraaliliuosta täytyy **valmistaa kolme kertaa päivässä** sen sijaan, että liuos valmistettaisiin kerran päivässä. Kun kerta-annoksen tilavuus on yli 225 ml, se on jaettava kahdeksi erilliseksi annokseksi, jotka otetaan välittömästi peräkkäin. Kunkin annoksen tarkkaan mittaamiseen ja antamiseen on käytettävä annosteluvälinepakkauksen mittamukia.

**Taulukko 5: KYGEVVI-oraaliliuoksen suositellun päivän 28 ylläpitoannoksen valmistus ja annostus potilaille, jotka painavat > 85,0 kg**

Paino (kg)	Käyttökuntoon saattamiseen tarvittava annospussien lukumäärä <sup>b</sup>	Veden tilavuus (ml) <sup>a</sup>	Kerta-annoksen tilavuus (ml) (annetaan kolme kertaa vuorokaudessa)
85,1–92,9	6	240	230
93,0–99,9			250 <sup>c</sup>
100,0–109,9	7	280	270
110,0–120,0	8	320	300

<sup>a</sup> Vesimäärä, johon jauhe liuotetaan oraaliliuoksen käyttökuntoon saattamiseksi.  
<sup>b</sup> Luku ilmaisee oraaliliuoksen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavien annospussien lukumäärän.  
<sup>c</sup> Kerta-annoksen tilavuus ei välttämättä vastaa ilmoitettua veden kokonaistilavuutta, mutta tämä ei ole virhe. Käyttökuntoon saatettaessa oraaliliuoksen lopullinen tilavuus kasvaa, kun tarvittavien annospussien sisältämä jauhe lisätään veteen.

Jos potilas ei pysty nielemään, lääkemääräyksen mukainen KYGEVVI-annos voidaan antaa ruokintaletkun kautta. Noudata lääkkeen annossa ruokintaletkun ohjeita.

- Valmista oraaliliuos käyttäen suositeltua annosteluvälinepakkausta.
- Liuota lääkemääräyksen mukainen määrä annosjauhepusseja huoneenlämpöiseen veteen.
  - Käytä 40 ml vettä annospussia kohden.
  - Älä sekoita muiden lääkevalmisteiden, nesteiden, jauheiden tai elintarvikkeiden kanssa.
- Valmista yhden päivän kokonaisannos oraaliliuosta joka aamu. Kuitenkin jos potilas painaa yli 85,0 kg ja päivittäinen kokonaisannos on yli 640 ml, liuos on valmistettava jokaista kerta-annosta varten erikseen.
  - Kaada ensin ohjeen mukainen määrä vettä sekoituspulloon. Lisää sitten jauhe annospusseista.
  - Sulje sekoituspullo mittamukilla ja kääntelee sitä ylösalaisin vähintään kaksikymmentä kertaa liuoksen sekoittamiseksi.
  - Annostelun jälkeen säilytä sekoituspullo huoneenlämmössä tai jääkaapissa.
- Ennen jokaista annostelukertaa kääntelee sekoituspulloa hitaasti ylösalaisin vähintään kolme kertaa.

Päivän kolmannen annoksen ottamisen jälkeen jäljellä oleva oraaliliuos pitää hävittää.

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tymidiinikinaasi 2:n puutoksen kliinisinä ilmentyminä on havaittu kohonneita maksaentsyymiarvoja ja maksan toiminnan häiriöitä / maksan vajaatoimintaa. Kliinisisä tutkimuksissa KYGEVVI-hoidon jälkeen on esiintynyt alaniiniaminotransferaasin [ALAT] ja/tai aspartaattiaminotransferaasin [ASAT] pitoisuuksien suurenemista potilailla, joilla on tymidiinikinaasi 2:n puutos. Transaminaasipitoisuudet on tarkistettava ennen hoidon aloittamista, ja maksan toiminnan muutoksia on seurattava säännöllisesti KYGEVVI-hoidon aikana sekä tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Ripuli on tymidiinikinaasi 2:n puutukseen liittyvä oire sekä KYGEVVI-valmisteen tunnettu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Ripulia voidaan hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti, myös ripulilääkkeillä. Ripulin vaikeusasteen perusteella KYGEVVI-annosta on pienennettävä tai annostelu on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes ripuli lievittyy tai palautuu lähtötasolle, ja sen jälkeen annosta suurennetaan asteittain (ks. kohta 4.2) siedettävälle annostasolle.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*In vivo* -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty aikuisilla eikä pediatriisilla potilailla. Tiedetyt sytotoksiset ja antiviraaliset lääkkeet (esim. sedatsuridiini, sislplatiini, tipirasiili, brivudiini, stavudiini, ribavariini, fludarabiini) voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia doksesitiinin ja doksribtimiinin kanssa vaikuttamalla doksesitiinia tai doksribtimiinia metaboloiviin entsyymeihin tai nukleosidien kuljettajaproteiineihin. Näitä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu potilailla, joilla on tymidiinikinaasi 2:n puutos ja joita on hoidettu doksesitiinilla ja doksribtimiinilla; yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Doksesitiinin ja doksribtimiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Endogeeniset pyrimidiin nukleosidit kulkeutuvat istukan nukleosidikuljettajaproteiinien avulla istukan läpi, jolloin ne auttavat tyydyttämään sikiön nukleosidien tarvetta.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Suunniteltaessa raskautta ja raskauden aikana KYGEVVI-valmisteen käyttöä voidaan harkita, jos hoidosta koituva hyöty on suurempi kuin siitä aiheutuva riski.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö doksesitiini ja doksribtimiini ihmisillä äidinmaitoon, mutta endogeenisiä pyrimidiin nukleosideja ja -nukleotideja esiintyy luonnollisesti äidinmaidossa. KYGEVVI-valmisteen hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imetettyihin vauvoihin. KYGEVVI-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Doksesitiinin ja doksribtimiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Doksesitiinilla ja doksribtimiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai niillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kliinisten tutkimusten (MT-1621-101 ja TK0102) yhdistettyihin tietoihin 50 potilaasta, joiden KYGEVVI-valmisteelle altistumisajan mediaani oli 78,2 (minimi 4, maksimi 157) kuukautta, ja joiden ylläpitoannoksen mediaani oli 387,2 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 387,2 mg/kg/vrk doksribtimiinia (minimi 170; maksimi 400 mg/kg/vrk).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat ripuli (86 %), oksentelu (28 %) ja vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu) (26 %).

##### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja Preferred Term -termin sekä esiintyvyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Koska tymidiinikinaasi 2:n puutoksen esiintyvyys on

vähäistä ja lääketurvallisuustietokanta on kooltaan pieni, harvinaisten tai hyvin harvinaisten haittavaikutusten havaitseminen ei ole mahdollista.

**Taulukko 6: Haittavaikutustaulukko**

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli Oksentelu Vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu)

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Ruoansulatuskanavan häiriöt*

Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten ripuli, oksentelu ja vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), ovat hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia doksesitiini- ja doksribtимиinihoidon yhteydessä. Yhdistetyssä turvallisuusaineistossa 37 tutkittavalla 50:stä (74 %) oli ripulia pian hoidon aloittamisen jälkeen (< 3 kuukautta). Suurin osa ripulitapauksista oli lieviä tai kohtalaisia, ja ne olivat yleensä itsestään rajoittuvia tai paranivat tilapäisellä annoksen pienentämisellä. 133 ripulitapauksesta 12 % (16/133) edellytti annoksen pienentämistä, ja annoksen pienentämisen keston mediaani oli 80 vuorokautta (Q1; Q3 = 33,0; 201,5). Yksikään 50 tutkittavasta ei keskeyttänyt hoitoa ruoansulatuskanavan häiriöiden, mukaan lukien ripulin, vuoksi.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostukseen liittyvistä oireista ei ole tietoja.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmennyt annosta rajoittavaa toksisuutta, kun valmistetta on annettu annoksena 130 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 130 mg/kg/vrk doksribtимиinia, jota on titrattu ylöspäin ensin väliannokseen 260 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 260 mg/kg/vrk doksribtимиinia ja sitten ylläpitoannokseen 400 mg/kg/vrk doksesitiinia ja 400 mg/kg/vrk doksribtимиinia ja kun päivittäinen annos on jaettu kolmeen yhtä suureen kerta-annokseen.

