

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

KYGEVVI 2 g/2 g prašak za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 2 g doksecitina i 2 g doksribtimina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.
Bijeli do prljavo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

KYGEVVI je indiciran za liječenje pedijatrijskih i odraslih bolesnika s genetički potvrđenim nedostatkom timidin kinaze 2 (engl. *thymidine kinase 2 deficiency*, TK2d) u kojih su simptomi nastupili u dobi od 12 godina ili ranije.

4.2 Doziranje i način primjene

KYGEVVI je namijenjen za upotrebu uz upute i nadzor liječnika specijalista s iskustvom u liječenju bolesnika s mitohondrijskim poremećajima.

Doziranje

KYGEVVI se dozira prema težini bolesnika; liječnik koji propisuje lijek treba pratiti promjene u težini.

KYGEVVI se titrira i dozira prema podnošljivosti pojedinačnog bolesnika, do maksimalne preporučene doze održavanja od 400 mg/kg/dan doksecitina i 400 mg/kg/dan doksribtimina.

KYGEVVI se treba primjenjivati svakog dana u 3 jednake doze s hranom.

Tablica 1: Preporučeni raspored doziranja lijeka KYGEVVI¹:

Početna doza	130 mg/kg/dan doksecitina i 130 mg/kg/dan doksribtimina
Od 14. dana, prijelazna doza	260 mg/kg/dan doksecitina i 260 mg/kg/dan doksribtimina
Od 28. dana, doza održavanja	400 mg/kg/dan doksecitina i 400 mg/kg/dan doksribtimina

¹Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je primijeniti sporiju titraciju (najmanje 4 tjedna između svakog povećanja doze).

U tablicama 2, 3, 4 i 5 prikazan je odgovarajući broj vrećica praška KYGEVVI te potreban volumen razrjeđivanja prema tjelesnoj težini za preporučene razine doziranja.

Zakašnjela ili propuštena doza

U slučaju propuštanja doze, dozu je potrebno uzeti što prije. No ako je do sljedeće doze ostalo manje od 2 sata, ne smije se primijeniti propuštena doza. Bolesnik treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ne smije se uzeti dvostruka ili dodatna doza kao nadoknada za propuštena dozu.

U slučaju da je doza ispljunuta ili nije sigurno je li uzet sav lijek, ne smije se uzeti drugu dozu. Potrebno je pričekati do sljedeće doze prema rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedene specifične farmakokinetičke procjene u starijih osoba. Ne preporučuje se prilagodba doze za starije osobe na temelju ograničenih podataka za bolesnike od 65 godina i starije.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva s upotrebom doksecitina i doksribtimina u bolesnika s TK2d i oštećenjem funkcije bubrega. Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena stopa glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 i ≤ 90 ml/min/1,73 m²) ne preporučuje se prilagodba doze. Za bolesnike s umjerenim (eGFR ≥ 30 i ≤ 59 ml/min/1,73 m²) ili teškim (eGFR ≥ 15 i ≤ 29 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega ne mogu se dati konkretne preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2). Zbog potencijalno visoke izloženosti u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2) potrebno je primijeniti sporiju titraciju (najmanje 4 tjedna između svakog povećanja doze) kako bi se mogla procijeniti podnošljivost doze te da bi se ublažile potencijalne sigurnosne posljedice visoke izloženosti lijeku KYGEVVI.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničena su iskustva s upotrebom doksecitina i doksribtimina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (prema kriterijima Nacionalnog instituta za rak – radne grupe za disfunkciju organa (engl. *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG)) nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.4). Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre nema dovoljno podataka da bi se dala preporuka za prilagodbu doze.

Način primjene

KYGEVVI se primjenjuje peroralno.

Rekonstituiranu oralnu otopinu treba uzeti s hranom 3 puta na dan u jednako podijeljenim dozama, u razmacima od otprilike 6 sati \pm 2 sata.

Tablica 2: Priprema preporučene početne doze oralne otopine od 130 mg/kg/dan doksecitina i 130 mg/kg/dan doksribtimina i doziranje na temelju tjelesne težine

Tjelesna težina (kg)	Dnevna priprema oralne otopine		Volumen pojedinačne doze (ml) (primjena 3 puta na dan)
	Broj vrećica za rekonstituciju ^b	Volumen vode (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	2,5
3,5 – 3,9			3
4,0 – 4,4			3,5
4,5 – 4,9			4
5,0 – 5,9			4,5
6,0 – 6,9			5,5
7,0 – 7,9			6
8,0 – 8,9			7
9,0 – 10,4			8
10,5 – 11,9			10
12,0 – 13,9			11
14,0 – 15,9			13
16,0 – 17,4			2
17,5 – 18,9	16		
19,0 – 20,9	17		
21,0 – 24,9	20		
25,0 – 27,9	22		
28,0 – 31,9	25		
32,0 – 34,9	3	120	28
35,0 – 37,9			30
38,0 – 41,9			35
42,0 – 47,9			40
48,0 – 54,9	4	160	45
55,0 – 61,9			50
62,0 – 72,9			55 ^c
73,0 – 84,9	5	200	65
85,0 – 92,9	6	240	75
93,0 – 109,9	7	280	85
110,0 – 120,0	8	320	100

^aVolumen vode potreban za rekonstituciju praška za pripremu rekonstituirane oralne otopine za jedan dan.
^bBroj označava broj vrećica potrebnih za pripremu rekonstituirane oralne otopine za jedan dan.
^cKad se volumen svake pojedinačne doze pomnoži s tri, rezultat možda neće biti jednak navedenom ukupnom volumenu vode za jedan dan. To nije pogreška. Konačni volumen rekonstituirane oralne otopine povećat će se nakon što se u volumen vode doda prašak iz propisanog broja vrećica.

Tablica 3: 14. dan - priprema preporučene prijelazne doze oralne otopine od 260 mg/kg/dan doksecitina i 260 mg/kg/dan doksribtimina i doziranje na temelju tjelesne težine

Tjelesna težina (kg)	Dnevna priprema oralne otopine		Volumen pojedinačne doze (ml) (primjena 3 puta na dan)
	Broj vrećica za rekonstituciju ^b	Volumen vode (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	5,5
3,5 – 3,9			6,5
4,0 – 4,4			7,5
4,5 – 4,9			8
5,0 – 5,9			9,5
6,0 – 6,9			11
7,0 – 7,9			13
8,0 – 8,9	2	80	14
9,0 – 10,4			17
10,5 – 11,9			19
12,0 – 13,9			22
14,0 – 15,9			26
16,0 – 17,4	3	120	29
17,5 – 18,9			30
19,0 – 20,9			35
21,0 – 24,9			40
25,0 – 27,9	4	160	45
28,0 – 31,9			50
32,0 – 34,9			55 ^c
35,0 – 37,9	5	200	65
38,0 – 41,9			70 ^c
42,0 – 47,9	6	240	75
48,0 – 54,9	7	280	90
55,0 – 61,9	8	320	100
62,0 – 72,9	9	360	115
73,0 – 84,9	10	400	135 ^c
85,0 – 92,9	11	440	155 ^c
93,0 – 109,9	13	520	175 ^c
110,0 – 120,0	15	600	200

^aVolumen vode potreban za rekonstituciju praška za pripremu rekonstituirane oralne otopine za jedan dan.

^bBroj označava broj vrećica potrebnih za pripremu rekonstituirane oralne otopine za jedan dan.

^cKad se volumen svake pojedinačne doze pomnoži s tri, rezultat možda neće biti jednak navedenom ukupnom volumenu vode za jedan dan. To nije pogreška. Konačni volumen rekonstituirane oralne otopine povećat će se nakon što se u volumen vode doda prašak iz propisanog broja vrećica.

Tablica 4: 28. dan - priprema preporučene doze održavanja oralne otopine od 400 mg/kg/dan doksecitina i 400 mg/kg/dan doksribtimina i doziranje na temelju tjelesne težine

Tjelesna težina (kg)	Dnevna priprema oralne otopine		Volumen pojedinačne doze (ml) (primjena 3 puta na dan)
	Broj vrećica za rekonstituciju ^b	Volumen vode (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	9
3,5 – 3,9			10
4,0 – 4,9			12
5,0 – 5,9	2	80	15
6,0 – 6,9			17
7,0 – 7,9			20
8,0 – 8,9			22
9,0 – 10,4			26
10,5 – 11,9	3	120	30
12,0 – 13,9			35
14,0 – 15,9			40
16,0 – 17,4	4	160	45
17,5 – 18,9			50
19,0 – 20,9			55 ^c
21,0 – 24,9	5	200	60
25,0 – 27,9			70 ^c
28,0 – 31,9	6	240	80
32,0 – 34,9	7	280	90
35,0 – 37,9	8	320	100
38,0 – 41,9			110 ^c
42,0 – 47,9	9	360	120
48,0 – 54,9	10	400	140 ^c
55,0 – 61,9	12	480	160
62,0 – 72,9	13	520	180 ^c
73,0 – 85,0	15	600	210 ^c

^aVolumen vode potreban za rekonstituciju praška za pripremu rekonstituirane oralne otopine za jedan dan.
^bBroj označava broj vrećica potrebnih za pripremu rekonstituirane oralne otopine za jedan dan.
^cKad se volumen svake pojedinačne doze pomnoži s tri, rezultat možda neće biti jednak navedenom ukupnom volumenu vode za jedan dan. To nije pogreška. Konačni volumen rekonstituirane oralne otopine povećat će se nakon što se u volumen vode doda prašak iz propisanog broja vrećica.

