

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

KYGEVVI 2 g/2 g por belsőleges oldathoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 g doxecitint és 2 g doxribtimint tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz.  
Fehér vagy törtfehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A KYGEVVI olyan gyermekek, serdülők és felnőttek számára javallott, akiknél genetikailag igazolt timidin-kináz-2-hiány (TK2d) áll fenn, és a tünetek először 12 éves korukban vagy azt megelőzően jelentkeztek.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A KYGEVVI a mitokondriális rendellenességekben szenvedő betegek kezelésében jártas szakorvos utasításai és felügyelete mellett történő alkalmazásra szolgál.

#### Adagolás

A KYGEVVI adagolása a beteg testtömegén alapul; a testtömeg újramérését a felíró orvosnak kell elvégeznie.

A KYGEVVI-t a beteg egyéni toleranciája alapján kell titrálni és adagolni, a maximálisan ajánlott fenntartó dózis 400 mg/ttkg/nap doxecitin és 400 mg/ttkg/nap doxribtimin.

A KYGEVVI-t naponta 3 egyenlő dózisban, étkezéskor kell bevenni.

#### **1. táblázat: A KYGEVVI ajánlott adagolási rendje<sup>1</sup>:**

Kezdődózis	130 mg/ttkg/nap doxecitin és 130 mg/ttkg/nap doxribtimin
14. nap – köztes dózis	260 mg/ttkg/nap doxecitin és 260 mg/ttkg/nap doxribtimin
28. nap – fenntartó dózis	400 mg/ttkg/nap doxecitin és 400 mg/ttkg/nap doxribtimin

<sup>1</sup> A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodással élő betegeknél lassabb titrálást (a dózisémelések között legalább 4 hétnek kell eltelnie) kell alkalmazni.

A 2., 3., 4. és 5. táblázat mutatja a KYGEVVI tasakok megfelelő számát és a szükséges hígítási térfogatot testtömeg szerint, az ajánlott adagolási szintekhez.

### *Késedelmes vagy kimaradt dózis*

Ha egy dózis kimarad, azt a lehető leghamarabb be kell venni. Ha azonban a következő dózis 2 órán belül esedékes, a kihagyott dózist már nem szabad bevenni. A következő dózist a szokásos időben kell bevenni. A kimaradt dózis pótlására nem szabad dupla dózist vagy extra dózist bevenni.

Olyankor sem szabad újabb dózist bevenni, ha a beteg kiköpte a gyógyszert, vagy ha bizonytalan, hogy az összes gyógyszert lenyelte-e. Meg kell várni a következő ütemezett dózist.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Nem végeztek specifikus farmakokinetikai értékeléseket időseknél. A 65 éves és idősebb betegekre vonatkozó korlátozott adatok alapján nem indokolt a dózis módosítása idős betegek számára.

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő TK2d-betegekre vonatkozóan nincs tapasztalat a doxecitin és doxribtimin alkalmazásával kapcsolatban. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR]  $\geq 60$ , és  $\leq 90$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) nem indokolt a dózis módosítása. Közepesen súlyos (eGFR  $\geq 30$ , és  $\leq 59$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy súlyos (eGFR  $\geq 15$ , és  $\leq 29$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem adható konkrét adagolási ajánlás (lásd 5.2 pont).

A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a magas expozíció lehetséges kockázata miatt (lásd 5.2 pont) lassabb titrálást kell alkalmazni (a dózisemelések között legalább 4 hétnek kell eltelnie), hogy értékelhető legyen a dózis tolerálhatósága, és hogy enyhíthetők legyenek a magas KYGEVVI-expozíció lehetséges biztonságossági következményei.

#### *Májkárosodás*

Májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a doxecitin és a doxribtimin alkalmazásával kapcsolatban. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet – Szervi Diszfunkció Munkacsoport [National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG] kritériumai szerint) nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 4.4 pont). Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára ajánlást lehessen adni a dózis módosítására.

### Az alkalmazás módja

A KYGEVVI szájon át történő alkalmazásra szolgál.

Az elkészített belsőleges oldatot étkezés közben kell bevenni naponta 3-szor, egyenlően elosztott dózisokban, körülbelül  $6 \pm 2$  óra különbséggel.

**2. táblázat: A 130 mg/ttkg/nap doxecitin és 130 mg/ttkg/nap doxribtimin felsőleges oldat javasolt kezdődózisának elkészítése és adagolása testtömeg alapján**

Testtömeg (kg)	A felsőleges oldat napi dózisának elkészítése		Egy dózis térfogata (ml) (ennyit kell beadni naponta 3 alkalommal)
	A feloldandó tasakok darabszáma <sup>b</sup>	Víz mennyiség (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
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> A por feloldásához szükséges vízmennyiség egy napi dózis felsőleges oldat elkészítéséhez.

<sup>b</sup> Az egy napi gyógyszer (felsőleges oldat) elkészítéséhez szükséges tasakok darabszámát jelzi.

<sup>c</sup> Az egyenkénti dózisok térfogatát hárommal megszorozva kapott összterfogat nem feltétlenül egyezik meg a feltüntetett teljes napi vízmennyiséggel; ez nem hiba. Az elkészített felsőleges oldat végső térfogata megnő, miután az előírt darabszámú tasakban lévő port hozzáadták a vízmennyiséghez.