Yliannostuksen tapauksessa on seurattava potilasta tarkasti haittavaikutusten löydösten ja oireiden varalta ja aloitettava välittömästi asianmukainen oireenmukainen hoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, muut ruoansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX29

#### Vaikutusmekanismi

Doksesitiinin ja doksribtимиinin ensisijainen vaikutusmekanismi on nukleosidien deoksisytidiiniin (dC) ja deoksitymidiiniin (dT) liittäminen luustolihasten mitokondrioiden deoksiribonukleinihappoon (DNA) mitokondrio-DNA-kopioiden määrän palauttamiseksi ja luustolihasten toiminnan parantamiseksi tymidiinikinaasi 2:n (TK2) puutosta sairastavilla potilailla. Doksesitiini ja doksribtимиini todennäköisesti hyödyntävät jäännös-TK2-aktiivisuutta sekä sytosolisia fosforylaatioreittejä, kuten tymidiinikinaasi 1 ja deoksisytidiinikinaasi, lisätäkseen mitokondrio-DNA:n esiasteiden, deoksisytidiinitrifosfaatin ja deoksitymidiinitrifosfaatin, määrää mitokondrioissa.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Doksesitiinilla ja doksribtimiinilla ei ole tehty varsinaisia farmakodynaamisia tutkimuksia. Doksesitiinin ja doksribtimiinin vaikutuksia sydämen sähköfysiologiaan ei ole määritetty varsinaisessa kliinisessä tutkimuksessa, koska doksesitiini ja doksribtimiini ovat kemiallisesti identtisiä koko elimistössä yleisten endogeenisten nukleosidien kanssa.

## Kliininen teho

Kahden kliinisen tutkimuksen (MT-1621-101 ja TK0102) tiedot yhdistettiin, jotta voitiin tutkia doksesitiinin ja doksribtimiinin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli geneettisesti vahvistettu tymidiinikinaasi 2:n puutos.

MT-1621-101 oli retrospektiivinen potilaskertomusten tarkastelututkimus, jossa kerättiin tietoja 38 hoidetusta pediatrisesta ja aikuisesta potilaasta, joilla oli tymidiinikinaasi 2:n puutos ja joita oli hoidettu pyrimidiin nukleosideilla/-nukleotideilla. TK0102 on avoin, yksihaarainen kliininen tutkimus, johon osallistui tymidiinikinaasi 2:n puutosta sairastavia potilaita, joita oli aiemmin hoidettu pyrimidiin nukleosideilla/-nukleotideilla. TK0102-tutkimukseen osallistui yhteensä 47 tutkittavaa, joista 35 oli lähtöisin MT-1621-101-tutkimuksesta. Tutkimukseen TK0102 ottamisen jälkeen tutkittaville aloitettiin hoito (tai he vaihtoivat hoitoon) doksesitiinilla ja doksribtimiinilla.

Yhteensä MT-1621-101- ja TK0102-tutkimuksiin on osallistunut 39 tutkittavaa, joiden ikä tymidiinikinaasi 2:n puutoksen oireiden alkaessa oli enintään 12 vuotta. Yhteensä 26 potilasta (67 %) oli poikia, tymidiinikinaasi 2:n puutoksen oireiden alkamisiän mediaani oli 1,89 vuotta (Q1; Q3 = 1,2; 2,7) ja hoidon keston mediaani oli 91,4 kuukautta (Q1; Q3 = 80,2; 117,8; kaikki saivat hoitoa yli 5 vuoden ajan).

Motoristen kehitysvaiheiden saavuttamista, ventilaatiotukea ja ruokintatukea verrattiin ennen hoitoa ja hoidon jälkeen.

### *Motoristen kehitysvaiheiden saavuttaminen*

Taulukossa 7 on esitetty ennen hoitoa ja hoidon jälkeen menetetyt ja saavutetut motorisiin kehitysvaiheisiin liittyvät kyvyt MT-1621-101- ja TK0102-tutkimusten hoitoa saaneiden tutkittavien alaryhmässä, jossa tymidiinikinaasi 2:n puutoksen oireet alkoivat viimeistään 12 vuoden iässä.

**Taulukko 7: Menetetyt ja palautuneet saavutettuihin motorisiin kehitysvaiheisiin liittyvät kyvyt – tymidiinikinaasi 2:n oireiden alkamisikä ≤ 12 vuotta – MT-1621-101- ja TK0102 - tutkimusten yhdistetty arvioitavissa oleva populaatio**

	MENETETTY		PALAUTUNUT	
	Ennen hoidon alkua <sup>(a)</sup>	Hoidon alkamisen jälkeen <sup>(b)</sup>	Ennen hoidon alkua <sup>(c)</sup>	Hoidon alkamisen jälkeen <sup>(d)</sup>
≥ 1 kehitysvaiheen kyky	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
<b>Saavutettuihin motorisiin kehitysvaiheisiin liittyvät kyvyt</b>				
<b>Pään pitäminen pystyssä, ilman apua</b>	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
<b>Istuminen suorassa, ilman apua</b>	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
<b>Seisominen, avustettuna</b>	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
ilman apua	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
<b>Kävely, avustettuna</b>	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
ilman apua	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)

**Taulukko 7: Menetetyt ja palautuneet saavutettuihin motorisiin kehitysvaiheisiin liittyvät kyvyt – tymidiinikinaasi 2:n oireiden alkamisikä ≤ 12 vuotta – MT-1621-101- ja TK0102 - tutkimusten yhdistetty arvioitavissa oleva populaatio**

	MENETETTY		PALAUTUNUT	
	Ennen hoidon alkua <sup>(a)</sup>	Hoidon alkamisen jälkeen <sup>(b)</sup>	Ennen hoidon alkua <sup>(c)</sup>	Hoidon alkamisen jälkeen <sup>(d)</sup>
≥ 1 kehitysvaiheen kyky	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
<b>Saavutettuihin motorisiin kehitysvaiheisiin liittyvät kyvyt</b>				
<b>Portaiden nousu, avustettuna</b>	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
ilman apua	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
<b>Juoksu</b>	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

<sup>(a)</sup> Hoitoa edeltävän tilanteen yhteenvedon nimittäjä vastaa niiden tutkittavien lukumäärää, jotka alun perin saavuttivat motorisen kehitysvaiheen hoitoa edeltävällä jaksolla.

<sup>(b)</sup> Hoidon jälkeisen tilanteen yhteenvedossa nimittäjä vastaa niiden tutkittavien lukumäärää, jotka alun perin saavuttivat motorisen kehitysvaiheen ennen hoitoa eivätkä menettäneet siihen liittyvää kykyä ennen hoitoa tai saavuttivat motorisen kehitysvaiheen hoidon jälkeen.

<sup>(c)</sup> Nimittäjä vastaa niiden tutkittavien lukumäärää, jotka alun perin saavuttivat motorisen kehitysvaiheen ja menettivät siihen liittyvän kyvyn ennen hoitoa.

<sup>(d)</sup> Nimittäjä vastaa niiden tutkittavien lukumäärää, jotka menettivät motoriseen kehitysvaiheeseen liittyvän kyvyn ennen hoitoa eivätkä saavuttaneet motorista kehitysvaihetta uudelleen ennen hoitoa tai jotka menettivät motoriseen kehitysvaiheeseen liittyvän kyvyn hoidon jälkeen.

#### *Ventilaatiotuki ja ruokintatuki*

MT-1621-101- ja TK0102-tutkimusten yhdistetyssä hoidettujen tutkittavien ryhmässä, jossa ikä jtymidiinikinaasi 2:n puutoksen oireiden alkaessa oli ≤ 12 vuotta, ennen hoidon aloittamista 18 tutkittavaa 39:stä (46 %) aloitti ventilaatiotuen käytön ja yksikään ei lopettanut sen käyttöä. Hoidon aloittamisen jälkeen 5 tutkittavaa 21:stä (24 %) aloitti ventilaatiotuen käytön ja 5 tutkittavaa 23:sta (22 %) lopetti sen käytön.

12 tutkittavalla 39:stä (31 %) oli ruokintaletku ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen 4 tutkittavaa 28:sta (14 %) aloitti ruokintatuen käytön, ja heistä 2 lopetti ruokintatuen käytön myöhemmin hoidon aloittamisen jälkeen.

#### Poikkeusolosuhteet

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Doksesitiinin ja doksribtimiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla ja aikuisilla potilailla, joilla on tymidiinikinaasi 2:n puutos. Doksesitiinin ja doksribtimiinin farmakokinetiikassa havaittiin kohtalaista tai suurta vaihtelua yksittäisellä tutkittavalla ja eri tutkittavien välillä.