NAPOMENA: iskustva s bolesnicima težine > 85 kg vrlo su ograničena. U slučaju da je težina bolesnika > 85,0 kg, ukupni dnevni volumen bit će veći od 640 ml, pa se **pojedinačna doza** oralne otopine treba **pripremati triput na dan**, umjesto pripremanja otopine jedanput na dan.

Ako je volumen pojedinačne doze veći od 225 ml, dozu je potrebno podijeliti na dvije zasebne porcije te ih uzeti odmah jednu za drugom. Za točno mjerenje i primjenu svake porcije mora se upotrebljavati čašica za doziranje iz kompleta pribora za primjenu.

Tablica 5: 28. dan - priprema preporučene doze održavanja KYGEVVI oralne otopine i doziranje za bolesnike tjelesne težine > 85,0 kg

Tjelesna težina (kg)	Broj vrećica za rekonstituciju ^b	Volumen vode (ml) ^a	Volumen pojedinačne doze (ml) (primijenjena 3 puta na dan)
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

^aVolumen vode potreban za rekonstituciju praška za pripremu rekonstituirane oralne otopine.
^bBroj označava broj vrećica potrebnih za pripremu rekonstituirane oralne otopine.
^cVolumen svake pojedinačne doze možda neće biti jednak navedenom ukupnom volumenu vode. To nije pogreška. Konačni volumen rekonstituirane oralne otopine povećat će se nakon što se u volumen vode doda prašak iz propisanog broja vrećica.

Ako bolesnik ne može gutati, propisana doza lijeka KYGEVVI može se primijeniti putem sonde za hranjenje. Za primjenu lijeka pridržavajte se uputa za sondu za hranjenje.

- Oralnu otopinu pripremite uz pomoć preporučenog kompleta pribora za primjenu.
- Rastopite propisani broj vrećica praška u vodi sobne temperature.
 - Upotrijebite 40 ml vode po vrećici.
 - Nemojte miješati lijek s drugim lijekovima, tekućinama, prašcima ni hranom.
- Svakog jutra napravite oralnu otopinu dostatnu za jedan dan ili, ako je ukupni dnevni volumen veći od 640 ml za bolesnike tjelesne težine > 85,0 kg, potrebno je zasebno pripremiti otopinu za svaku pojedinačnu dozu.
 - Najprije u bočicu za miješanje ulijte propisanu količinu vode. Potom dodajte prašak iz vrećica.
 - Zatvorite bočicu za miješanje čašicom za doziranje pa je preokrenite najmanje 20 puta da biste je promiješali.
 - Nakon primjene bočicu za miješanje čuvajte na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku.
- Prije svake primjene polako preokrenite bočicu za miješanje najmanje 3 puta.

Preostalu količinu otopine nakon uzimanja treće doze u danu treba baciti.
 Za detaljne upute o rekonstituciji i primjeni lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povišeni jetreni enzimi i disfunkcija/zatajenje jetre opaženi su kao klinička manifestacija TK2d. U kliničkim ispitivanjima došlo je do povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT] i/ili aspartat aminotransferaze [AST] u bolesnika s TK2d nakon liječenja lijekom KYGEVVI. Prije započinjanja liječenja potrebno je provjeriti razine transaminaza te je tijekom liječenja lijekom KYGEVVI i prema rutinskom liječenju bolesnika potrebno periodički pratiti promjene funkcije jetre.

Dijareja je simptom povezan s TK2d, kao i poznata nuspojava lijeka KYGEVVI (vidjeti dio 4.8). Dijareja se može liječiti rutinskim liječenjem bolesnika, što uključuje antidijaroičke. Ovisno o težini dijareje, potrebno je smanjiti ili privremeno obustaviti doziranje lijeka KYGEVVI do poboljšanja dijareje ili povratka na početne vrijednosti, nakon čega se doziranje postupno nastavlja (vidjeti dio 4.2) do podnošljive razine doze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika. Neki citotoksični i antivirusni lijekovi (npr. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavirin, fludarabin) mogu biti u interakciji s doksecitinom i doksribtiminom na način da utječu na enzime koji metaboliziraju doksecitin ili doksribtimin ili pak transportere nukleozida. Te interakcije dosad nisu opažene u bolesnika s TK2d koji se liječe doksecitinom i doksribtiminom i njihova klinička značajnost nije poznata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni doksecitina i doksribtimina u trudnica ograničeni su. Placentarni transporteri nukleozida prenose endogene pirimidinske nukleozide preko posteljice radi zadovoljavanja potreba fetusa za nukleozidima.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Upotreba lijeka KYGEVVI tijekom planiranja trudnoće i tijekom same trudnoće može se uzeti u obzir ako je klinička korist veća od rizika.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se doksecitin i doksribtimin u majčino mlijeko, ali endogeni pirimidinski nukleozidi i nukleotidi prirodno su prisutni u ljudskom mlijeku. Ne očekuje se utjecaj lijeka KYGEVVI u terapijskim dozama na dojenje novorođenčad. Lijek KYGEVVI može se upotrebljavati tijekom dojenja.

Plodnost

Utjecaj doksecitina i doksribtimina na ljudsku plodnost nije procijenjen. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Doksecitin i doksribtimin ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalosti nuspojava utemeljene su na skupnim podacima iz kliničkih ispitivanja (MT-1621-101 i TK0102) na 50 bolesnika čija je medijalna izloženost lijeku KYGEVVI bila 78,2 mjeseca (min. 4, maks. 157), a medijalna doza održavanja 387,2 mg/kg/dan doksecitina i 387,2 mg/kg/dan doksribtimina (min 170; maks. 400).

Najčešće prijavljene nuspojave bile su dijareja (86%), povraćanje (28%), bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem abdomenu) (26%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja klasificirane su prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima te učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog niske prevalencije TK2d i male količine podataka u bazi podataka o sigurnosti lijeka nije moguće utvrditi nuspojave klasificirane kao rijetke ili vrlo rijetke.

Tablica 6: Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Dijareja Povraćanje Bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem abdomenu)

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne smetnje

Gastrointestinalne smetnje kao što su dijareja, povraćanje i bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem abdomenu) vrlo su često prijavljivane nuspojave liječenja doksecinom i doksribtiminom. U skupnoj sigurnosnoj populaciji 37 od 50 sudionika (74%) imalo je dijareju nedugo nakon početka liječenja (< 3 mjeseca). Većina pojava dijareje bila je blage do umjerene težine te su općenito bile samoograničavajuće ili su se poboljšale privremenim smanjenjem doze. Od 133 pojave dijareje za 12% (16/133) bilo je potrebno smanjiti dozu u medijalnom trajanju od 80 dana (Q1, Q3 = 33,0; 201,5). Nijedan od 50 sudionika nije prekinuo liječenje zbog gastrointestinalnih smetnji, uključujući dijareju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o simptomima povezanim s predoziranjem.

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze od 130 mg/kg/dan doksecitina i 130 mg/kg/dan doksribtimina titrirane do doze održavanja od 400 mg/kg/dan doksecitina i 400 mg/kg/dan doksribtimina uz prijelaznu dozu od 260 mg/kg/dan doksecitina i 260 mg/kg/dan doksribtimina u 3 jednake dnevne doze bez toksičnosti koja bi ograničila dozu.

U slučaju predoziranja preporučuje se pomno praćenje bolesnika zbog moguće pojave bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja odmah po opažanju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX29

Mehanizam djelovanja

Glavni je mehanizam djelovanja doksecitina i doksribtimina inkorporacija nukleozida deoksicitidina (dC) i deoksitimidina (dT) u mitohondrijsku deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA) skeletnih mišića radi obnavljanja broja kopija mitohondrijske DNA i poboljšanja funkcije skeletnih mišića u bolesnika s TK2d. Doksecitin i doksribtimin najvjerojatnije iskorištavaju preostalu aktivnost TK2 te puteve fosforilacije u citosolu kao što su timidin kinaza 1 i deoksicitidin kinaza za povećanje količine deoksicitidin trifosfata i deoksitimidin trifosfata, prekursora mitohondrijske DNA u mitohondrijima.

Farmakodinamički učinci

S doksecitinom i doksribtiminom nisu provedena službena farmakodinamička ispitivanja. Učinci doksecitina i doksribtimina na elektrofiziologiju srca nisu utvrđeni službenim kliničkim ispitivanjem jer su doksecitin i doksribtimin kemijski identični sveprisutnim endogenim nukleozidima.

Klinička djelotvornost

Za ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti doksecitina i doksribtimina u bolesnika s genetski potvrđenim TK2d skupljeni su podaci iz dvaju kliničkih ispitivanja (MT-1621-101 i TK0102).