**3. táblázat: A 260 mg/ttkg/nap doxecitin és 260 mg/ttkg/nap doxribtimin felsőleges oldat javasolt 14. napi köztes dózisának elkészítése és adagolása testtömeg alapján**

Testtömeg (kg)	A felsőleges oldat napi dózisának elkészítése		Egy dózis térfogata (ml) (ennyit kell beadni naponta 3 alkalommal)
	A feloldandó tasakok darabszáma <sup>b</sup>	Vízmenyiség (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> A por feloldásához szükséges vízmenyiség egy napi dózis felsőleges oldat elkészítéséhez.  
<sup>b</sup> Az egy napi gyógyszer (felsőleges oldat) elkészítéséhez szükséges tasakok darabszámát jelzi.  
<sup>c</sup> Az egyenkénti dózisok térfogatát hárommal megszorozva kapott összterfogat nem feltétlenül egyezik meg a feltüntetett teljes napi vízmenyiséggel; ez nem hiba. Az elkészített felsőleges oldat végső térfogata megnő, miután az előírt darabszámú tasakban lévő port hozzáadták a vízmenyiséghez.

**4. táblázat: A 400 mg/ttkg/nap doxecitin és 400 mg/kg/nap doxribtimin felsőleges oldat javasolt 28. napi fenntartó dózisának elkészítése és adagolása testtömeg alapján**

Testtömeg (kg)	A felsőleges oldat napi dózisának elkészítése		Egy dózis térfogata (ml) (ennyit kell beadni naponta 3 alkalommal)
	A feloldandó tasakok darabszáma <sup>b</sup>	Vízmenyiség (ml) <sup>a</sup>	
3,0 – 3,4	1	40	9
3,5 – 3,9			10
4,0 – 4,9			12

**4. táblázat: A 400 mg/ttkg/nap doxecitin és 400 mg/kg/nap doxribtimin belsőleges oldat javasolt 28. napi fenntartó dózisának elkészítése és adagolása testtömeg alapján**

Testtömeg (kg)	A belsőleges oldat napi dózisának elkészítése		Egy dózis térfogata (ml) (ennyit kell beadni naponta 3 alkalommal)
	A feloldandó tasakok darabszáma <sup>b</sup>	Vízmenyiség (ml) <sup>a</sup>	
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> A por feloldásához szükséges vízmenyiség egy napi dózis belsőleges oldat elkészítéséhez.

<sup>b</sup> Az egy napi gyógyszer (belsőleges oldat) elkészítéséhez szükséges tasakok darabszámát jelzi.

<sup>c</sup> Az egyenkénti dózisok térfogatát hárommal megszorozva kapott össztérfogat nem feltétlenül egyezik meg a feltüntetett teljes napi vízmenyiséggel; ez nem hiba. Az elkészített belsőleges oldat végső térfogata megnő, miután az előírt darabszámú tasakban lévő port hozzáadták a vízmenyiséghez.

**MEGJEGYZÉS:** A 85 kg-nál nagyobb testtömegű betegekre vonatkozóan nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. 85,0 kg-nál nagyobb testtömegű beteg esetében a napi össztérfogat meghaladja a 640 ml-t, és az oldat napi egyszeri elkészítése helyett **naponta háromszor külön kell elkészíteni az egyszeri dózisokat.**

Ha az egyszeri dózis mennyisége meghaladja a 225 ml-t, azt két külön dózissra kell osztani, amelyeket közvetlenül egymás után kell bevenni. Az egyes dózisok pontos kiméréséhez és beadásához az adagolókészlet adagoló poharát kell használni.

**5. táblázat: A KYGEVVI belsőleges oldat 28. napi fenntartó dózisának elkészítése és adagolása 85,0 kg-nál nagyobb testtömegű betegek számára**

Testtömeg (kg)	A feloldandó tasakok darabszáma <sup>b</sup>	Víz mennyiség (ml) <sup>a</sup>	Egy dózis térfogata (ml) (ennyit kell beadni naponta 3 alkalommal)
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> A por feloldásához szükséges vízmennyiség a belsőleges oldat elkészítéséhez.

<sup>b</sup> A belsőleges oldat elkészítéséhez szükséges tasakok darabszámát jelzi.

<sup>c</sup> Az egyenkénti dózisok térfogata nem feltétlenül egyezik meg a feltüntetett teljes napi vízmennyiséggel; ez nem hiba. Az elkészített belsőleges oldat végső térfogata megnő, miután az előírt darabszámú tasakban lévő port hozzáadták a vízmennyiséghez.

Ha a beteg nem képes a nyelésre, a KYGEVVI előírt dózisa tápszondán keresztül is beadható. A gyógyszer beadásához kövesse a tápszonda utasításait.

- Készítse el a belsőleges oldatot az ajánlott adagolókészlet segítségével.
- Oldja fel az előírt számú tasak tartalmát szobahőmérsékletű vízben.
  - Tasakonként 40 ml vizet használjon.
  - Ne keverje más gyógyszerrel, folyadékkal, porral vagy élelmiszerrel.
- Minden reggel készítse el az aznapra elegendő teljes dózist a belsőleges oldatból; viszont a 85,0 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében, akik 640 ml-t meghaladó napi összmennyiséget igényelnek, az oldatot minden egyes dózishoz külön-külön kell elkészíteni.
  - Először öntse az előírt mennyiségű vizet a keverőpalackba. Ezután adja hozzá a tasakokból a port.
  - Zárja le a keverőpalackot az adagoló pohárral, és legalább 20-szor fordítsa fejjel lefelé és vissza, hogy összekeveredjen.
  - A beadás után a keverőpalackot szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben tárolja.
- Minden beadás előtt legalább 3-szor fordítsa lassan fejjel lefelé és vissza a keverőpalackot.

A napi harmadik dózis bevétele után a maradékot ki kell önteni.

A gyógyszer feloldására és beadására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A TK2d klinikai manifesztációjaként emelkedett májenzimszinteket, májkárosodást, illetve májelégtelenséget figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban a KYGEVVI-vel történő kezelést követően TK2d-ben szenvedő betegeknél a glutamát-piruvát-transzamináz (ALAT, GPT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (ASAT, GOT) emelkedése fordult elő. A kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a transzamináz-szinteket, majd a KYGEVVI-kezelés alatt (valamint a szokásos betegellátásnak megfelelően) rendszeresen monitorozni kell a májfunkció esetleges változásait.