#### Imeytyminen

Doksesitiinin ja doksribtimiinin absoluuttista oraalista hyötyosuutta ihmisillä ei tunneta, mutta sen oletetaan olevan pieni (< 10 %). Doksesitiinin ja doksribtimiinin suun kautta antamisen jälkeen deoksisytidiinin (dC) ja deoksitymidiinin (dT) keskimääräiset huippupitoisuudet ( $C_{max}$ ) saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluessa ( $T_{max}$ ) paastotilanteessa. Terveille vapaaehtoisille suun kautta annettujen suurenevien doksesitiinin ja doksribtimiinin kerta-annosten (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg ja 266,6 mg/kg) aikaan saama systeeminen altistus (lähtötasoon suhteutettu  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-t}$ ) kasvaa dC:n osalta vähemmän kuin suhteessa annokseen (geometriset keskiarvot  $AUC_{0-t}$  [%geoCV] kullakin annoksella

13,49 [94,1], 23,23 [66,7] ja 30,79 [76,5] ng\*h/ml) ja dT:n osalta enemmän kuin suhteessa annokseen (geometriset keskiarvot  $AUC_{0-t}$  [%geoCV] kullakin annoksella 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] ja 91,15 [94,1] ng\*h/ml).

Doksesitiinin ja doksribtimiinin antaminen annoksena 266,6 mg/kg rasvaisen, korkeakalorisen aterian kanssa suurensi lähtötasoon suhteutettua plasman dC:n  $C_{max}$ -arvoa 79 % ja  $AUC_{0-t}$ -arvoa 137 % sekä plasman dT:n  $C_{max}$ -arvoa 27 % ja  $AUC_{0-t}$ -arvoa 74 % verrattuna paastotilanteeseen, mikä vahvistaa ruoan merkittävän vaikutuksen. Rasvainen ja korkeakalorinen ateria näytti suurentavan dC:n  $T_{max}$ -mediaaniarvoa 2,02 tuntiin ja dT:n  $T_{max}$ -mediaaniarvoa 4 tuntiin.

KYGEVVI pitää ottaa ruoan kanssa, jotta doksesitiinin ja doksribtimiinin biologinen hyötyosuus on suurempi ja jotta voidaan minimoida vaihtelevasti ruokailun jälkeen ja paastotilassa tapahtuvan annostelun aiheuttama farmakokinetiikan vaihtelu.

### Jakautuminen

Doksesitiinin ja doksribtimiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on suhteellisen vähäistä (sitoutumisaste alle 10 %).

### Biotransformaatio

Deoksisytidiini ja deoksitymidiini hajoavat (kataboloituvat) pääasiassa sytidiinideaminaasin/tymidiinifosforylaasin vaikutuksesta nukleotidimäksiksi ja 2-deoksi- $\alpha$ -D-riboosi-1-fosfaatiksi. Deoksisytidiinin katabolian välituotteita ovat deoksiuridiini, urasiili ja dihydrouraasiili, ja lopputuotteita ovat  $\beta$ -alaniini, ammoniakki ja hiilidioksidi. Tymiini, deoksitymidiinin pyrimidiinimäs, hajoaa edelleen dihydrotymiiniksi ja lopulta  $\gamma$ -amino-isobutyraattihapoksi ja hiilidioksidiksi. Doksesitiini ja doksribtimiini eivät ole tunnettujen CYP-entsyymien substraatteja.

### Eliminaatio

Doksesitiinin ja doksribtimiinin suu kautta annon jälkeistä dC:n ja dT:n massatasapainoa ei ole määritetty. Maksan ja maksan ulkopuolisen aineenvaihdunnan katsotaan olevan dC:n ja dT:n puhdistuman pääasiallinen reitti plasman pitoisuuksina, jotka ovat olennaisia doksesitiinin ja doksribtimiinin ehdotetulla annosalueella.

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun doksesitiinin ja doksribtimiinin kerta-annoksen jälkeen muuttumattoman dC:n ja dT:n erittyminen virtsaan on erittäin vähäistä (< 1 % annoksesta). Kuitenkin kun otetaan huomioon odotettu pieni oraallinen hyötyosuus, munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio voi olla merkittävämpää. Muuttumattoman dC:n ja dT:n eliminaatio munuaisten kautta on todennäköisesti vähäinen reitti ehdotetulla annosalueella.

### Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä (vaihteluväli 0,8–81 vuotta), sukupuoli ja etninen tausta eivät olleet merkitseviä doksesitiinin ja doksribtimiinin farmakokinetiikan vaihtelun kovariaatteja; ikä oli merkittävä arvioitujen plasman lähtötason dT-pitoisuuksien kovariaatti. Annoksen säätämistä iän, sukupuolen tai etnisen taustan perusteella ei suositella.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Erityisessä kliinisessä tutkimuksessa munuaisten vajaatoimintaan liittyi dC:n ja dT:n systeemisen altistuksen merkittävä lisääntyminen ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ) suun kautta annetun doksesitiinin ja doksribtimiinin kerta-annoksen 266,6 mg/kg (133,3 mg/kg doksesitiinia ja 133,3 mg/kg doksribtimiinia) jälkeen aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla ei ollut tymidiinikinaasi 2:n puutosta mutta joilla oli keskivaikea (eGFR  $\geq 30 - \leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai vaikea (eGFR  $\geq 15 - \leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta verrattuna kaltaistettuihin terveisiin vapaaehtoisiiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Systeminen altistus dC:lle ja dT:lle vaihteli suuresti tutkittavien välillä. Lähtötasoon suhteutettu plasman dC:n  $AUC_{0-t}$  (geometrisen keskiarvo) oli

122 % (56,4 vs. 25,4 ng\*h/ml) suurempi tutkittavilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 66 % (52,8 vs. 31,8 ng\*h/ml) suurempi tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna kaltaistettujen terveiden tutkittavien verrokkiryhmiin. Lähtötasoon suhteutettu plasman dT:n AUC<sub>0-t</sub> (geometrisen keskiarvo) oli 447 % (23,7 vs. 4,34 ng\*h/ml) suurempi tutkittavilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 148 % (31,5 vs. 12,7 ng\*h/ml) suurempi tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna kaltaistettuihin terveisiin tutkittaviin. Muuttumattoman dC:n ja dT:n erittyminen virtsaan oli vähäistä (< 1 % annoksesta) kaikissa ryhmissä. Absoluuttisen oraalisen hyötyosuuden odotetaan kuitenkin olevan pieni, minkä vuoksi munuaisten toiminnan vaikutusta saatetaan aliarvioida, jos arvio perustuu vain virtsaan erittymistä koskeviin tietoihin.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Doksesitiinin ja doksribtimiinin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoiminnassa ei ole tutkittu erityisissä tutkimuksissa.

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa tymidiinikinaasi 2:n puutosta sairastaville pediatrisille potilaille annettiin doksesitiinia ja doksribtimiinia saman (painoon perustuvan) annostusohjelman mukaisesti kuin aikuisille. Systemisiä eroja altistuksessa dC:lle ja dT:lle ei havaittu pediatristen ja aikuisten tutkittavien välillä, kun otettiin huomioon yksilölliset erot ja tutkittavien rajallinen määrä. Metabolisten reittien kypsyntymisprosessien vaikutusta ei voida sulkea pois.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta sekä juveniilitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanien jälkeläisillä havaittiin lisääntynyttä aortan laajentumista, keuhkovaltimon ahtautta, rintalastan epämuodostumia, rintalastan epätäydellistä luutumista ja kaulanikamien epätäydellistä luutumista. Näitä epämuodostumia ja luuston poikkeavuuksia havaittiin kuitenkin vain silloin, kun altistus oli huomattavasti suurempi kuin ihmisten enimmäisaltistus, ja niitä esiintyi vain sikiöillä, joiden emoilla oli todettu toksisuutta. Rotilla ei havaittu sikiö- tai alkiotoksisuutta. Siksi näiden vaikutusten kliininen merkitys katsotaan vähäiseksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, nesteiden, jauheiden tai elintarvikkeiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

#### Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Säilytä alle 25 °C. Voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Jos oraaliliuosta ei käytetä 16 tunnin kuluessa, se on hävitettävä.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Laminoitu foliopussi; valmistettu PET-muovista / alumiinista / matalatiheyksisestä polyeteenistä.