U ispitivanju MT-1621-101, retrospektivnom ispitivanju pregledom anamneze, prikupljeni su podaci o 38 pedijatrijskih i odraslih sudionika ispitivanja s TK2d liječenih pirimidinskim nukleoz(t)idima. TK0102 otvoreno je kliničko ispitivanje s jednom skupinom sa sudionicima koji imaju TK2d, a prethodno su liječeni pirimidinskim nukleoz(t)idima. U TK0102 uključeno je ukupno 47 sudionika, od kojih je 35 iz ispitivanja MT-1621-101. Nakon uključivanja u ispitivanje TK0102 sudionici su započeli liječenje (ili prešli na liječenje) doksecitinom i doksribtiminom.

Ispitivanja MT-1621-101 i TK0102 zajedno se sastoje od 39 sudionika u kojih su simptomi TK2d nastupili u dobi ≤ 12 godina. Ukupno je 26 bolesnika (67 %) bilo muškog spola; medijan je dobi pojave simptoma TK2d bio 1,89 godinu (Q1, Q3 = 1,2; 2,7), a medijan trajanja liječenja 91,4 mjeseca (Q1, Q3 = 80,2; 117,8; svi su liječeni > 5 godina).

Uspoređene su razvojne ključne točke motoričkih vještina, ventilacijska potpora i potpomognuto hranjenje prije i nakon liječenja.

Ključne točke motoričkih vještina

Gubitak i vraćanje razvojnih ključnih točaka motoričkih vještina prije i nakon liječenja za podskupinu liječene populacije iz ispitivanja MT-1621-101 + TK0102 u kojoj je do nastupa simptoma TK2d došlo u dobi ≤ 12 godina prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Izgubljene i vraćene razvojne ključne točke motoričkih vještina, dob nastupa simptoma TK2d ≤ 12 godina, populacija iz ispitivanja MT-1621-101 + TK0102 koju je moguće procijeniti

	IZGUBLJENE		VRAĆENE	
	Prije početka liječenja ^(a)	Nakon početka liječenja ^(b)	Prije početka liječenja ^(c)	Nakon početka liječenja ^(d)
≥ 1 ključne točke razvojne vještine	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Ključna točka razvojne motoričke vještine				
Uspravno držanje glave bez pomoći	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Sjedenje bez pomoći	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stajanje uz pomoć	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
bez pomoći	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Hodanje uz pomoć	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
bez pomoći	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)

Tablica 7: Izgubljene i vraćene razvojne ključne točke motoričkih vještina, dob nastupa simptoma TK2d ≤ 12 godina, populacija iz ispitivanja MT-1621-101 + TK0102 koju je moguće procijeniti

	IZGUBLJENE		VRAĆENE	
	Prije početka liječenja ^(a)	Nakon početka liječenja ^(b)	Prije početka liječenja ^(c)	Nakon početka liječenja ^(d)
Penjanje po stepenicama uz pomoć	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
bez pomoći	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Trčanje	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) Za sažetak prije liječenja nazivnik predstavlja broj sudionika koji su razvojnu ključnu točku motoričke vještine prvi put stekli u razdoblju prije liječenja.

^(b) Za sažetak nakon liječenja nazivnik predstavlja broj sudionika koji su razvojnu ključnu točku motoričke vještine prvi put stekli prije liječenja i nisu je izgubili prije liječenja ili su razvojnu ključnu točku motoričke vještine stekli nakon liječenja.

^(c) Nazivnik predstavlja broj sudionika koji su najprije stekli razvojnu ključnu točku motoričke vještine, a zatim su je izgubili u razdoblju prije liječenja.

^(d) Nazivnik predstavlja broj sudionika koji su izgubili razvojnu ključnu točku motoričke vještine prije liječenja te je nisu vratili prije liječenja ili su razvojnu ključnu točku motoričke vještine izgubili nakon liječenja.

Ventilacijska potpora i potpomognuto hranjenje

U liječenoj populaciji iz ispitivanja MT-1621-101 + TK0102 s dobi nastupa simptoma TK2d ≤ 12 godina prije početka liječenja, 18/39 (46 %) sudionika započelo je primjenu ventilacijske potpore te nijedan sudionik nije prekinuo primjenu ventilacijske potpore. Nakon početka liječenja, 5/21 (24 %) sudionika započelo je primjenu ventilacijske potpore, a 5/23 (22 %) prekinulo je primjenu ventilacijske potpore.

Po pitanju potpomognutog hranjenja, prije početka liječenja 12/39 (31 %) sudionika imalo je sondu za hranjenje. Nakon početka liječenja, 4/28 (14 %) sudionika dobilo je sondu za hranjenje, od kojih su 2 sudionika naknadno prestala upotrebljavati sondu za hranjenje nakon početka liječenja.

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva doksecitina i doksribtimina ispitana su u zdravih dobrovoljaca, sudionika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega te u pedijatrijskih i odraslih sudionika s TK2d. Farmakokinetička svojstva doksecitina i doksribtimina karakterizirana su umjerenom do visokom varijabilnošću među raznim ispitanicima i u pojedinačnih ispitanika.

Apsorpcija

Apsolutna oralna biodostupnost doksecitina i doksribtimina u ljudi nije poznata, ali se očekuje da bude niska (< 10 %). Nakon oralne primjene doksecitina i doksribtimina, srednje vršne koncentracije (C_{max}) dC-a i dT-a postižu se otprilike unutar 1,5 sata (T_{max}) natašte. Sistemske izloženosti (C_{max} i AUC_{0-t} prilagođeni prema početnoj vrijednosti) nakon povećanja jednostrukih oralnih doza doksecitina i doksribtimina (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg i 266,6 mg/kg) u zdravih dobrovoljaca povećavaju se manje nego proporcionalno dozi za dC (geometrijske sredine [%geoCV] AUC_{0-t} 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] odnosno 30,79 [76,5] ng*h/ml), a više nego proporcionalno dozi za dT (geometrijske sredine [%geoCV] AUC_{0-t} 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] odnosno 91,15 [94,1] ng*h/ml).

Primjenom 266,6 mg/kg doksecitina i doksribtimina uz visokokaloričan obrok s velikim udjelom masnoća, C_{max} i AUC_{0-t} prilagođeni prema početnoj vrijednosti povisuju se za 79 % odnosno 137 % za

dC u plazmi te za 27 % odnosno 74 % za dT u plazmi u odnosu na primjenu natašte. Time se potvrđuje značajan utjecaj hrane. Visokokaloričan obrok s velikim udjelom masnoća ima tendenciju produljiti T_{max} za dC i dT na median vrijednosti od 2,02 h za dC, odnosno 4,00 h za dT. KYGEVVI treba uzimati s hranom da bi se zajamčila veća biodostupnost doksecitina i doksribtimina te da bi se varijabilnost farmakokinetike zbog nedosljednosti doziranja uz hranu i natašte svela na najmanju mjeru.

Distribucija

Doksecitin i doksribtimin se relativno slabo vežu na proteine plazme (manje od 10 %).

Biotransformacija

Deoksicitidin i dT prvenstveno razgrađuju (kataboliziraju) citidin deaminaza i timidin fosforilaza, na nukleobaze i skupinu 2-deoksi- α -D-riboza-1-fosfat. Međuproizvodi su katabolizma deoksicitidina deoksiuridin, uracil i dihidrouracil, a krajnji proizvodi β -alanin, amonijak i CO_2 . Timin, pirimidinska nukleobaza deoksitimidina, potom se katabolizira na dihidrotimin, a na posljepku na γ -amino-izomaslačnu kiselinu i CO_2 . Doksecitin i doksribtimin nisu supstrati poznatih CYP enzima.

Eliminacija

Masena bilanca dC-a i dT-a nakon oralne primjene doksecitina i doksribtimina nije utvrđena. Metabolizam u jetri i izvan jetre smatra se glavnim putem klirensa dC-a i dT-a pri koncentracijama u plazmi relevantnima za predloženi raspon doza doksecitina i doksribtimina.

Izlučivanje intaktnog dC-a i dT-a putem urina iznimno je slabo (< 1% doze) u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne oralne primjene doksecitina i doksribtimina. No uzevši u obzir očekivano nisku oralnu bioraspoloživost, eliminacija putem bubrega mogla bi biti izraženija. Eliminacija nepromijenjenog dC-a i dT-a putem bubrega vjerojatno je manji put klirensa u predloženom rasponu doza.

Posebne populacije

Na temelju farmakokinetičke analize populacije, dob (raspon: od 0,8 do 81 godinu), spol i rasa nisu bile značajne kovarijate varijabilnosti farmakokinetike doksecitina i doksribtimina; dob je bila značajna kovarijata procijenjenih početnih koncentracija dT-a u plazmi. Ne preporučuje se prilagodba doze s obzirom na dob, spol ili rasu.