A hasmenés a TK2d-vel kapcsolatos tünet, valamint a KYGEVVI ismert mellékhatása (lásd 4.8 pont). A hasmenés a szokásos betegellátásnak megfelelően kezelhető, beleértve a hasmenés elleni gyógyszereket is. A hasmenés súlyosságától függően a KYGEVVI dózisát vagy csökkenteni, vagy átmenetileg szüneteltetni kell, amíg a hasmenés javul vagy visszatér a kiindulási szintre, majd a gyógyszer adagolását fokozatosan (lásd 4.2 pont) kell növelni a tolerálható szintre.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Sem felnőttek, sem gyermekek és serdülők esetében nem végeztek *in vivo* interakciós vizsgálatokat. Bizonyos citotoxikus és vírusellenes gyógyszerek (pl. cedazuridin, ciszplatin, tipiracil, brivudin, sztavudin, ribavirin, fludarabin) kölcsönhatásba léphetnek a doxecitinnel és doxribtiminnel azáltal, hogy befolyásolják a doxecitint vagy doxribtimint metabolizáló enzimeket vagy a nukleozid transzportereket. Ezeket a kölcsönhatásokat a doxecitinnel és doxribtiminnel kezelt TK2d-betegeknél nem figyelték meg; klinikai jelentőségük nem ismert.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A doxecitin és doxribtimin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az endogén pirimidin-nukleozidokat a placenta nukleozid-transzporterek szállítják keresztül a placentán, hogy segítsenek kielégíteni a magzat nukleozidszükségletét. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A KYGEVVI alkalmazása a terhességtervezési időszakban, illetve terhesség alatt is fontolóra vehető, ha a klinikai előny meghaladja a kockázatot.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a doxecitin és a doxribtimin kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, de endogén pirimidin nukleozidok és nukleotidok természetesen jelen vannak az emberi anyatejben. A KYGEVVI terápiás dózisa várhatóan semmilyen hatással nincs a szoptatott újszülöttekre. A KYGEVVI alkalmazható szoptatás alatt.

### Termékenység

Nem vizsgálták, hogy a doxecitin és a doxribtimin fejt-e ki hatást a humán termékenységre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KYGEVVI nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A nemkívánatos reakciók gyakorisága a klinikai vizsgálatok (MT-1621-101 és TK0102) összevont adatain alapul, az 50 alany KYGEVVI-expozíciójának mediánja 78,2 hónap volt (min. 4, max. 157), a fenntartó dózis mediánja 387,2 mg/ttkg/nap doxecitin és 387,2 mg/ttkg/nap doxribtimin volt (min. 170; max. 400).

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: hasmenés (86%), hányás (28%), abdominális fájdalom (beleértve a gyomortáji fájdalmat is) (26%).

### Mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból származó mellékhatásokat (nemkívánatos reakciókat) MedDRA-szervrendszerek és preferált kifejezések szerint csoportosítva mutatja be az alábbi táblázat, gyakoriságuk pedig a következő konvenció szerint van feltüntetve: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka

(< 1/10 000). A TK2d alacsony prevalenciája és a gyógyszerbiztonsági adatbázis kis mérete nem teszi lehetővé a ritka vagy nagyon ritka mellékhatások kimutatását.

#### 6. táblázat: Mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés hányás abdominalis fájdalom (beleértve a gyomortáji fájdalmat)

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Emésztőrendszeri zavarok*

Az emésztőrendszeri zavarok – úgymint hasmenés, hányás és abdominális fájdalom (beleértve a gyomortáji fájdalmat is) – nagyon gyakran jelentett mellékhatások a doxecitin- és doxribtimin-kezelés során. Az összevont biztonságossági populációban 50 résztvevőből 37-nél (74%) jelentkezett hasmenés a kezelés megkezdése utáni korai időszakban (3 hónapon belül). A hasmenéses események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és általában magától rendeződött, vagy a dózis átmeneti csökkentésével javult. A 133 hasmenéses esemény 12%-ában (16/133) volt szükség a dózis csökkentésére, melynek medián időtartama 80 nap volt (Q1, Q3 = 33,0; 201,5). Az 50 résztvevő közül senkinél sem kellett leállítani a kezelést emésztőrendszeri zavarok – ideértve a hasmenést – miatt.

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### 4.9 Túladozolás

A túladozolás tüneteiről nincsenek adatok.

A 130 mg/ttkg/nap doxecitin és 130 mg/ttkg/nap doxribtimin dózisokat napi 3 egyenlő dózisban, 400 mg/ttkg/nap doxecitin és 400 mg/ttkg/nap doxribtimin fenntartó dózissal titrálva, 260 mg/ttkg/nap doxecitin és 260 mg/ttkg/nap doxribtimin köztes dózissal adták klinikai vizsgálatokban, dóziskorlátozó toxicitás nélkül.

Túladozolás esetén ajánlott a betegeket szorosan monitorozni a mellékhatások bármely esetleges jelére és tünetére irányulóan, és adott esetben haladéktalanul meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, a tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX29

#### Hatásmechanizmus

A doxecitin és a doxribtimin elsődleges hatásmechanizmusa a dezoxicitidin (dC) és dezoxitimidin (dT) nukleozidok beépítése a vázizom mitokondriális dezoxiribonukleinsavába (DNS), a mitokondriális DNS-kópiaszám helyreállítása és a vázizomfunkció javítása érdekében TK2d-ben szenvedő betegeknél. A doxecitin és a doxribtimin valószínűleg a reziduális TK2 aktivitást, valamint a citoszolikus foszforilációs útvonalakat – például a timidin-kináz-1-et és a dezoxicitidin-kinázt – használja fel a mitokondriális DNS-prekursorok (a dezoxicitidin-trifoszfát és a dezoxitimidin-trifoszfát) mitokondriumokban történő növelésére.