Pakkauskoko 30 annospussia.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Valmistaminen

- Valmista doksesitiini-doksribtimiini-oraaliliuos huoneenlämmössä.
- Käytä annosteluvälinepakkauksessa mukana olevaa sekoituspulloa ja mittamukia ("annosteluvälineet").
- Liuota lääkemääräyksen mukainen määrä annosjauhepusseja huoneenlämpöiseen veteen.
  - Yksi annospussi sisältää 2 g doksesitiinia ja 2 g doksribtimiinia.
  - Käytä 40 ml vettä annospussia kohden.
- Valmista yhden päivän kokonaisannos oraaliliuosta joka aamu. Kuitenkin jos potilas painaa yli 85,0 kg ja päivittäinen kokonaisannos on yli 640 ml, liuos on valmistettava jokaista kerta-annosta varten erikseen.
  - Kaada ensin ohjeen mukainen määrä vettä sekoituspulloon. Lisää sitten jauhe annospusseista.
  - Sulje sekoituspullo mittamukilla ja kääntelee sitä ylösalaisin vähintään kaksikymmentä kertaa liuoksen sekoittamiseksi.
- Kun oraaliliuos on valmistettu, se on otettava 16 tunnin kuluessa.
- Ennen jokaista annostelukertaa kääntelee sekoituspulloa hitaasti ylösalaisin vähintään kolme kertaa.
- Hävitä jäljellä oleva oraaliliuos päivän kolmannen annoksen ottamisen jälkeen.

### Ruokintaletkut

Käyttökuntoon saatettu KYGEVVI-oraaliliuos on yhteensopiva useimpien yleisesti saatavilla olevien ruokintaletkujen (polyuretaani, polyvinyylidokloridi, silikoni) kanssa, joiden halkaisija on vähintään 4 French-yksikköä ja pituus enintään 125 cm. Letkun huuhtelemiseen riittää yksi huuhtelu, jossa käytetään letkun täyttötavuuden verran vettä. Noudata lääkkeen annossa ruokintaletkun ohjeita.

Käyttökuntoon saatettu liuos on opalisoivaa ja väritöntä, ja sen pohjalla tai pinnalla voi olla jauhejäämiä.

Katso käyttöohjeet pakkausselosteen lopusta.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/2013/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

PP/KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN  
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA  
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto. (ks. liite I: Valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa viimeistään {CHMP:n hyväksymään ajankohtaan mennessä}.

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): TK0109: kuvaus doksesitiini- ja doksribtiniinihoidon turvallisuudesta ja kliinisistä tuloksista potilailla, joilla on tymidiinikinaasi 2:n puutos ja joiden oireet ovat alkaneet viimeistään 12-vuotiaana.	Vuosittain (vuosittainen uudelleenarviointi)
Jotta KYGEVVI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on tymidiinikinaasi 2:n (TK2d) puutos, voidaan seurata asianmukaisesti, myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain päivitykset mahdollisista uusista KYGEVVI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevista tiedoista.	Vuosittain (vuosittainen uudelleenarviointi)

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KYGEVVI 2 g/2 g jauhe oraaliliuosta varten  
doksiesitiini/doksiribtimini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi sisältää 2 g doksiesitiinia ja 2 g doksiribtiminiä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraaliliuosta varten  
30 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Työnnä sisään ja nosta avataksesi.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos: Käytä 16 tunnin kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käyttökuntoon saatettu liuos: Säilytä alle 25 °C. Voidaan säilyttää jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/25/2013/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

kygevvi 2 g/2 g

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

KYGEVVI 2 g/2 g jauhe oraaliliuosta varten  
doksetiini/doksribtimiini  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **KYGEVVI 2 g/2 g jauhe oraaliliuosta varten** doksiesitiini/doksribtimiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä KYGEVVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat KYGEVVI-valmistetta
3. Miten KYGEVVI-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KYGEVVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä KYGEVVI on ja mihin sitä käytetään**

KYGEVVI sisältää vaikuttavina aineina doksiesitiinia ja doksribtimiinia. KYGEVVI on nukleosidihoitoa.

KYGEVVI-valmistetta käytetään tymidiinikinaasi 2:n puutoksen hoitoon lapsille ja aikuisille, joiden oireet ovat alkaneet viimeistään 12 vuoden iässä. Tymidiinikinaasi 2:n puutos on harvinainen perinnöllinen mitokondrio-DNA:n vähenemistä ja puutosta aiheuttava oireyhtymä. Mitokondriot ovat solujen osia, jotka tuottavat solujen energiaa ja sisältävät omaa geneettistä materiaalia, mitokondrio-DNA:ta. Tymidiinikinaasi 2:n puutos johtuu mutaatioista (muutoksista) TK2-geenissä, joka antaa ohjeet tymidiinikinaasi 2 -proteiinin valmistamiseksi. Tämä proteiini auttaa mitokondrioita toimimaan oikein. TK2-geenin mutaatiot johtavat viallisen proteiinin tuotantoon. Tämän seurauksena mitokondriot eivät pysty tuottamaan riittävästi kopioita omasta DNA:staan, mikä johtaa energian asteittaiseen menetykseen potilailla, joilla on tymidiinikinaasi 2:n puutos. Tymidiinikinaasi 2:n puutos vaikuttaa pääasiassa lihaksiin ja aiheuttaa lihasheikkoutta, erityisesti liikkumiseen, hengittämiseen ja nielemiseen tarvittavissa lihaksissa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat KYGEVVI-valmistetta**

**Älä ota KYGEVVI-valmistetta**

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat KYGEVVI-valmistetta, jos

- sinulla on tai on ollut maksaongelmia, koska KYGEVVI-hoidon aikana maksan toimintakokeiden arvot voivat kohota. Lääkäri tarkistaa maksan toiminnan sekä ennen hoitoa että hoidon aikana.
- sinulla on ripuli, sillä lääkäri voi joutua sovittamaan annostasi.

### **Muut lääkevalmisteet ja KYGEVVI**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro erityisesti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- soluja, kuten syöpäsoluja, tappavat lääkkeet ja viruslääkkeet (esim. sedatsuridiini, sisplatiini, tipirasili, brivudiini, stavudiini, ribavariini, fludarabiini).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

KYGEVVI-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta, joten älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, ellei lääkäri nimenomaisesti suosittele sitä.

Jos aiot imettää, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä on tarpeen siksi, että ei tiedetä, erittyykö lääke äidinmaitoon, vaikka sen ei odoteta vaikuttavan vauvaan.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **3. Miten KYGEVVI-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Mitokondriotautien hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä.

### **KYGEVVI-valmisteen annostus**

- KYGEVVI-annos määräytyy painosi mukaan. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta annospussia ja kuinka paljon vettä sinun on käytettävä päivittäisen annoksesi valmistamiseen.
- Suositeltu päivittäinen aloitusannos on 130 mg/vrk doksesitiinia ja 130 mg/vrk doksribtimiinia jokaista painokiloa kohden.
- Lääkäri voi säätää annosta sen mukaan, kuinka hyvin siedät lääkettä.
- Lääkäri voi muuttaa annospussien määrää painossasi tapahtuvien muutosten perusteella suositellun annoksen saavuttamiseksi.
- Ota tämä lääke aina ruoan kanssa.

### **KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistus**

- Käytä käyttökuntoon saatettavan oraaliliuoksen valmistamiseen suositeltuja annosteluvälineitä (sekoituspullo ja mittamuki).
- KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistamiseen saa käyttää vain huoneenlämpöistä vettä (15–25 °C).
- Älä sekoita KYGEVVI-jauhetta muiden lääkkeiden, nesteiden, jauheiden tai elintarvikkeiden kanssa.
- Lue huolellisesti mukana olevat **Käyttöohjeet** ja noudata niitä KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistuksessa ja ottamisessa.

### **KYGEVVI-valmisteen ottaminen**

- Suun kautta kolmeen yhtä suureen annokseen jaettuna kolme kertaa päivässä noin 6 (± 2) tunnin välein.
- KYGEVVI pitää ottaa ruoan kanssa.
- Jos unohdat annoksen tai et ole varma, oletko ottanut koko annoksen, älä ota toista annosta. Odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos.
- Tarvittaessa tämä lääke voidaan antaa ruokintaletkun kautta ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen (ks. kohta ”Ruokintaletkun käyttö”).

### **Ruokintaletkun käyttö**

- KYGEVVI-oraaliliuos on yhteensopiva useimpien yleisesti saatavilla olevien ruokintaletkujen (polyuretaani, polyvinyylikloridi, silikoni) kanssa, joiden halkaisija on vähintään 4 French-yksikköä ja pituus enintään 125 cm.
- Varmista, että KYGEVVI annetaan ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen.
- Jos otat tai annat KYGEVVI-valmistetta ruokintaletkun kautta, noudata valmistajan ohjeita. Lisätietoja saat lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

### **Jos otat enemmän KYGEVVI-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos epäilet ottaneesi vahingossa sinulle määrättyä annosta suuremman annoksen KYGEVVI-valmistetta, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriisi.