Oštećenje funkcije bubrega

U namjenskom kliničkom ispitivanju, oštećenje funkcije bubrega povezano je sa znatnim povećanjem sistemskih izloženosti (C_{max} , AUC_{0-t}) dC-u i dT-u nakon jednokratne oralne primjene 266,6 mg/kg doksecitina i doksribtimina (133,3 mg/kg doksecitina i 133,3 mg/kg doksribtimina) u odraslih dobrovoljaca bez TK2d s umjerenim (eGFR između ≥ 30 i ≤ 59 ml/min/1,73 m²) ili teškim (eGFR ≥ 15 i ≤ 29 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s uparenim zdravim dobrovoljcima s normalnom bubrežnom funkcijom. Sistemske izloženosti dC-u i dT-u karakterizirane su visokom varijabilnošću među ispitanicima. AUC_{0-t} (geometrijska sredina) dC-a u plazmi prilagođen prema početnoj vrijednosti bio je 122 % (56,4 u odnosu na 25,4 ng*h/ml) i 66 % (52,8 u odnosu na 31,8 ng*h/ml) viši u sudionika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s uparenim kontrolnim skupinama zdravih sudionika ispitivanja. AUC_{0-t} (geometrijska sredina) dT-a u plazmi prilagođen prema početnoj vrijednosti bio je 447 % (23,7 u odnosu na 4,34 ng*h/ml) i 148 % (31,5 u odnosu na 12,7 ng*h/ml) viši u sudionika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s uparenim zdravim sudionicima. Izlučivanje intaktnog dC-a i dT-a putem urina bilo je slabo (< 1 % doze) u svim skupinama. Predviđa se, međutim, da će apsolutna oralna bioraspoloživost biti niska, pa bi utjecaj na funkciju bubrega isključivo na temelju podataka o izlučivanju putem urina mogao biti podcijenjen.

Oštećenje funkcije jetre

Nije provedeno nijedno specifično ispitivanje za procjenu farmakokinetičkih svojstava doksecitina i doksribtimina u osoba s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim sudionicima s TK2d u kliničkom programu doksecitin i doksribtimin primijenjeni su po jednakom režimu doziranja (prema tjelesnoj težini) kao i za odrasle. Sistematične razlike izloženosti dC-u i dT-u između pedijatrijskih i odraslih sudionika nisu bile očigledne s obzirom na varijabilnost među pojedincima te ograničen broj sudionika. Ne može se isključiti utjecaj procesa sazrijevanja metaboličkih puteva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti te juvenilne toksičnosti.

U potomaka kunića opažena je veća incidencija proširene aorte, sužene plućne arterije, izobličenja prsne kosti, nepotpunog okoštavanja prsne kosti i nepotpunog okoštavanja cervikalnih centara. No te su malformacije i koštane varijacije opažene pri izloženostima mnogo većima od maksimalne ljudske izloženosti te samo u fetusima koje su okotile ženke kunića s maternalnom toksičnošću. Štoviše, u štakora nije opažena embriofetalna toksičnost. Stoga se ti utjecaji smatraju slabo relevantnima za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, tekućinama, prašcima ni hranom.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon rekonstitucije

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Ako se ne upotrijebi u roku od 16 sati, oralnu je otopinu potrebno baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od laminirane folije izrađena od PET-a / aluminijska / polietilena male gustoće.

Veličina pakiranja 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema

- Oralnu otopinu doksecitina i doksribtimina pripremite na sobnoj temperaturi.
- Upotrijebite bočicu za miješanje i čašicu („sustav za doziranje”) iz kompleta pribora za primjenu.
- Rastopite propisani broj vrećica praška u vodi sobne temperature.
 - Jedna vrećica sadrži 2 g doksecitina i 2 g doksribtimina.
 - Upotrijebite 40 ml vode po vrećici.
- Svakog jutra napravite oralnu otopinu dostatnu za jedan dan ili, ako je ukupni dnevni volumen veći od 640 ml za bolesnike težine > 85,0 kg, za svaku pojedinačnu dozu potrebno je zasebno pripremiti otopinu.
 - Najprije u bočicu za miješanje ulijte propisanu količinu vode. Potom dodajte prašak iz vrećica.
 - Zatvorite bočicu za miješanje čašicom za doziranje pa je preokrenite najmanje 20 puta da biste je promiješali.
- Oralnu otopinu nakon pripreme potrebno je upotrijebiti u roku od 16 sati.
- Prije svake primjene polako preokrenite bočicu za miješanje najmanje 3 puta.
- Nakon uzimanja treće doze u danu bacite eventualno preostali volumen otopine.

Sonde za hranjenje

Rekonstituirana oralna otopina KYGEVVI kompatibilna je s većinom uobičajeno dostupnih sondi za hranjenje (od poliuretana, polivinilklorida, silikona) od veličine 4 French naviše te maksimalne duljine do 125 cm. Za ispiranje sonde dovoljan je jedan korak ispiranja volumenom vode ekvivalentnim volumenu za pripremu sonde. Za primjenu lijeka pridržavajte se uputa za sondu za hranjenje.

Rekonstituirana otopina opalescentna je i bezbojna te na dnu ili pri vrhu može sadržavati ostatke praška.

Pročitajte upute za uporabu koje se nalaze na kraju upute o lijeku.

Odlaganje u otpad

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2013/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

DD/MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ažurirani RMP treba dostaviti do {prema dogovorenom vremenskom rasporedu CHMP-a}.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): TK0109: radi opisivanja sigurnosnih i kliničkih ishoda liječenja doksecinom i doksribtiminom u bolesnika s deficijencijom timidin kinaze 2 (TK2d) u kojih su simptomi nastupili u dobi od 12 godina ili ranije.	Godišnje (uz ponovnu procjenu svake godine)
Da bi se zajamčilo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti lijeka Kygevvu pri liječenju bolesnika s deficijencijom timidin kinaze 2 (TK2d), nositelj odobrenja dužan je svake godine ažurirati informacije o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Kygevvu.	Godišnje (uz ponovnu procjenu svake godine)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

KYGEVVI 2 g/2 g prašak za oralnu otopinu
doksecitin/doksribtimin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 2 g doksecitina i 2 g doksribtimina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu otopinu
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Gurnite prema unutra pa podignite za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rekonstituirana oralna otopina: upotrijebiti unutar 16 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Rekonstituirana oralna otopina: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Može se čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2013/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kygevv 2 g/2 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

KYGEVVI 2 g/2 g prašak za oralnu otopinu
doksecitin/doksribtimin
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

KYGEVVI 2 g/2 g prašak za oralnu otopinu doksecitin/doksribtimin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je KYGEVVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati KYGEVVI
3. Kako uzimati KYGEVVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati KYGEVVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je KYGEVVI i za što se koristi

KYGEVVI sadrži djelatne tvari doksecitin i doksribtimin. KYGEVVI je poznat kao nukleozidna terapija.

KYGEVVI se koristi u djece i odraslih u kojih je do nastupa simptoma došlo u dobi od 12 godina ili prije za liječenje nedostatka timidin kinaze 2 (TK2d), rijetkog oblika nasljednog sindroma iscrpljivanja i gubitka mitohondrijske DNA.

Mitohondriji su dijelovi stanice koji proizvode energiju stanice i nose vlastiti genetski materijal, koji se naziva mitohondrijska DNA. TK2d uzrokuje mutacije (promjene) gena koji se naziva TK2, a daje upute za stvaranje proteina pod nazivom timidin kinaza 2. Taj protein omogućuje pravilno funkcioniranje mitohondrija. Mutacije gena TK2 uzrokuju proizvodnju neispravnog proteina. Zbog toga mitohondriji ne mogu izraditi dovoljno kopija vlastite DNA, što u bolesnika s TK2d dovodi do postupnog gubitka energije. TK2d prvenstveno zahvaća mišiće, uzrokujući slabost, osobito u mišićima potrebnima za kretanje, disanje i gutanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati KYGEVVI

Nemojte uzimati KYGEVVI

- ako ste alergični na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete KYGEVVI ako:

- imate ili ste imali problema s jetrom, jer tijekom liječenja lijekom KYGEVVI može doći do povišenih vrijednosti pretraga funkcije jetre. Vaš će liječnik provjeriti funkciju jetre prije i tijekom liječenja lijekom KYGEVVI.
- imate proljev, jer će liječnik u tom slučaju možda trebati prilagoditi dozu.

Drugi lijekovi i KYGEVVI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove koji mogu ubijati stanice, kao što su stanice raka, i antivirusne lijekove (npr. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavirin, fludarabin)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Utjecaji lijeka KYGEVVI na trudnoću nisu poznati, pa ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, ovaj lijek nemojte uzimati ako Vam to liječnik konkretno ne preporuči.

Ako planirate dobiti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek jer nije poznato prenosi li se lijek ljudskim mlijekom, premda se ne očekuje da će utjecati na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili gotovo ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati KYGEVVI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s liječenjem mitohondrijskih poremećaja.

Doziranje lijeka KYGEVVI

- Doza lijeka KYGEVVI određuje se prema Vašoj težini. Liječnik će Vam reći koliko vrećica i koju količinu vode trebate upotrijebiti za pripremu jednodnevne doze.
- Preporučena je početna dnevna doza od 130 mg doksecitina i 130 mg doksribtimina za svaki kg tjelesne težine dnevno.
- Liječnik Vam može prilagoditi dozu ovisno o tome koliko dobro podnosite lijek.
- Liječnik može promijeniti broj vrećica potrebnih za postizanje preporučene doze ovisno o promjenama Vaše težine.
- Ovaj lijek uvijek uzimajte s hranom.