**7. táblázat: Fejlődési motoros mérőföldkövek elvesztése és visszanyerése, TK2d-tünetek megjelenésekor betöltött életkor ≤ 12 év, MT-1621-101 + TK0102 kiértékelhető populáció**

	ELVESZTÉS		VISSZANYERÉS	
	Kezelés kezdete előtt <sup>(a)</sup>	Kezelés kezdete után <sup>(b)</sup>	Kezelés kezdete előtt <sup>(c)</sup>	Kezelés kezdete után <sup>(d)</sup>
≥1 mérőföldkő képesség	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
<b>Fejlődési motoros mérőföldkő képesség</b>				
<b>Lépcsőn járás, segítséggel</b>	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
segítség nélkül	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
<b>Futás</b>	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

<sup>(a)</sup> A kezelést megelőző összefoglaló esetében a nevező azon résztvevők számát jelenti, akik a kezelést megelőző időszakban először értek el egy fejlődési motoros mérőföldkövet.

<sup>(b)</sup> A kezelés utáni összefoglaló esetében a nevező azon résztvevők számát jelenti, akik a kezelés előtt értek el először egy fejlődési motoros mérőföldkövet, és azt a kezelést megelőzően nem veszítették el, vagy a kezelés után értek el egy fejlődési motoros mérőföldkövet.

<sup>(c)</sup> A nevező azon résztvevők számát jelöli, akik először értek el egy fejlődési motoros mérőföldkövet, majd a kezelés előtti időszakban elvesztették azt.

<sup>(d)</sup> A nevező azon résztvevők számát jelöli, akik a kezelés előtt elvesztettek egy fejlődési motoros mérőföldkövet, és nem érték azt el újból a kezelés előtt, vagy a kezelés után elvesztettek egy fejlődési mérőföldkövet.

### Légzéstámogatás és mesterséges táplálás

Az MT-1621-101 + TK0102 kezelt populációban, ahol a TK2d-tünetek megjelenésekor betöltött életkor ≤ 12 év volt, a kezelés megkezdése előtt 18/39 (46%) résztvevőnél kezdtek meg légzéstámogatást, amit egyetlen résztvevőnél sem állítottak le. A kezelés megkezdése után 5/21 (24%) résztvevőnél kezdtek meg légzéstámogatást, míg 5/23 (22%) résztvevőnél le tudták állítani a légzéstámogatást.

A mesterséges táplálást illetően, a kezelés megkezdése előtt 12/39 (31%) résztvevőnél alkalmaztak tápszondát. A kezelés megkezdését követően csak 4/28 (14%) résztvevőnél vezettek be mesterséges táplálást, közülük 2 résztvevőnél később abbahagyták a mesterséges táplálást a kezelés megkezdését követően.

### Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A doxecitin és a doxribtimin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges önkénteseken, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő résztvevőkön, valamint TK2d-ben szenvedő gyermekgyógyászati és felnőtt résztvevőkön vizsgálták. A doxecitin és a doxribtimin farmakokinetikáját közepes vagy nagy variabilitás jellemezte mind az alanyok között, mind az egyes alanyok értékein belül.

### Felszívódás

A doxecitin és a doxribtimin abszolút orális biológiai hasznosulása emberben nem ismert, de várhatóan alacsony (< 10%). A doxecitin és a doxribtimin szájon át történő beadása után a dC és a dT átlagos csúcskoncentrációja (C<sub>max</sub>) körülbelül 1,5 órán belül (t<sub>max</sub>) alakult ki éhomi állapotban. A doxecitin és doxribtimin növekvő egyszeri orális dózisait (86,6 mg/ttkg, 173,4 mg/ttkg, és 266,6 mg/kg) követő szisztémás expozíció (kiinduláshoz igazított C<sub>max</sub> és AUC<sub>0-t</sub>) egészséges önkénteseknél a dC-t tekintve a dózisaránynál kisebb mértékben emelkedik (a mértani átlag [%geoCV] AUC<sub>0-t</sub> értékek 13,49 [94,1], 23,23 [66,7], illetve 30,79 [76,5] ng×óra/ml), a dT-t tekintve

pedig a dózisaránynál nagyobb mértékben emelkedik (a geometriai átlag [%geoCV]  $AUC_{0-t}$  értékek 12,56 [124,9], 31,71 [126,6], illetve 91,15 [94,1] ng×óra/ml).

266,6 mg/ttkg doxecitin és doxribtimin magas zsírtartalmú, kalóriadús étkezéssel együtt történő beadása megnövelte a plazma dC esetében a kiinduláshoz igazított  $C_{max}$ -ot és az  $AUC_{0-t}$ -t 79%-kal, illetve 137%-kal, a plazma dT esetében pedig 27%-kal, illetve 74%-kal az éhomi állapothoz képest, ami megerősíti az étkezés jelentős hatását. A magas zsírtartalmú és kalóriadús étkezés általában meghosszabbította a dC és a dT  $t_{max}$  értékét a 2,02 óra medián értékre a dC, valamint a 4,00 óra medián értékre a dT esetében.

A KYGEVVI-t étkezés közben kell bevenni a doxecitin és a doxribtimin nagyobb biológiai hasznosulásának biztosítása, valamint a PK-variabilitás minimalizálása érdekében, mely utóbbi a táplált és éhomi állapotban történő váltakozó adagolásból adódik.

### Eloszlás

A doxecitin és a doxribtimin plazmafehérje-kötődése viszonylag gyenge (kevesebb mint 10%-ban kötődik).