### **Jos unohdat ottaa KYGEVVI-valmistetta**

Jos annos jää ottamatta, ota se heti muistaessasi. Kuitenkin jos seuraavan suunnitellun annoksen ottamisaika on alle 2 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista tai ylimääräistä annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat KYGEVVI-valmisteen oton**

Tämän lääkehoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa oireiden uusiutumisen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat KYGEVVI-hoidon. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja riskeistä. Lääkäri saattaa myös haluta seurata sinua tarkasti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleinen** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- ripuli
- oksentelu (pahoinvointi)
- vatsakipu

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. KYGEVVI-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä annospussissa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on käytettävä 16 tunnin kuluessa.

Säilytä alle 25 °C. Voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä KYGEVVI sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat doksesitiini ja doksribtimiini. Yksi annospussi sisältää 2 g doksesitiinia ja 2 g doksribtimiinia.
- Muut aineet ovat vedetön, kolloidinen piidioksidi (E551) ja magnesiumstearaatti (E470b).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

KYGEVVI on valkoinen tai lähes valkoinen jauhe oraaliliuosta varten annospussissa. Yhdessä pahvikotelossa on 30 annospussia.

### **Myyntiluvan haltija**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgia

### **Valmistaja**

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1-2

Schorndorf, Baden-Württemberg, 73614

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Medfiles SIA  
Tel: + 371 67 370 250

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

## Käyttöohjeet

### Sisällysluettelo

- **Käyttöohjeet**
  - Tärkeää tietoa
- **Ennen kuin aloitat**
  - Tarvikkeet KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistamiseen ja ottamiseen tai antamiseen
- **Tärkeää tietoa**
  - Mitä sinun on tiedettävä ennen KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistamista ja ottamista tai antamista
- **KYGEVVI-oraaliliuoksen yhden päivän kokonaisannoksen valmistaminen**
  - Ota tarvikkeet esiin
  - Mittaa vesi ja lisää annosjauhepussit
  - Sekoita ja tarkasta lääke
- **Annostelumenetelmät**
  - Kerta-annoksen mittaaminen
- **Vähintään 50 ml:n kerta-annokset**
  - Mittaa ja ota tai anna kerta-annos
- **Alle 50 ml:n kerta-annokset**
  - Mittaa ja ota tai anna kerta-annos
- **Kerta-annosten välillä**
  - Puhdista ensimmäisen ja toisen kerta-annoksen jälkeen.
- **Puhdistus päivän päätteeksi**
  - Tyhjennä ja puhdista kolmannen kerta-annoksen jälkeen.
- **Mittamukin huolto**
  - Kadonneen tai vaurioituneen tiivisteiden vaihtaminen
- **Yhteystiedot**
  - Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai apteekkihenkilökuntaan

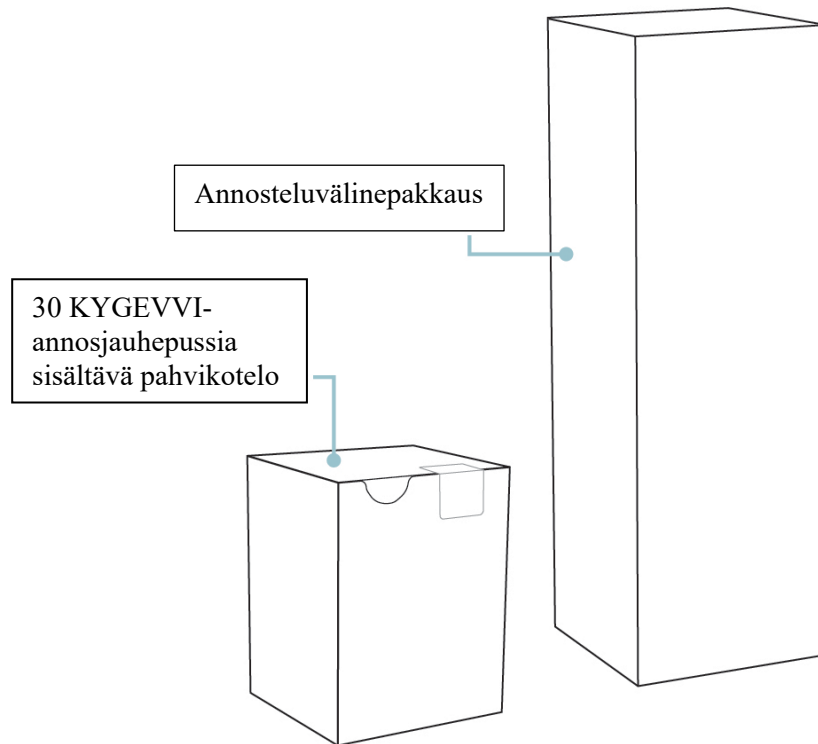
## Käyttöohjeet

### Tärkeää tietoa

**Näissä käyttöohjeissa kerrotaan, kuinka päivittäinen kokonaisuus KYGEVVI-oraaliliuosta valmistetaan ja otetaan tai annetaan.**

Lue nämä käyttöohjeet ennen KYGEVVI-oraaliliuoksen ottamista tai antamista ja aina, kun saat uuden pakkauksen. Ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Nämä tiedot eivät korvaa terveydenhuollon ammattilaisen kanssa käytävää keskustelua potilaan terveydentilasta tai hoidosta.

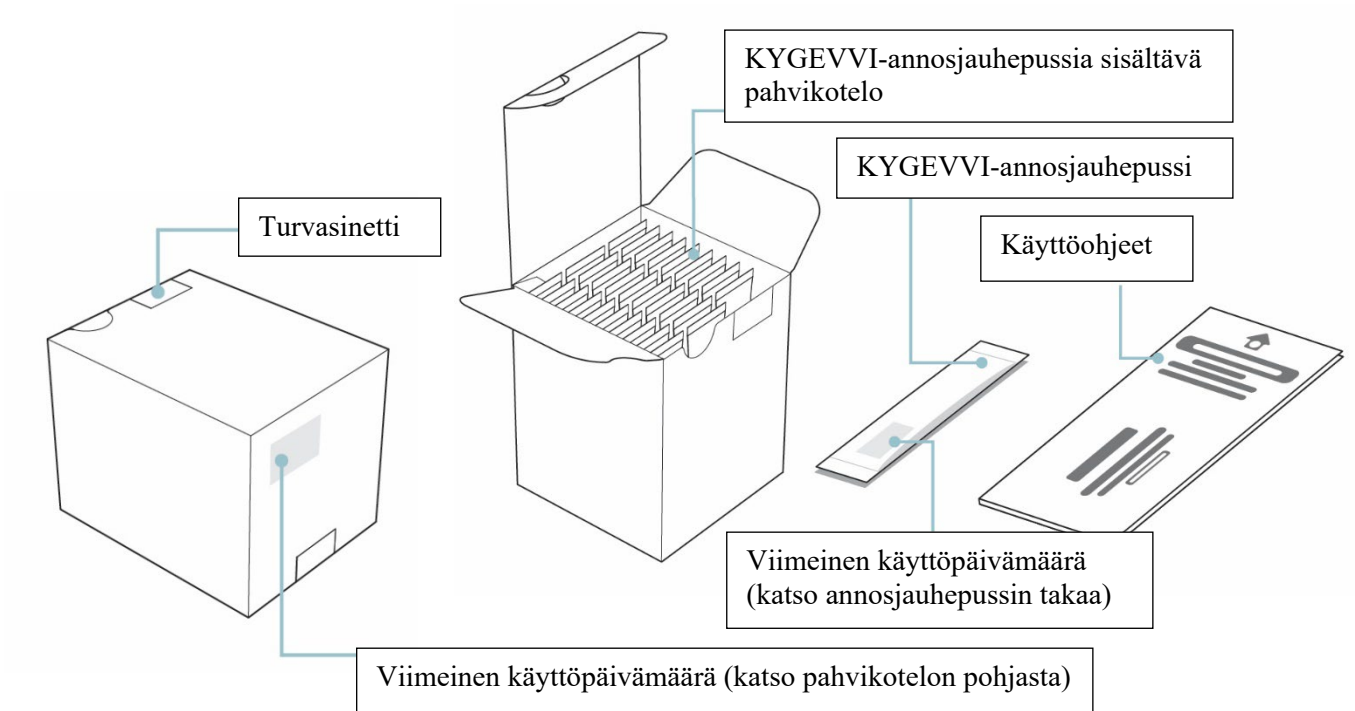
Kun KYGEVVI-valmistetta määrätään sinulle ensimmäisen kerran, saat 30 KYGEVVI-annosjauhepussia sisältävän pahvikotelon (sisältäviä pahvikoteloita) ja annosteluvälinepakkauksen (ks. **Kuva A**).