Priprema lijeka KYGEVVI

- Za pripremu oralne otopine za primjenu upotrebljavajte preporučeni sustav doziranja (bočicu za miješanje i čašicu).
- KYGEVVI se smije pripremati isključivo s vodom sobne temperature (između 15 °C i 25 °C).
- Prašak lijeka KYGEVVI nemojte miješati s drugim lijekovima, tekućinama, prašcima ni hranom.
- Pozorno morate pročitati i slijediti priložene „**Upute za uporabu**” da biste saznali kako pripremiti i uzimati KYGEVVI.

Uzimanje lijeka KYGEVVI

- Kroz usta (oralnim putem) 3 puta na dan u jednako podijeljenim dozama, otprilike svakih 6 sati \pm 2 sata.
- KYGEVVI morate uzimati s hranom.
- Ako propustite dozu ili niste sigurni jeste li uzeli sav lijek, nemojte uzeti drugu dozu. Pričekajte do sljedeće doze prema rasporedu.

- Ako je potrebno, lijek se može dati putem sonde za hranjenje uz hranu ili nakon hranjenja (pogledajte dio „Upotreba sonde za hranjenje”).

Upotreba sonde za hranjenje

- Oralna otopina KYGEVVI kompatibilna je s većinom uobičajeno dostupnih sondi za hranjenje (od poliuretana, polivinilklorida, silikona) od veličine 4 French navise maksimalne duljine od 125 cm.
- KYGEVVI se obavezno mora davati uz hranu ili nakon hranjenja.
- Ako KYGEVVI uzimate ili dajete putem sonde za hranjenje, svakako se pridržavajte proizvođačevih uputa. Dodatne informacije zatražite od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.

Ako uzmete više lijeka KYGEVVI nego što ste trebali

Ako sumnjate da ste slučajno uzeli veću dozu lijeka KYGEVVI nego što Vam je propisano, čim prije se obratite svojem liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti KYGEVVI

Ako propustite dozu, trebate je uzeti čim se sjetite. No ako je do sljedeće planirane doze ostalo manje od 2 sata, preskočite propuštenu dozu i u uobičajeno vrijeme uzmite sljedeću dozu. Ne smije se uzeti dvostruka ili dodatna doza kao nadoknada za propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati KYGEVVI

Ako privremeno ili trajno prekinete liječenje ovim lijekom, simptomi bi Vam se mogli vratiti. Obratite se svom liječniku prije nego što prestanete uzimati KYGEVVI. Liječnik će Vam objasniti moguće nuspojave i rizike. Liječnik će Vas možda htjeti i pomno promatrati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Proljev
- Povraćanje
- Bol u trbuhu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati KYGEVVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Otopina pripremljena za primjenu

Otopinu je nakon pripreme za primjenu potrebno upotrijebiti u roku od 16 sati.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Može se čuvati u hladnjaku (između 2 °C i 8 °C). Ne zamrzavati.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što KYGEVVI sadrži

- Djelatne su tvari doksecitin i doksribtimin. Jedna vrećica sadrži 2 g doksecitina i 2 g doksribtimina.
- Ostali su sastojci silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551), magnezijev stearat (E470b).

Kako KYGEVVI izgleda i sadržaj pakiranja

KYGEVVI je prašak za oralnu otopinu od bijele do prljavo bijele boje, a isporučuje se u vrećici. Jedna kutija sadrži 30 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Upute za uporabu

Sadržaj

- **Upute za uporabu**
 - Važne informacije
- **Prije početka**
 - Pribor za pripremu i uzimanje ili davanje lijeka KYGEVVI
- **Važne informacije**
 - Što morate znati prije nego počnete pripremati i uzimati ili davati KYGEVVI
- **Priprema zalihe lijeka KYGEVVI za jedan dan**
 - Priprema pribora
 - Mjerenje količine vode i dodavanje vrećica praška
 - Miješanje i pregledavanje lijeka
- **Načini doziranja**
 - Kako izmjeriti pojedinačnu dozu
- **Pojedinačne doze od 50 ml i veće**
 - Mjerenje i uzimanje ili davanje pojedinačne doze
- **Pojedinačne doze manje od 50 ml**
 - Mjerenje i uzimanje ili davanje pojedinačne doze
- **Između pojedinačnih doza**
 - Čišćenje nakon prve i druge pojedinačne doze
- **Čišćenje na kraju dana**
 - Izlijevanje i čišćenje nakon treće pojedinačne doze
- **Održavanje čašice za doziranje**
 - Zamjena brtve u slučaju gubitka ili oštećenja
- **Podaci za kontakt**
 - Stupanje u kontakt s liječnikom ili ljekarnikom

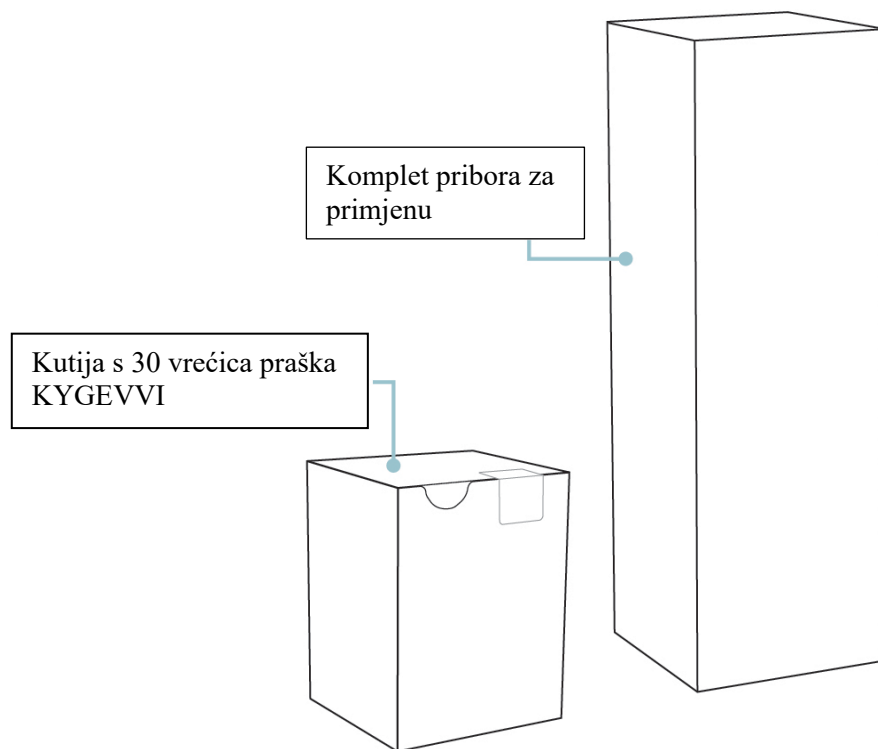
Upute za uporabu

Važne informacije

Ove upute za uporabu sadrže informacije o tome kako pripremiti i uzeti ili dati dozu lijeka KYGEVVI za jedan dan.

Pročitajte ove upute za uporabu prije uzimanja ili davanja lijeka KYGEVVI i nakon svakog obnavljanja recepta. Mogu sadržavati nove informacije. Ove informacije nisu zamjena za razgovor s liječnikom o Vašem medicinskom stanju ili liječenju.

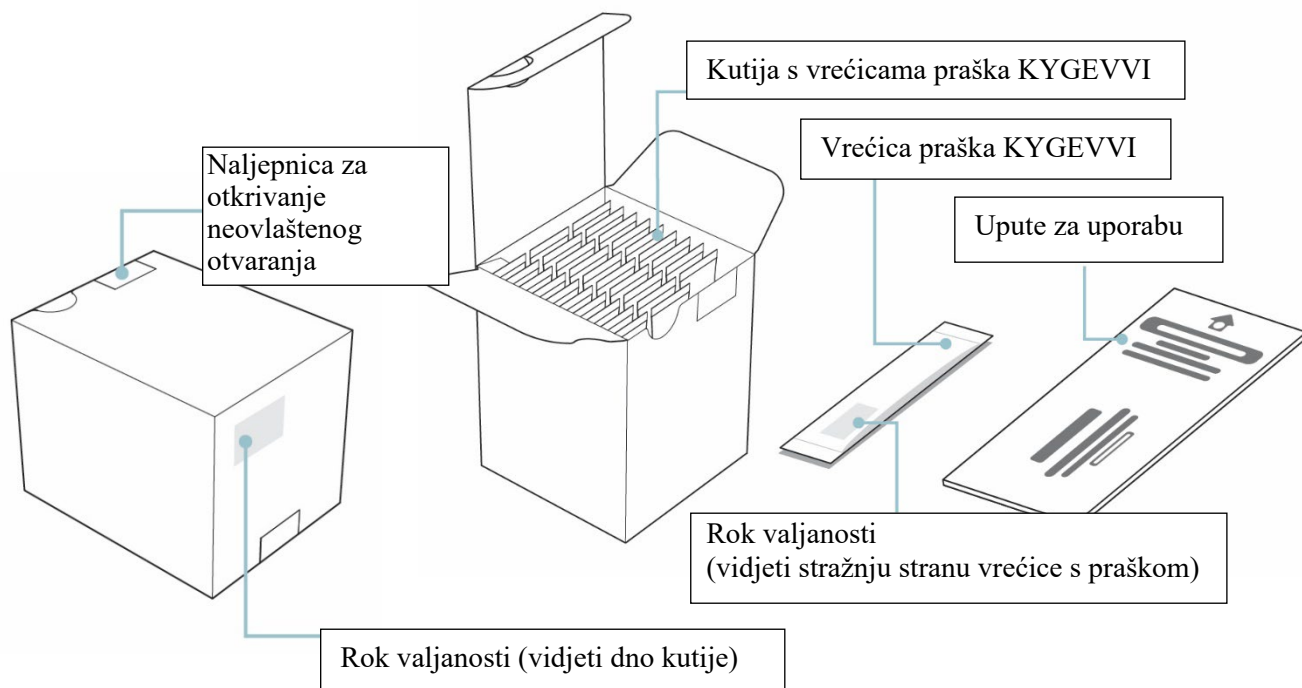
Kad Vam prvi put bude propisan KYGEVVI, dobit ćete kutiju(e) s 30 vrećica s praškom KYGEVVI i kompletom pribora za primjenu (vidjeti **sliku A**).