### Biotranszformáció

A dezoxicitidint, illetve a dT-t elsősorban a citidin-deamináz, illetve a timidin-foszforiláz bontja le (katabolizálja) a nukleobázisokra és a 2-dezoxi- $\alpha$ -D-ribóz-1-foszfát részre. A dezoxicitidin-katabolizmus köztes termékei a dezoxiuridin, az uracil és a dihidouracil, végtermékei pedig a  $\beta$ -alanin, az ammónia és a  $CO_2$ . A timin, a dezoxitimidin pirimidin-nukleobázisa ezt követően dihidrotiminné, majd végül  $\gamma$ -amino-izovajsavvá és  $CO_2$ -vé katabolizálódik. A doxecitin és a doxribtimin nem szubsztrátjai az ismert CYP enzimeknek.

### Elimináció

A dC és a dT tömegmérlegét a doxecitin és a doxribtimin szájon át történő beadását követően nem határozták meg. A dC és a dT fő eliminációs útvonalának a hepaticus és extrahepaticus metabolizmust tekintik a doxecitin és a doxribtimin javasolt dózistartományának megfelelő plazmakoncentrációk esetén.

Az intakt dC és dT húgyúti kiválasztása egészséges önkéntesekben a doxecitin és doxribtimin egyszeri, szájon át történő beadását követően rendkívül alacsony (az dózis < 1%-a). Azonban az alacsony orális biohasznosulás figyelembevételével a renális elimináció hangsúlyosabb lehet. A változatlan dC és dT renális eliminációja a javasolt dózistartományban valószínűleg egy kis jelentőségű útvonal.

### Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (tartomány: 0,8–81 év), a nem és a rassz nem volt jelentős kovariáns a doxecitin és a doxribtimin farmakokinetikájának variabilitásában; az életkor a dT becsült kiindulási plazmakoncentrációjának jelentős kovariánsa volt. Ezért az életkor, a nem és a rassz alapján nem indokolt a dózis módosítása.

### *Vesekárosodás*

Egy célzott klinikai vizsgálatban a vesekárosodás a dC és dT szisztémás expozíciójának ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ) jelentős növekedésével járt a 266,6 mg/ttkg doxecitin és doxribtimin egyszeri, szájon át történő beadását követően (133,3 mg/ttkg doxecitin és 133,3 mg/ttkg doxribtimin) közepesen súlyos (eGFR  $\geq 30$  és  $\leq 59$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> között) vagy súlyos (eGFR  $\geq 15$  és  $\leq 29$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> között) vesekárosodásban szenvedő, nem TK2d-s felnőtt önkéntesekben, összehasonlítva normál vesefunkciójú, megfeleltetett egészséges önkéntesekkel. A dC és dT szisztémás expozícióját a vizsgálati alanyok közötti nagyfokú variabilitás jellemezte. A kiindulási értékhez igazított plazma dC  $AUC_{0-t}$  értéke (mértani átlag) 122%-kal (56,4 vs. 25,4 ng×óra/ml) volt magasabb a közepesen súlyos, illetve 66%-kal (52,8 vs. 31,8 ng×óra/ml) a súlyos vesekárosodásban szenvedő résztvevők esetében a

megfeleltetett egészséges vizsgálati résztvevői kontrollcsoportokhoz képest. A kiindulási értékhez igazított plazma dT AUC<sub>0-t</sub> értéke (mértani átlag) 447%-kal (23,7 vs. 4,34 ng×óra/ml) volt magasabb a közepesen súlyos, illetve 148%-kal (31,5 vs. 12,7 ng×óra/ml) a súlyos vesekárosodásban szenvedő résztvevők esetében a megfelelő egészséges résztvevőkhöz képest. Az intakt dC és dT vizelettel történő kiválasztása minden csoportban alacsony volt (a dózis < 1%-a). Az abszolút orális biohasznosulás azonban várhatóan alacsony, ezért előfordulhat, hogy a veseműködés hatását alulbecsülik kizárólag a vizelettel történő kiválasztás adatai alapján.

#### *Májkárosodás*

Nem végeztek külön vizsgálatot a doxecitin és doxribtimin farmakokinetikájának értékelésére májkárosodás esetén.

#### *Gyermekek és serdülők*

A klinikai programban részt vevő, TK2d-ben szenvedő gyermekgyógyászati résztvevőknek ugyanolyan adagolási rendben (a testtömeg alapján) adták a doxecitint és doxribtimint, mint a felnőtteknek. A dC- és dT-expozícióban nem voltak szisztematikus különbségek a gyermekgyógyászati és a felnőtt résztvevők között, ha figyelembe vesszük az egyének közötti variabilitást és a résztvevők korlátozott számát. A metabolikus útvonalakban végbemenő éresi folyamatok hatása nem zárható ki.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási, fiatalkori toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Nyulak utódainál a tágult aorta, a szűk tüdőverőértörzs, a deformálódott szegycsonti szegmensek, a hiányosan csontosodott szegycsonti szegmensek és a hiányosan csontosodott nyaki csigolyatestek gyakoribb előfordulását figyelték meg. Ezeket a rendellenességeket és csontváz-elváltozásokat azonban a humán expozíciót jóval meghaladó expozíció mellett figyelték meg, és csak olyan magzatoknál fordultak elő, amelyek maternális toxicitásban szenvedő anyaállatoktól születtek. Patkányok esetében nem észleltek embryo-foetalis toxicitást. Ezért ezek a hatások a klinikai alkalmazás szempontjából kevésbé relevánsnak tekinthetők.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551)  
magnézium-sztearát (E470b)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, folyadékokkal, porokkal vagy élelmiszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap

#### Feloldás után

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolható. Nem fagyasztható! Ha nem használják fel 16 órán belül, a belsőleges oldatot ki kell önteni.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PET/alu/alacsony sűrűségű polietilénből készült laminált fóliatasak.