**Kuva A**

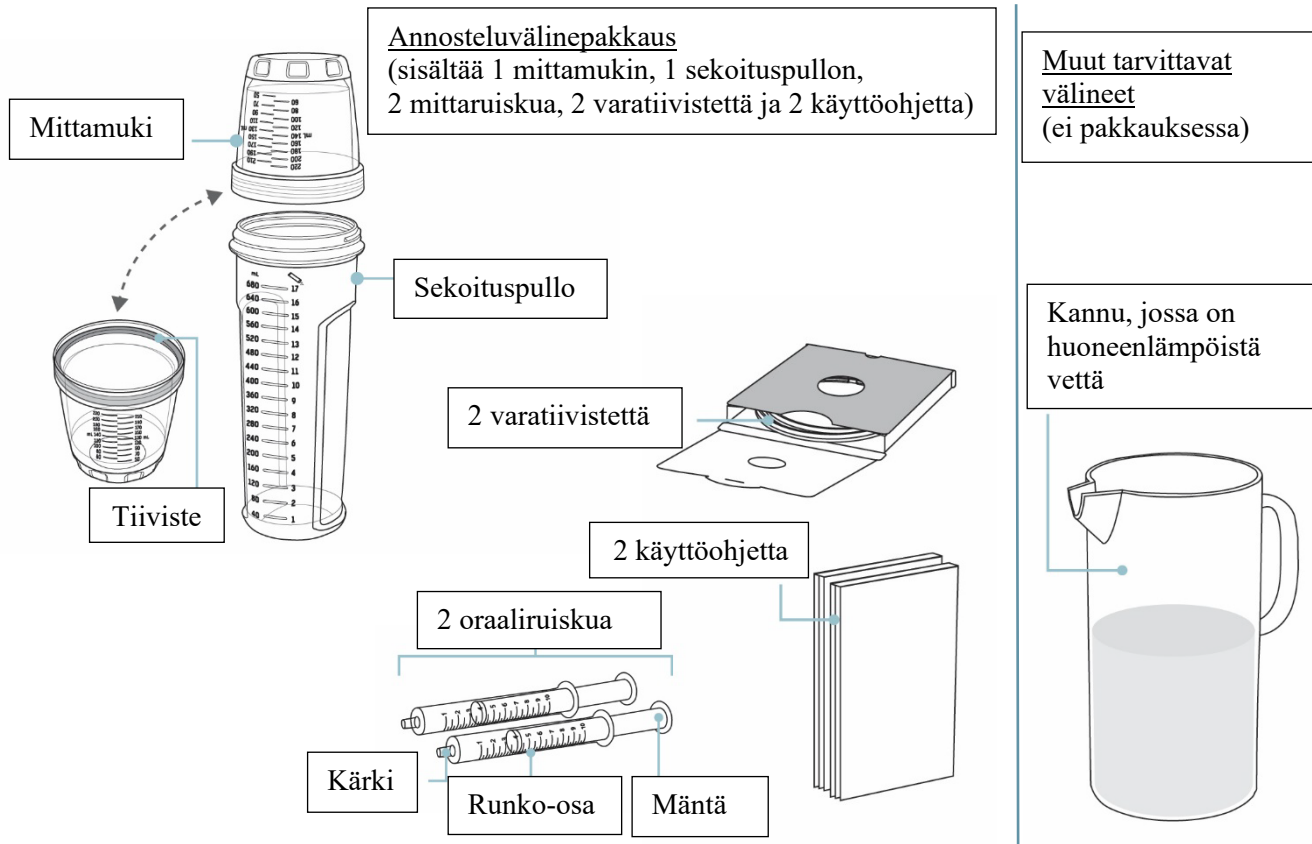
## Ennen kuin aloitat

### Tarvikkeet KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistamiseen ja ottamiseen tai antamiseen 30 KYGEVVI-annosjauhepussia sisältävä pahvikotelo



## Ennen kuin aloitat

### Tarvikkeet KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistamiseen ja ottamiseen tai antamiseen

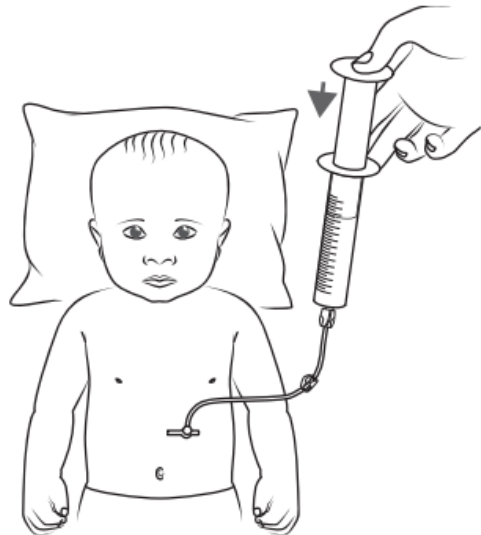


## Tärkeää tietoa

### Mitä sinun on tiedettävä ennen KYGEVVI-oraaliliuoksen valmistamista ja ottamista tai antamista

- KYGEVVI-oraaliliuosta valmistetaan **yhden päivän kokonaisuannos**, joka otetaan **kolmena yhtä suurena annoksena** päivän aikana (noin **6 tunnin** välein).
- Jos sinä painat tai hoitamasi potilas painaa yli 85,0 kg, lääkäri voi kehottaa sinua valmistamaan kolme päivän aikana otettavaa kerta-annosta erikseen. Siinä tapauksessa on tärkeää keskustella lääkärin kanssa yksityiskohtaisista valmistusohjeista.
- Vain aikuiset saavat valmistaa ja antaa KYGEVVI-oraaliliuosta.
- Käytä vain annosteluvälinepakkauksessa toimitettavaa mittamukia, sekoituspulloa ja mittaruiskua.
- Annosteluvälinepakkaus sisältää kaksi mittaruiskua. Säilytä toinen mittaruisku varalla.
- Huuhtele ja kuivaa sekoituspullo ja mittamuki ennen ensimmäistä käyttökertaa. **Älä** käytä mittamukia, sekoituspulloa tai mittaruiskua, jos ne näyttävät likaisilta tai vaurioituneilta.
- Annosteluvälinepakkausta voi käyttää kuuden kuukauden ajan. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, kun tarvitset uuden annosteluvälinepakkauksen.
- Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai apteekkiin, jos sekoituspullo, mittamuki tai mittaruisku on vaurioitunut tai merkinnät puuttuvat tai niistä ei saa selvää.
- **Älä** käytä annosjauhepusseja, jos pahvikotelon turvasinetti on rikkoutunut.
- Sekoita KYGEVVI-jauhe vain huoneenlämpöiseen veteen. **Älä** sekoita KYGEVVI-jauhetta kylmään tai kuumaan veteen, maitojauheeseen tai muihin nesteisiin tai elintarvikkeisiin. KYGEVVI-oraaliliuosta voi jäädä jäljelle kolmen kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Hävitä (heitä pois) jäljellä oleva KYGEVVI-oraaliliuos jokaisen päivän lopussa.
- Jos jauhetta tulee ulos annospussista ennen käyttöä, **älä** käytä annospussia. Heitä se pois ja käytä uutta KYGEVVI-annosjauhepusssia.

KYGEVVI-oraaliliuos on yhteensopiva useimpien ruokintaletkujen kanssa. Valmistele yhden päivän kokonaisuannos KYGEVVI-oraaliliuosta näiden käyttöohjeiden mukaisesti ja anna sitten KYGEVVI-oraaliliuos ruokintaletkun avulla seuraamalla ruokintaletkun ohjeita.



## Yhden päivän KYGEVVI-kokonaisannoksen valmistaminen

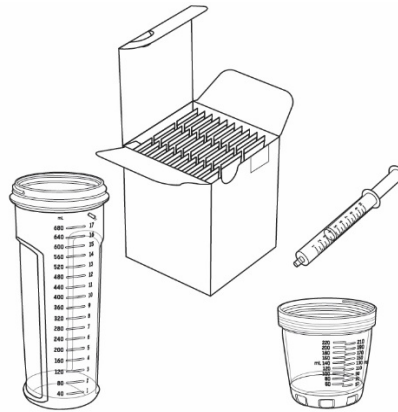
### Ota tarvikkeet esiin

#### Vaihe 1

- Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Aseta sekoituspullo, mittamuki ja mittaruisku (jos tarvitset sitä kerta-annoksen mittaamiseen) puhtaalle, hyvin valaistulle ja tasaiselle työalustalle. Jos mittamuki on kiinnitetty sekoituspulloon, kierrä se irti sekoituspullosta ja aseta se alustalle (ks. **kuva B**).
- Kun avaat KYGEVVI-pahvikotelon ensimmäisen kerran, riko turvasinetti.
- Ota pahvikotelosta lääkemääräyksen mukaiseen päivittäiseen KYGEVVI-kokonaisannokseen tarvittava määrä KYGEVVI-annospusseja. Yhden päivän KYGEVVI-kokonaisannos jaetaan kolmeen kerta-annokseen.
- Älä** avaa KYGEVVI-annosjauhepusseja ennen vaihetta 2.