Slika A

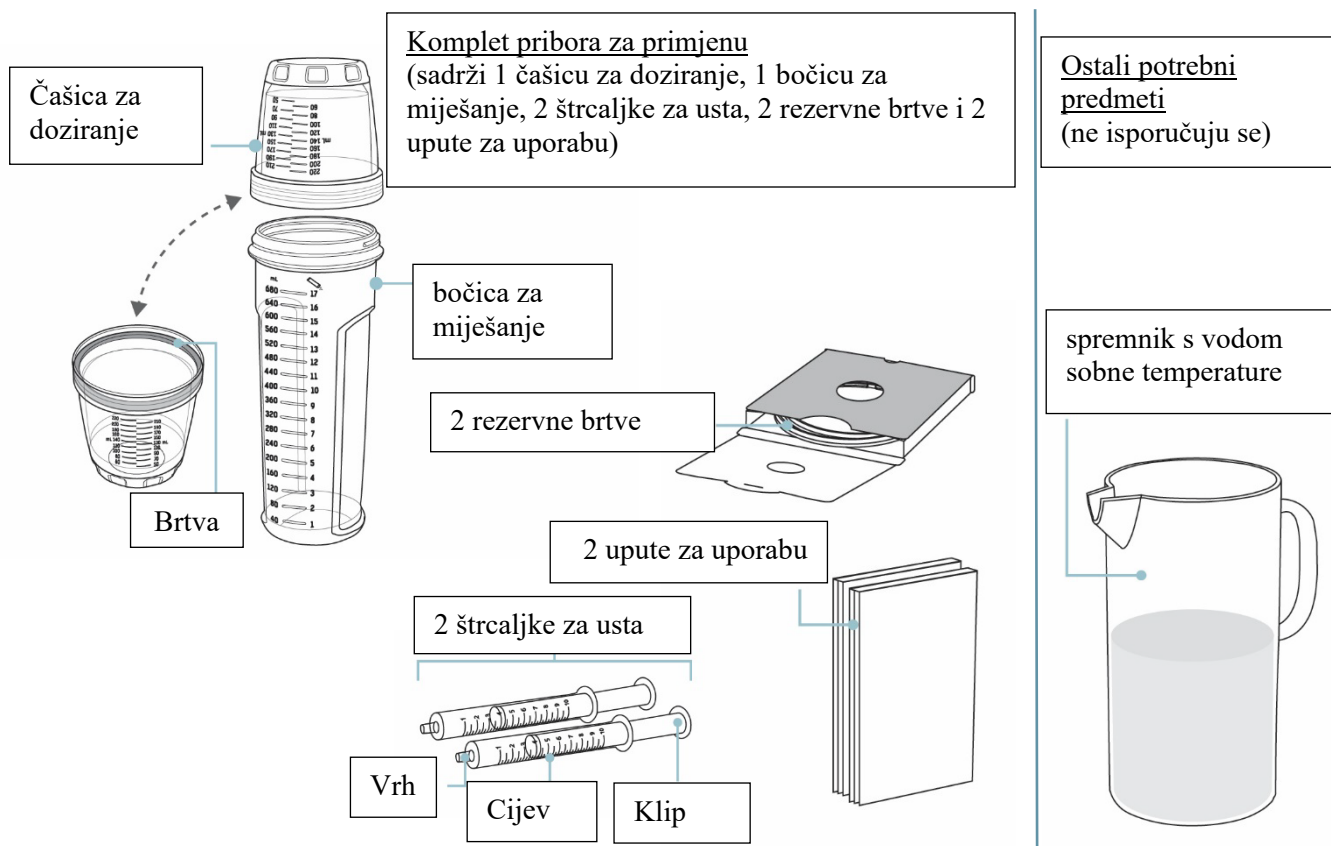
Prije početka

Pribor za pripremu i uzimanje ili davanje lijeka KYGEVVI Kutija s 30 vrećica praška KYGEVVI



Prije početka

Pribor za pripremu i uzimanje ili davanje lijeka KYGEVVI

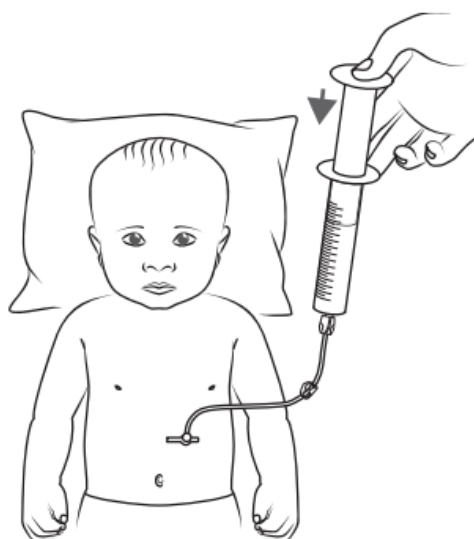


Važne informacije

Što morate znati prije nego počnete pripremati i uzimati ili davati KYGEVVI

- Pripremat ćete **zalihu** oralne otopine KYGEVVI za **jedan dan** koja se treba uzeti u **3 jednake doze** tijekom dana (u razmacima od otprilike **6 sati**).
- Ako ste Vi ili bolesnik za kojeg skrbite teži od 85,0 kg, liječnik će Vam možda reći da trebate zasebno pripremiti 3 dnevne doze. U tom je slučaju važno s liječnikom razgovarati o detaljnom postupku pripreme.
- KYGEVVI smiju pripremati i davati samo odrasle osobe.
- Upotrebljavajte samo čašicu za doziranje, bočicu za miješanje i štrcaljke za usta dobivene u kompletu pribora za primjenu.
- Svaki komplet pribora za primjenu sadrži dvije štrcaljke za usta. Drugu štrcaljku za usta čuvajte u pričuvi.
- Prije prve upotrebe isperite i osušite bočicu za miješanje i čašicu za doziranje. **Nemojte** upotrebljavati čašicu za doziranje, bočicu za miješanje ili štrcaljku za usta ako izgledaju prljavo ili oštećeno.
- Svaki komplet pribora za primjenu može se upotrebljavati tijekom 6 mjeseci. Kad Vam je potrebna zamjena, obratite se svojem liječniku.
- Ako se bočica za miješanje, čašica za doziranje ili štrcaljka za usta oštete ili na njima više nema oznaka odnosno oznake više nisu čitljive, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku da biste dobili zamjenu.
- **Nemojte** upotrebljavati vrećice praška ako je naljepnica za otkrivanje neovlaštenog otvaranja na kutiji strgana.
- Prašak KYGEVVI miješajte isključivo s vodom sobne temperature. Prašak KYGEVVI **nemojte** miješati s hladnom ili vrućom vodom, mlijekom u prahu ni bilo kojom drugom tekućinom ili hranom. Nakon uzimanju 3 pojedinačne doze može Vam ostati oralne otopine KYGEVVI. Preostalu oralnu otopinu KYGEVVI bacite (ili zbrinite) na kraju svakog dana.
- Ako se prije upotrebe iz vrećice prospe prašak, **nemojte** upotrijebiti tu vrećicu. Bacite je i uzmite novu vrećicu praška KYGEVVI.

Oralna otopina KYGEVVI kompatibilna je s većinom sondi za hranjenje. Prema koracima iz uputa za uporabu pripremite zalihu lijeka KYGEVVI za jedan dan, a potom slijedite upute za sondu za hranjenje da biste primijenili KYGEVVI putem sonde za hranjenje.