Kiszerelés: 30 tasak.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

##### Elkészítés

- A doxecitin és doxribtimin felsőleges oldatot szobahőmérsékleten kell elkészíteni.
- Az adagolókészletben található keverőpalackot és poharat kell használni, ez lesz az „adagolórendszer”.
- Oldja fel az előírt számú tasak tartalmát szobahőmérsékletű vízben.
  - 2 g doxecitint és 2 g doxribtimint tartalmaz tasakonként.
  - Tasakonként 40 ml vizet használjon.
- Minden reggel készítse el az aznapra elegendő teljes dózist a felsőleges oldatból; viszont a 85,0 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében, akik 640 ml-t meghaladó napi összemennyiséget igényelnek, az oldatot minden egyes dózishoz külön-külön kell elkészíteni.
  - Először öntse az előírt mennyiségű vizet a keverőpalackba. Ezután adja hozzá a tasakokból a port.
  - Zárja le a keverőpalackot az adagoló pohárral, és legalább 20-szor fordítsa fejjel lefelé és vissza, hogy összekeveredjen.
- Elkészítés után a felsőleges oldatot 16 órán belül fel kell használni.
- Minden beadás előtt legalább 3-szor fordítsa lassan fejjel lefelé és vissza a keverőpalackot.
- A napi harmadik dózis bevétele után a maradékot öntse ki.

##### Tápszonda

A KYGEVVI elkészített felsőleges oldat kompatibilis a leggyakoribb tápszondákkal (poliuretán, polivinil-klorid, szilikon), melyek méretei: legalább 4F átmérő, legfeljebb 125 cm hossz. A cső átöblítéséhez elegendő egyetlen öblítési lépés a cső feltöltési térfogatának megfelelő mennyiségű vízzel. A gyógyszer beadásához kövesse a tápszonda utasításait.

Az elkészített oldat opálos, színtelen, és alul vagy felül maradhat benne egy kevés por.

Lásd a használati utasítást a Betegtájékoztató végén.

##### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/25/2013/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ. hónap NN.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Frissített kockázatkezelési tervet {a CHMP által megállapított határidőre} kell benyújtani.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): TK0109: a doxecitin- és doxribtimin-kezelés biztonságosságának és klinikai eredményeinek leírása olyan timidin-kináz-2-hiányban (TK2d) szenvedő betegeknél, akiknél a tünetek 12 éves vagy annál korábbi életkorban jelentkeztek.	Évente (évente ismételt kiértékeléssel)
A Kygevvvi készítmény timidin-kináz-2-hiánnyal (TK2d) élő betegek kezelésében való biztonságossága és hatásossága megfelelő monitorozásának biztosítása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente friss információkat kell biztosítania a Kygevvvi biztonságossága és hatásossága kapcsán felmerülő új információk kapcsán.	Évente (évente ismételt kiértékeléssel)

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

KYGEVVI 2 g/2 g por belsőleges oldathoz  
doxecitin/doxribtimin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 g doxecitint és 2 g doxribtimint tartalmaz tasakonként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz  
30 tasak

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Feloldás utáni szájon át történő alkalmazásra.

Felbontáshoz nyomja be és emelje fel.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
Elkészített belsőleges oldat: 16 órán belül fel kell használni.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Elkészített belsőleges oldat: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Hűtőszekrényben tárolható. Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/25/2013/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

kygevvi 2 g/2 g

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

KYGEVVI 2 g/2 g por belsőleges oldathoz  
doxecitin/doxribtimin  
Szájon át történő alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### KYGEVVI 2 g/2 g por belsőleges oldathoz doxecitin/doxribtimin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a KYGEVVI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KYGEVVI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a KYGEVVI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KYGEVVI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a KYGEVVI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KYGEVVI két hatóanyagot tartalmaz: a doxecitint és a doxribtimint. A KYGEVVI nukleozidterápiaként ismert.

A KYGEVVI-t olyan gyermekek, serdülők és felnőttek körében alkalmazzák, akiknél a betegség tünetei 12 éves vagy annál korábbi életkorban jelentkeztek először, a timidin-kináz-2-hiány (TK2d), vagyis az öröklött mitokondriális DNS-csökkenés és deléciós szindróma egy ritka formájának kezelésére.

A mitokondriumok a sejt azon részei, amelyek a sejt energiáját termelik, és a mitokondriális DNS-nek nevezett saját genetikai anyagot hordozzák. A TK2d a TK2-génben bekövetkező mutációk (változások) következtében alakul ki, mely gén a timidin-kináz-2 fehérje termeléséhez ad útmutatót a szervezet számára. Ez a fehérje a mitokondrium megfelelő működését támogatja. A TK2-génben végbemenő mutációk hibás fehérje termeléséhez vezetnek. Ennek következtében a mitokondrium nem képes saját DNS-éből elég másolatot készíteni, ami a TK2d-val élő betegek fokozatos energiavesztéséhez vezet. A TK2d elsősorban az izmokat érinti, és gyengeséget okoz, különösen a mozgáshoz, légzéshez és nyeléshez használt izmokban.

#### 2. Tudnivalók a KYGEVVI szedése előtt

**Ne szedje a KYGEVVI-t:**

- ha allergiás a hatóanyagokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A KYGEVVI szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnek májproblémái vannak vagy voltak, mert a KYGEVVI-kezelés során romolhatnak a májfunkciós értékek a vérvizsgálati eredményekben. Az orvosa meg fogja vizsgálni a máját a KYGEVVI-kezelés megkezdése előtt és alatt is.
- hasmenés jelentkezik Önnél, mivel előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell az Ön adagját.

### **Egyéb gyógyszerek és a KYGEVVI**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- sejtpusztító gyógyszerek, például daganatos sejteket pusztító gyógyszerek, továbbá vírusellenes gyógyszerek (például a következő hatóanyagok valamelyikét tartalmazó gyógyszerek: cedazuridin, ciszplatin, tipiracil, brivudin, sztavudin, ribavarin, fludarabin).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A KYGEVVI terhességre gyakorolt hatása nem ismert, ezért ne szedje ezt a gyógyszert, ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, kivéve akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja a szedését.