**Huomautus:** Sekoituspullon etupuolella on merkinnät 40 ml:n välein. Jokainen merkintä vastaa yhtä annospussia.

Mittamukin etu- ja takapuolella on merkinnät 10 ml:n välein. Merkinnät on sijoitettu niin, että annos on mahdollista mitata 5 ml:n välein.



**Kuva B**

## Yhden päivän KYGEVVI-kokonaisannoksen valmistaminen

### Mittaa vesi ja lisää annosjauhepusseja

#### Vaihe 2

- Kaada ohjeen mukainen määrä huoneenlämpöistä vettä tasaisella alustalla olevaan sekoituspulloon (ks. **kuva C**).
  - **Älä** kaada vettä mittamukiin.
  - **Tärkeää: Älä** lisää annosjauhepusseja sekoituspulloon ennen tätä vaihetta.
- Varmista, että sekoituspullo on täytetty vedellä siihen merkintään asti, joka vastaa lääkärin määräämää annosta. Merkinnän on myös vastattava yhden päivän kokonaisannokseen tarvittavien annospussien lukumäärää (ks. **kuva C**).
- Tarkista, että olet laskenut oikean määrän KYGEVVI-annosjauhepusseja lääkemääräyksen mukaista yhden päivän kokonaisannosta varten.
- Napauta jauhepusseja kovaa pintaa vasten, jotta jauhe laskeutuu pussin pohjalle pisteviivan alapuolelle (ks. **kuva D**).
- Taita ja revi pussi auki tai leikkaa se varovasti pisteviivaa pitkin (ks. **kuva E**). Jos jauhetta tulee ulos annosjauhepussista, **älä** käytä sitä. Heitä pussi pois ja käytä uusi annospussi.
- Tyhjennä koko annosjauhepussin sisältö vettä sisältävään sekoituspulloon. Varo, ettet pudota annosjauhepusseja sekoituspulloon (ks. **kuva F**).
- Kaada vain yhden annosjauhepussin sisältö kerrallaan sekoituspulloon. Toista **vaiheet 2d–2f** lisätessäsi kunkin annosjauhepussin, kunnes olet kaatanut sekoituspulloon yhden päivän kokonaisannokseen tarvittavan määrän annosjauhepusseja.



Kuva C

Kuva D

Kuva E

Kuva F

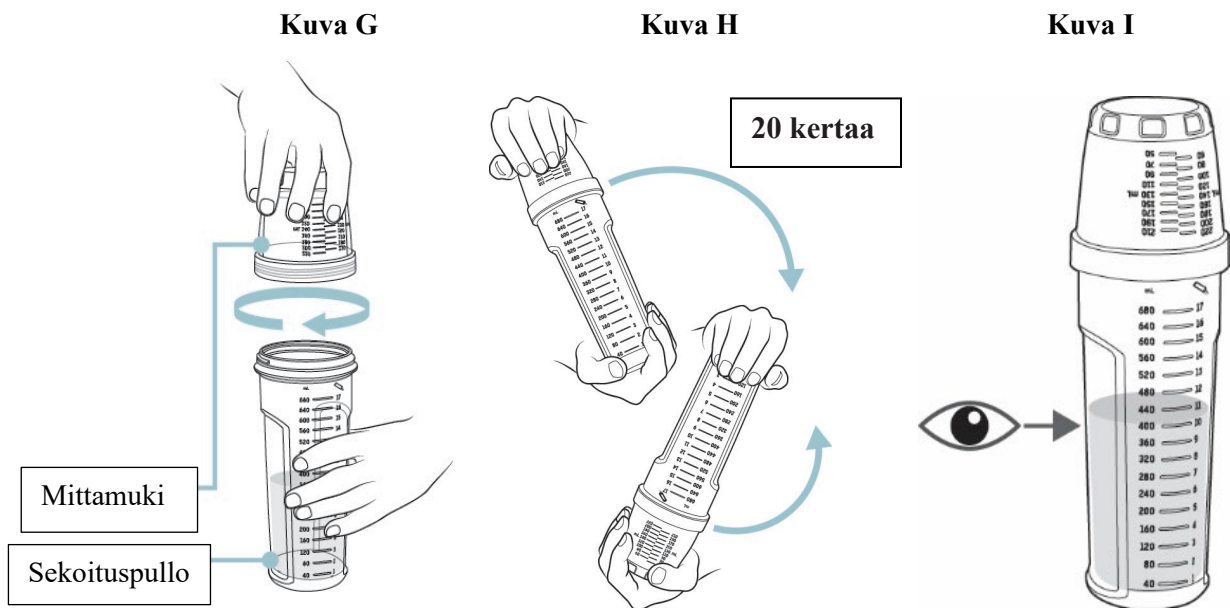
## Yhden päivän KYGEVVI-kokonaisannoksen valmistaminen

### Sekoita ja tarkasta lääke

#### Vaihe 3

- Kierrä mittamuki tiukasti kiinni sekoituspulloon (ks. **kuva G**).
- Aseta toinen käsi sekoituspullon pohjaan ja toinen käsi mittamukin pohjaan. Kääntele pulloa hitaasti ylösalaisin. **Toista vähintään kaksikymmentä kertaa** (ks. **kuva H**).
- Tarkasta liuos. Jos näet kokkareita, jatka kääntelyä, kunnes ne häviävät (ks. **kuva I**).
- Liuos on sameaa, ja sen pohjalle tai pinnalle jää jauhemaista sakkaa, mikä on normaalia.



Olet nyt valmistanut yhden päivän kokonaisannoksen KYGEVVI-oraaliliuosta **kolmea kerta-annosta** varten tai yhden kerta-annoksen, jos lääkäri on kehottanut sinua valmistamaan kerta-annokset erikseen. Ota KYGEVVI-oraaliliuos välipalan tai aterian yhteydessä.



## Annostelumenetelmät

### Kerta-annoksen mittaaminen

**KYGEVVI-oraaliliuosta voidaan ottaa tai antaa kahdella eri tavalla riippuen kerta-annoksesta. Katso alla olevasta taulukosta, mitä vaihetta sinun pitää seurata:**

<b>50 ml:n suuriset tai sitä suuremmat annokset</b>	<b>Alle 50 ml:n annokset (mittamukia käytetään vain annoksen valmisteluun)</b>
<p data-bbox="296 495 520 524"><b>Esimerkki 100 ml</b></p>  <p data-bbox="301 797 515 826"><b>Seuraa vaihetta 4</b></p>	<p data-bbox="759 495 967 524"><b>Esimerkki 14 ml</b></p>  <p data-bbox="759 797 967 826"><b>Seuraa vaihetta 5</b></p>

## Vähintään 50 ml:n kerta-annokset

### Mittaa ja ota tai anna kerta-annos

Sinun on käytettävä kerta-annoksen mittaamiseen ja ottamiseen tai antamiseen mittamukia.

#### Vaihe 4. Vähintään 50 ml:n kerta-annokset

- Varmista, että mittamuki on tiukasti kiinni sekoituspullossa, ja sekoita jo valmistettu oraaliliuos kääntelemällä sekoituspulloa hitaasti ylösalaisin vähintään kolme kertaa.
- Kierrä mittamuki irti sekoituspullostasi ja aseta se tasaiselle alustalle.
- Kaada KYGEVVI-oraaliliuosta sekoituspullostasi mittamukiin siihen mittamukin merkintään asti, joka vastaa lääkemääräyksen mukaista kerta-annosta (ks. **kuva J**). **Huomautus:** Sinulle voi olla määrätty muu kuin kuvassa J esitetty annos.
- Juo tai anna koko annos oraaliliuosta mittamukista (ks. **kuva K**).
- Kun on aika ottaa **toinen tai kolmas kerta-annos**, toista **vaiheet 4a–4d** kunkin kerta-annoksen kohdalla.
- Ensimmäisen tai toisen kerta-annoksen** jälkeen siirry **vaiheeseen 6** saadaksesi ohjeet tarvikkeiden puhdistamiseen ja KYGEVVI-oraaliliuoksen säilyttämiseen. **Kolmannen kerta-annoksen** jälkeen siirry **vaiheeseen 7** saadaksesi ohjeet tarvikkeiden puhdistamiseen ja KYGEVVI-oraaliliuoksen hävittämiseen.