Priprema zalihe lijeka KYGEVVI za jedan dan

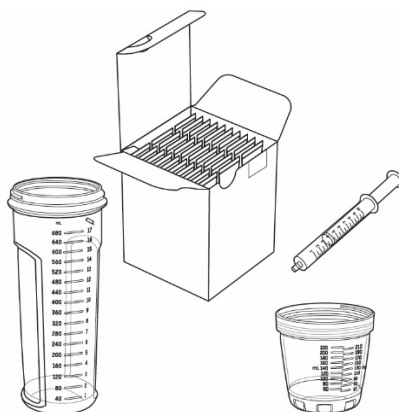
Priprema pribora

1. korak

- a) Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- b) Postavite bočicu za miješanje, čašicu za doziranje i štrcaljku za usta (ako Vam je potrebna za mjerenje pojedinačne doze) na čistu, dobro osvijetljenu i ravnu radnu površinu. Ako je čašica za doziranje pričvršćena za bočicu za miješanje, odvojite je od bočice za miješanje i odložite (pogledajte **sliku B**).
- c) Pri prvom otvaranju kutije lijeka KYGEVVI uklonite naljepnicu za otkrivanje neovlaštenog otvaranja.
- d) Iz kutije izvadite propisani broj vrećica praška KYGEVVI koji Vam je potreban za pripremu zalihe lijeka KYGEVVI za jedan dan. Zaliha lijeka KYGEVVI za jedan dan podijelit će se na 3 pojedinačne doze.
- e) **Nemojte** otvarati vrećice praška KYGEVVI sve do 2. koraka.

Napomena: na bočici za miješanje na prednjoj se strani nalaze oznake u koracima od 40 ml, pri čemu je svaki korak jednak jednoj vrećici lijeka.

Na čašici za doziranje na prednjoj i stražnjoj strani nalaze se oznake u koracima od 10 ml, raspoređene tako da omogućuju mjerenje u koracima od 5 ml.



Slika B

Priprema zalihe lijeka KYGEVVI za jedan dan

Mjerenje količine vode i dodavanje vrećica praška

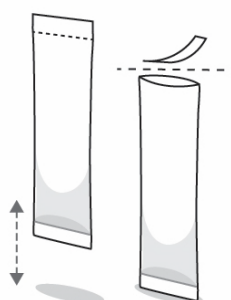
2. korak

- Na ravnoj površini ulijte propisanu količinu vode sobne temperature u bočicu za miješanje (vidjeti **sliku C**).
 - Vodu **nemojte** ulijevati u čašicu za doziranje.
 - Važno: nemojte** prije ovog koraka dodavati vrećice praška u bočicu za miješanje.
- Provjerite je li bočica za miješanje ispunjena vodom do oznake koja odgovara količini koju Vam je propisao liječnik. Oznaka bi trebala odgovarati i broju vrećica koje su potrebne za zalihu za jedan dan (vidjeti **sliku C**).
- Provjerite jeste li izbrojali točan broj vrećica praška KYGEVVI za zalihu za jedan dan kao što je navedeno u receptu.
- Vrećicu praška tapkajte po tvrdoj površini da bi se prašak skupio na dnu vrećice i dalje od točkaste linije (vidjeti **sliku D**).
- Oprezno presavinite i otkinite ili odrežite po točkastoj liniji (vidjeti **sliku E**). Ako prospete dio praška, **nemojte** upotrijebiti tu vrećicu. Bacite vrećicu praška i upotrijebite novu.
- Ispraznite sav sadržaj iz vrećice praška u bočicu za miješanje s vodom. Pazite da Vam vrećica praška ne upadne u bočicu za miješanje (vidjeti **sliku F**).
- U bočicu za miješanje sipajte samo jednu po jednu vrećicu praška. Ponavljajte postupak od **koraka 2d do 2f** za svaku vrećicu praška dok ne usipate propisani broj vrećica praška za zalihu za jedan dan.

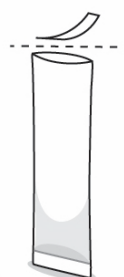


Slika C

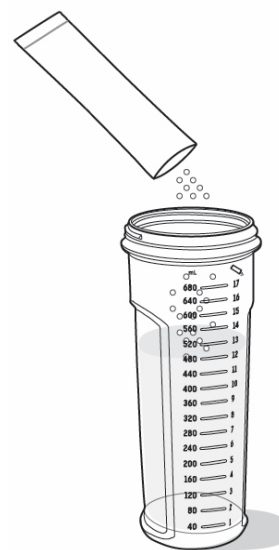
Provjerite razinu
vode u bočici za
miješanje



Slika D



Slika E



Slika F

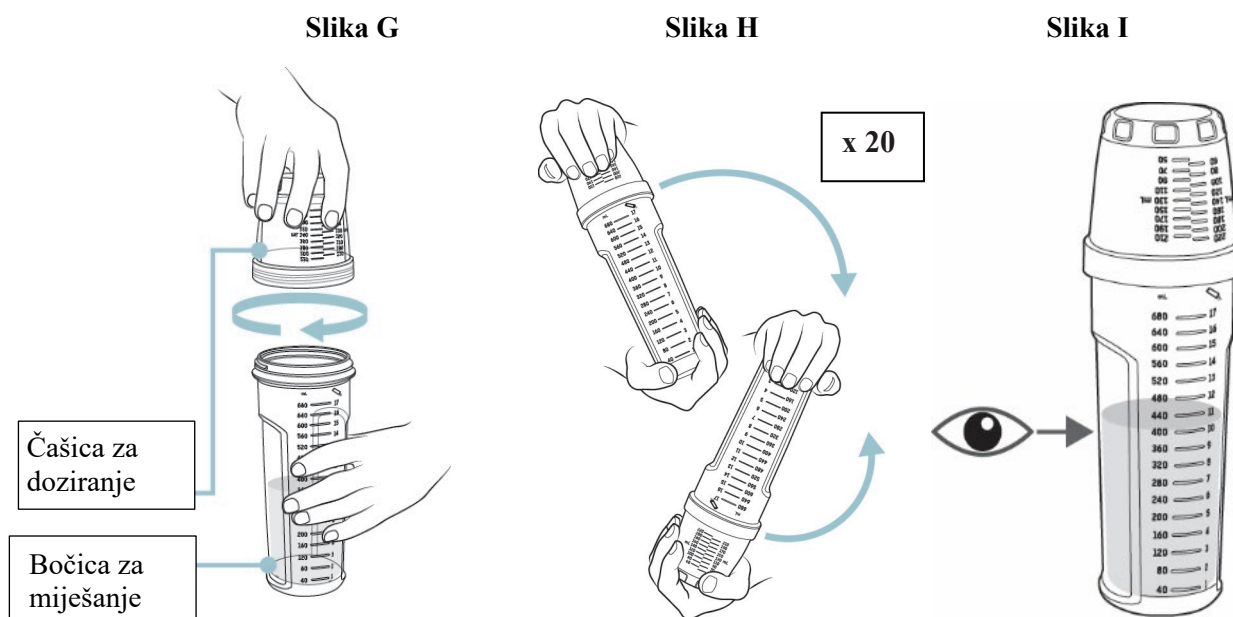
Priprema zalihe lijeka KYGEVVI za jedan dan

Miješanje i pregledavanje lijeka

3. korak

- Čvrsto zavrtnite čašicu za doziranje na bočicu za miješanje (vidjeti **sliku G**). Jednu ruku stavite na kraj bočice za miješanje, a drugu na kraj čašice za doziranje. Polako preokrenite i vratite bočicu. **Ponovite najmanje 20 puta** (vidjeti **sliku H**).
- Provjerite otopinu. Ako su vidljive grudice, nastavite preokretati bočicu sve dok ne nestanu (vidjeti **sliku I**).
- Otopina će biti mutna te na vrhu i dnu mogu biti prisutni ostaci praška, što je normalno.



Sad ste pripremili zalihu oralne otopine KYGEVVI za jedan dan za **3 pojedinačne doze** ili svoju pojedinačnu dozu ako Vam je liječnik rekao da pojedinačne doze pripremate zasebno. Uzmite oralnu otopinu KYGEVVI uz međuobrok ili obrok.



Načini doziranja

Kako izmjeriti pojedinačnu dozu

Postoje 2 različita načina uzimanja ili davanja oralne otopine KYGEVVI, ovisno o Vašoj pojedinačnoj dozi. Putem tablice u nastavku odredite koji postupak trebate slijediti:

Doze jednake 50 ml i veće	Doze manje od 50 ml (časića za doziranje upotrebljava se samo za pripremu)
<p data-bbox="293 495 523 524">Primjer za 100 ml</p>  <p data-bbox="301 763 515 792">Slijedite 4. korak</p>	<p data-bbox="756 495 970 524">Primjer za 14 ml</p>  <p data-bbox="756 763 970 792">Slijedite 5. korak</p>

Pojedinačne doze od 50 ml i veće

Mjerenje i uzimanje ili davanje pojedinačne doze

Za mjerenje i uzimanje ili davanje pojedinačne doze trebat ćete upotrijebiti čašicu za doziranje.