Amennyiben szoptatni tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Erre azért van szükség, mert nem tudni, hogy a gyógyszer bekerül-e az emberi anyatejbe, azonban ez várhatóan semmilyen hatással nincs a gyermekekre.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan kell szedni a KYGEVVI-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelést a mitokondriális betegségek kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

### **A KYGEVVI adagolása**

- A KYGEVVI adagja az Ön testtömegétől függ. Kezelőorvosa fogja megmondani, hogy Önnek hány tasakot és pontosan mennyi vizet kell használnia a napi adag elkészítéséhez.
- A kezdeti időszakban az ajánlott napi adag 130 mg doxocitin és 130 mg doxribtimin testtömeg-kilogrammonként naponta.
- Kezelőorvosa módosíthatja az adagot attól függően, hogy az Ön szervezete hogyan tolerálja azt.
- Kezelőorvosa az Ön testtömegének változása alapján módosíthatja az ajánlott adag eléréséhez szükséges tasakok számát.
- Ezt a gyógyszert mindig étkezés közben kell bevenni.

### **A KYGEVVI elkészítése**

- A belsőleges oldat elkészítéséhez az ajánlott adagolórendszert (keverőpalackot és adagoló poharat) kell használni.
- A KYGEVVI-t csak szobahőmérsékletű (15–25 °C-os) vízzel szabad elkészíteni.

- A KYGEVVI port ne keverje más gyógyszerrel, folyadékkal, porral vagy élelmiszerrel.
- Gondosan el kell olvasni és követni kell a KYGEVVI elkészítésére és szedésére vonatkozó mellékelt „**Használati utasítást**”.

#### **A KYGEVVI bevétele**

- Szájon át (orális úton), naponta 3-szor, egyenlően elosztott adagokban kell bevenni, az adagok között kb.  $6 \pm 2$  óra különbséggel.
- A KYGEVVI-t étkezés közben kell bevenni.
- Ha egy adag kimaradt, vagy ha bizonytalan, hogy az összes gyógyszert bevette-e, ne vegyen be újabb adagot. Meg kell várni a következő ütemezett adagot.
- Szükség esetén ez a gyógyszer tápszondán keresztül is beadható a táplálékkal együtt vagy azt követően (lásd a „Tápszonda használata” című részt).

#### **Tápszonda használata**

- A KYGEVVI elkészített belsőleges oldat kompatibilis a leggyakoribb tápszondákkal (poliuretán, polivinil-klorid, szilikon), melyek méretei: legalább 4F átmérő, legfeljebb 125 cm hossz.
- Ügyelni kell arra, hogy a KYGEVVI-t táplálás közben vagy közvetlenül utána adják be.
- Ha a KYGEVVI-t tápszondán keresztül kapja a beteg, ügyelni kell arra, hogy kövessék a tápszonda gyártójának utasításait. További információért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

#### **Ha az előírtnál több KYGEVVI-t vett be**

Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb adag KYGEVVI-t vett be, minél hamarabb forduljon kezelőorvosához tanácsért.

#### **Ha elfelejtette bevenni a KYGEVVI-t**

Ha nem vett be egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban a következő tervezett adag 2 órán belül esedékes, hagyja ki a kihagyott adagot, és a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres vagy extra adagot egy kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a KYGEVVI szedését**

A gyógyszeres kezelés szüneteltetése vagy abbahagyása esetén a tünetek visszatérhetnek. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná a KYGEVVI szedését. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a lehetséges mellékhatásokat és kockázatokat. Előfordulhat, hogy orvosa szoros megfigyelés alatt szeretné tartani az Ön egészségi állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 embernél jelentkezhetnek)**

- hasmenés
- hányás
- hasi (abdominális) fájdalom

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a KYGEVVI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tasakon és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### Elkészített oldat

Elkészítés (feloldás) után a belsőleges oldatot 16 órán belül fel kell használni.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolható. Nem fagyasztható!

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a KYGEVVI?

- A készítmény hatóanyagai a doxecitin és a doxribtimin. 2 g doxecitint és 2 g doxribtimint tartalmaz tasakonként.
- Egyéb összetevők: vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551); magnézium-sztearát (E470b).

### Milyen a KYGEVVI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A KYGEVVI fehér vagy törtfehér színű por belsőleges oldathoz, tasakos kiszerelésben. Egy doboz 30 tasakot tartalmaz.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

### Gyártó

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Steinbeisstrasse 1-2

Schorndorf, Baden-Württemberg, 73614

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: + 372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Medfiles SIA  
Tel: + 371 67 370 250

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

## Használati utasítás

### Tartalomjegyzék

- **Használati utasítás**
  - Fontos információk
- **Mielőtt hozzákezd**
  - KYGEVVI elkészítéséhez és beviteléhez, illetve beadásához szükséges kellékek
- **Fontos információk**
  - Tudnivalók a KYGEVVI elkészítése és bevitele, illetve beadása előtt
- **Az egy napra elegendő KYGEVVI oldat elkészítése**
  - A kellékek előkészítése
  - A víz kimérése, majd a por hozzáadása a tasakokból
  - A gyógyszer összekeverése és ellenőrzése
- **Adagolási módszerek**
  - Az egyedi adag kimérése
- **50 ml-es vagy nagyobb egyedi adagok**
  - Az egyedi adag kimérése és bevitele vagy beadása
- **50 ml-nél kisebb egyedi adagok**
  - Az egyedi adag kimérése és bevitele vagy beadása
- **Az egyedi adagok között**
  - Tisztítás az aznapi első és a második egyedi adag után
- **Tisztítás a nap végén**
  - Kiöntés és tisztítás a harmadik egyedi adag után
- **Az adagolópothár ápolása**
  - A tömítés cseréje elvesztés vagy károsodás esetén
- **Kapcsolatfelvétel**
  - Kapcsolatfelvétel kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