**Kuva J**



**Kuva K**

## Alle 50 ml:n kerta-annokset

### Mittaa ja ota tai anna kerta-annos

#### Vaihe 5 – Alle 50 ml:n kerta-annokset

Sinun on käytettävä kerta-annoksen mittaamiseen ja ottamiseen tai antamiseen mittamukia ja mittaruiskua.

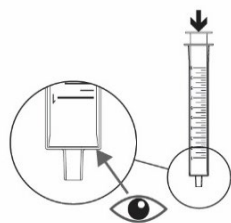
- Sekoita jo valmistettu oraaliliuos kääntelemällä sekoituspulloa hitaasti ylösalaisin vähintään kolme kertaa.
- Kierrä mittamuki irti sekoituspullostä ja aseta se tasaiselle alustalle.
- Kaada mittamukiin hieman enemmän oraaliliuosta kuin sinulle määrätty kerta-annos (ks. **kuva L**).
- Paina mittaruiskun mäntä kokonaan alas varmistaaksesi, ettei ruiskussa ole ilmaa annosta mitattaessa (ks. **kuva M**).

**Jos annat oraaliliuosta pienille lapsille, heidän pitää istua ja heitä on pidettävä paikallaan, jotta liuos ei pääse väärään kurkkuun tai aiheuta tukehtumisvaaraa.**

- Laita mittaruiskun kärki mittamukiin, jossa on oraaliliuosta. Täytä mittaruisku vetämällä mäntää taaksepäin sen mittaruiskussa olevan merkinnän kohdalle, joka vastaa sinulle määrättyä kerta-annosta (ks. **kuva N**). **Vaihe 5e** voi olla tarpeen toistaa kerta-annoksesta riippuen.



**Kuva L**



**Kuva M**



**Kuva N**

- f) Aseta mittaruiskun kärki suuhun ja suuntaa kärki kumman tahansa posken sisäpuolelle (ks. **kuva O**).
- g) Paina mäntä hitaasti kokonaan alas, kunnes mittaruisku on tyhjä (ks. **kuva O**).



**Kuva O**

- h) Jos määrätty annos on suurempi kuin 10 ml, toista **vaiheita 5d–5g**, kunnes koko kerta-annos on otettu tai annettu.
- i) Kaada mittamukissa jäljellä oleva oraaliliuos takaisin sekoituspulloon.
- j) Kun on aika ottaa **toinen tai kolmas kerta-annos**, toista **vaiheet 5a–5i** kunkin kerta-annoksen kohdalla.
- k) **Ensimmäisen tai toisen kerta-annoksen jälkeen** siirry **vaiheeseen 6** saadaksesi ohjeet tarvikkeiden puhdistamiseen ja KYGEVVI-oraaliliuoksen säilyttämiseen. **Kolmannen kerta-annoksen jälkeen** siirry **vaiheeseen 7** saadaksesi ohjeet tarvikkeiden puhdistamiseen ja KYGEVVI-oraaliliuoksen hävittämiseen.

**Kerta-annosten välillä**  
**Puhdista ensimmäisen ja toisen kerta-annoksen jälkeen**

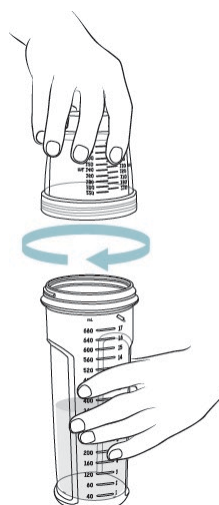
**Vaihe 6.**

**Kun olet ottanut ensimmäisen tai toisen kerta-annoksen:**

- Huuhtele mittamuki kylmällä vedellä jokaisen käyttökerran jälkeen (ks. **kuva P**).
- Kuivaa mittamuki puhtaalla, kuivalla pyyhkeellä.
- Kun mittamuki on kuiva, kierrä se tiukasti kiinni sekoituspulloon (ks. **kuva Q**) ja säilytä sitä huoneenlämmössä tai jääkaapissa, kunnes on aika ottaa seuraava kerta-annos.
  - Jos käytit mittaruiskua, puhdista se kylmällä vedellä:
    - Huuhtele mittaruisku kylmällä vedellä täyttämällä se vedellä ja tyhjentämällä se (ks. **kuva R**). Irrota sitten mäntä runko-osasta ja huuhtele molempia (ks. **kuva R**) juoksevilla vesijohtovedellä, kunnes ne ovat puhtaat.
    - Anna mittaruiskun runko-osan ja männän kuivua ilmassa. Kun mittaruiskun runko-osa ja mäntä ovat kuivat, aseta mäntä takaisin runko-osan sisään.
  - **Älä** pese mittamukia tai -ruiskua astianpesukoneessa.



**Kuva P**



**Kuva Q**



**Kuva R**

## Puhdistus päivän päätteeksi

Tyhjennä ja puhdista kolmannen kerta-annoksen jälkeen.

### Vaihe 7

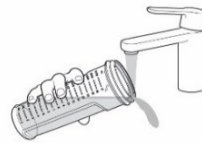
**Kun olet ottanut tai antanut kolmannen kerta-annoksen, hävitä jäljellä oleva KYGEVVI-oraaliliuos viemäriin.**

**Älä** säilytä KYGEVVI-oraaliliuosta seuraavaan päivään.

- Irrota mittamukin tiiviste puhdistaaksesi sen huolellisesti (ks. **kuva S**).
- Puhdista sekoituspullo, mittamuki ja tiiviste käsin saippualla ja lämpimällä vedellä. Poista mahdolliset jäämät sekoituspullostasi tai mittamukista harjalla (ks. **kuva T**).
- Kuivaa sekoituspullo, mittamuki ja tiiviste puhtaalla pyyhkeellä. Kiinnitä kuiva tiiviste takaisin mittamukiin siten, että **tiivisteen ohut puoli** on kohti uraa.
- Jos käytit mittaruiskua, puhdista se kylmällä vedellä:
  - Huuhtelee mittaruisku kylmällä vedellä täyttämällä se vedellä ja tyhjentämällä se (ks. **kuva U**). Irrota sitten mäntä runko-osasta ja huuhtelee molempia juoksevilla vesijohtovedellä, kunnes ne ovat puhtaat (ks. **kuva U**).
  - Anna mittaruiskun runko-osan ja männän kuivua ilmassa. Kun mittaruiskun runko-osa ja mäntä ovat kuivat, aseta mäntä takaisin runko-osan sisään.
- **Älä** pese sekoituspulloa, mittamukia, tiivistettä tai mittaruiskua astianpesukoneessa.
- Säilytä kaikki tarvikkeet puhtaassa, kuivassa paikassa lasten ulottumattomissa seuraavan päivän käyttöä varten.



**Kuva S**



**Kuva T**



**Kuva U**



## Mittamukin huolto

### Kadonneen tai vaurioituneen tiivisteiden vaihtaminen

#### Mittamukin tiivisteiden vaihtaminen

Jos mittamukin tiiviste on kadonnut tai huomaat sen vuotavan, kun sekoituspullo ja mittamuki ovat tiukasti kiinni toisissaan, vaihda tiiviste käyttämällä toista kahdesta varatiivisteestä, jotka ovat mukana annosteluvälinepakkauksessa. Vaihda tiiviste seuraavasti:

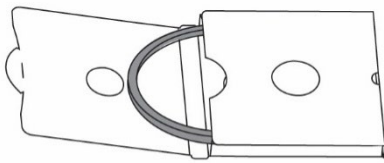
- Irrota tiiviste mittamukista (ks. **kuva V**). Ohita tämä vaihe, jos olet hukannut tiivisteiden.
- Pese mittamukin ura lämpimällä vedellä (ks. **kuva W**).
- Ota uusi tiiviste varatiiviste-pakkauksesta (ks. **kuva X**).
- Aseta tiiviste mittamukin uraan siten, että **tiivisteiden ohut puoli** on uraa vasten (ks. **kuva Y**).



**kuva V**



**kuva W**



**kuva X**



**kuva Y**

Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai apteekkiin, jos sinulla on kysyttävää näistä käyttöohjeista.

**LIITE IV**  
**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ**  
**POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA**

### **Euroopan lääkeviraston päätelmät:**

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).