4. korak Pojedinačne doze od 50 ml i veće

- a) Provjerite je li čašicom za doziranje čvrsto zatvorena bočica za miješanje te promiješajte već pripremljenu oralnu otopinu tako da bočicu za miješanje najmanje 3 puta polako preokrenete i vratite.
- b) Odvojite čašicu za doziranje od bočice za miješanje te je položite na ravnu površinu.
- c) Iz bočice za miješanje izlijevajte oralnu otopinu KYGEVVI u čašicu za doziranje dok ne dođe do oznake na čašici za doziranje koja odgovara propisanoj pojedinačnoj dozi (vidjeti **sliku J**).
Napomena: Vaša doza može biti drukčija od one prikazane na slici J.
- d) Popijte ili dajte svu oralnu otopinu iz čašice za doziranje (vidjeti **sliku K**).
- e) Kad je vrijeme za **drugu ili treću pojedinačnu dozu**, ponovite postupak od **koraka 4a do 4d** za svaku pojedinačnu dozu.
- f) Nakon **prve ili druge pojedinačne doze** prijedite na **6. korak** da biste pročitali upute za čišćenje pribora i čuvanje oralne otopine KYGEVVI. Nakon **treće pojedinačne doze** prijedite na **7. korak** da biste pročitali upute za čišćenje pribora i bacanje oralne otopine KYGEVVI.



Slika J



Slika K

Pojedinačne doze manje od 50 ml

Mjerenje i uzimanje ili davanje pojedinačne doze

5. korak – pojedinačne doze manje od 50 ml

Za mjerenje i uzimanje ili davanje pojedinačne doze trebat ćete upotrijebiti čašicu za doziranje i štrcaljku za usta

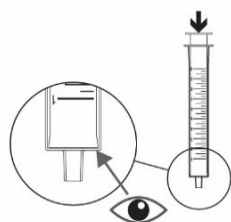
- a) Promiješajte već pripremljenu oralnu otopinu tako da bočicu za miješanje najmanje 3 puta polako preokrenete i vratite.
- b) Odvojite čašicu za doziranje od bočice za miješanje te je položite na ravnu površinu.
- c) U čašicu za doziranje izlijte malo više od količine oralne otopine potrebne za propisanu pojedinačnu dozu (vidjeti **sliku L**).
- d) Gurnite klip štrcaljke za usta do kraja i provjerite da u štrcaljki za usta nema zraka dok mjerite dozu (vidjeti **sliku M**).

Ako oralnu otopinu dajete malom djetetu, dijete se mora posjesti i držati na mjestu da oralna otopina ne bi ušla u pogrešan kanal ili uzrokovala gušenje.

- e) Postavite vrh štrcaljke za usta u čašicu za doziranje s oralnom otopinom. Napunite štrcaljku za usta tako da povlačite klip dok ne dođe do oznake na štrcaljki za usta koja odgovara propisanoj pojedinačnoj dozi (vidjeti **sliku N**). Ovisno o propisanoj pojedinačnoj dozi, možda ćete morati ponoviti **Korak 5e**.



Slika L

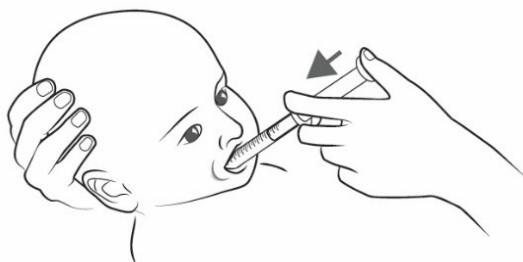


Slika M



Slika N

- f) Postavite vrh štrcaljke za usta u usta te ga usmjerite prema bilo kojem obrazu (**vidjeti sliku O**).
- g) Polako potiskujte klip sve do kraja dok ne ispraznite štrcaljku za usta (**vidjeti sliku O**).



Slika O

- h) Ako je propisana doza veća od 10 ml, ponavljajte postupak od **koraka 5d do 5g** dok ne uzmete ili ne date cijelu pojedinačnu dozu.
- i) Ostatak oralne otopine iz čašice za doziranje izlijte natrag u bočicu za miješanje.
- j) Kad je vrijeme za **drugu ili treću pojedinačnu dozu**, ponovite postupak od **koraka 5a do 5i** za svaku pojedinačnu dozu.
- k) Nakon **prve ili druge pojedinačne doze** prijedite na **6. korak** da biste pročitali upute za čišćenje pribora i čuvanje lijeka KYGEVVI. Nakon **treće pojedinačne doze** prijedite na **7. korak** da biste pročitali upute za čišćenje pribora i bacanje lijeka KYGEVVI.

Između pojedinačnih doza Čišćenje nakon prve i druge pojedinačne doze

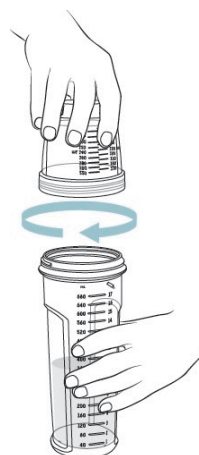
6. korak

Nakon prve ili druge pojedinačne doze:

- Nakon svake upotrebe isperite čašicu za doziranje hladnom vodom (vidjeti **sliku P**).
- Osušite čašicu za doziranje čistom, suhom krpom.
- Kad je čašica za doziranje suha, zavrnite je čvrsto na bočicu za miješanje (vidjeti **sliku Q**) i čuvajte na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku dok ne bude vrijeme za sljedeću pojedinačnu dozu.
 - Ako ste upotrebljavali štrcaljku za usta, očistite je hladnom vodom:
 - Isperite štrcaljku za usta hladnom vodom tako da napunite štrcaljku vodom te je istisnete van (vidjeti **sliku R**). Potom izvadite klip iz cijevi te isperite i klip i cijev (vidjeti **sliku R**) pod tekućom vodom iz slavine dok ne budu čisti.
 - Ostavite cijev i klip štrcaljke za usta na zraku da se osuše. Kad se cijev i klip štrcaljke za usta osuše, vratite klip u cijev.
 - Čašicu za doziranje i štrcaljku za usta **nemojte** prati u perilici posuđa.



Slika P



Slika Q



Slika R

Čišćenje na kraju dana

Izlijevanje i čišćenje nakon treće pojedinačne doze

7. korak

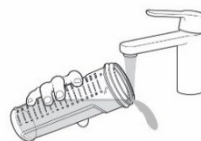
Nakon uzimanja ili davanja treće pojedinačne doze, izlijte preostalu oralnu otopinu KYGEVVI u sudoper.

Nemojte čuvati oralnu otopinu KYGEVVI za sljedeći dan.

- Uklonite brtvu s čašice za doziranje da biste je temeljito očistili (vidjeti **sliku S**).
- Ručno očistite bočicu za miješanje, čašicu za doziranje i brtvu deterdžentom i toplom vodom. Četkicom uklonite eventualne ostatke iz bočice za miješanje ili čašice za doziranje (vidjeti **sliku T**).
- Osušite bočicu za miješanje, čašicu za doziranje i brtvu čistom krpom. Osušenu brtvu vratite na čašicu za doziranje tako da **tanka strana brtve** bude okrenuta prema utoru.
- Ako ste upotrebljavali štrcaljku za usta, očistite je hladnom vodom:
 - Isperite štrcaljku za usta hladnom vodom tako da napunite štrcaljku vodom te je istisnete van (vidjeti **sliku U**). Potom izvadite klip iz cijevi pa i klip i cijev ispirite pod tekućom vodom iz slavine dok ne budu čisti (vidjeti **sliku U**).
 - Ostavite cijev i klip štrcaljke za usta da se osuše na zraku. Kad se cijev i klip štrcaljke za usta osuše, vratite klip u cijev.
- Bočicu za miješanje, čašicu za doziranje, brtvu i štrcaljku za usta **nemojte** prati u perilici posuđa.
- Sav pribor spremite na čisto i suho mjesto, dalje od dohvata djece, da biste ih mogli upotrijebiti sljedeći dan.



Slika S



Slika T



Slika U



Održavanje čašice za doziranje

Zamjena brtve u slučaju gubitka ili oštećenja

Zamjena brtve čašice za doziranje

Ako zagubite brtvu čašice za doziranje ili primijetite curenje na spoju bočice za miješanje i čašice za doziranje dok su čvrsto zatvoreni, zamijenite brtvu jednom od dviju rezervnih brtvi koje se isporučuju u kompletu pribora za primjenu. Za zamjenu brtve slijedite ovaj postupak:

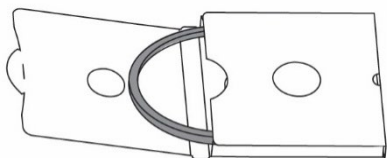
- Uklonite brtvu s čašice za doziranje (vidjeti **sliku V**). Ako ste zagubili brtvu, preskočite ovaj korak.
- Operite utor na čašici za doziranje toplom vodom (vidjeti **sliku W**).
- Izvadite novu brtvu iz kutije s rezervnim brtvama (vidjeti **sliku X**).
- Umetnite brtvu u utor čašice za doziranje tako da **tanka strana brtve** bude okrenuta prema utoru (vidjeti **sliku Y**).



Slika V



Slika W



Slika X



Slika Y

Ako imate pitanja u vezi s ovim uputama za uporabu, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.