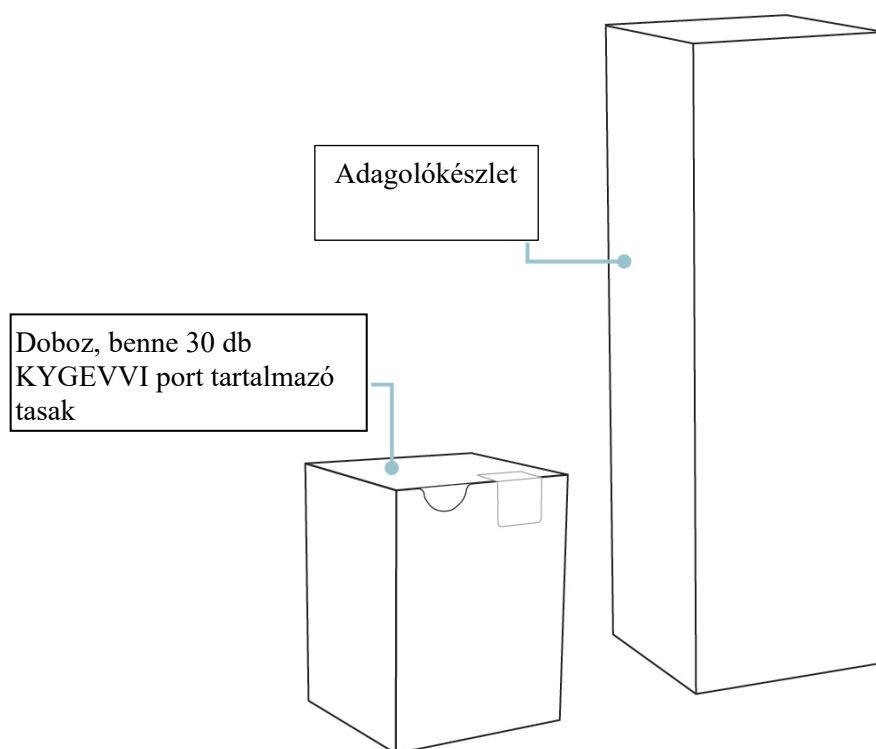
## Használati utasítás

### Fontos információk

**Ez a Használati utasítás a KYGEVVI egy napra elegendő adagjának elkészítésére és bevitelére vagy beadására vonatkozó információkat tartalmazza.**

Olvassa el ezt a Használati utasítást a KYGEVVI bevétele vagy beadása előtt, továbbá minden alkalommal, amikor új adagot vásárol a gyógyszerből. Az új dobozban lehetnek új információk. Ezek az információk nem helyettesítik a kezelőorvossal való beszélgetést az Ön egészségi állapotáról és a kezeléséről.

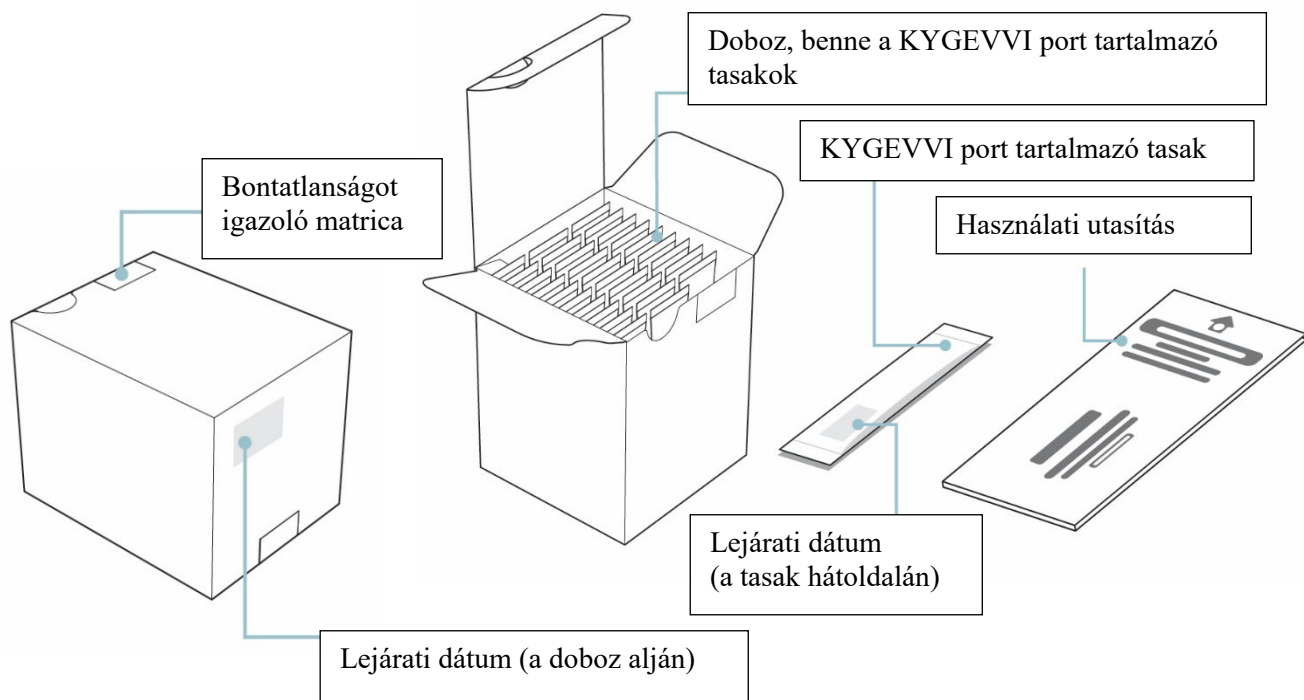
Amikor először írják fel Önnek a KYGEVVI-t, kap egy vagy több dobozt, amely(ek)ben 30 db KYGEVVI port tartalmazó tasak van; továbbá kap egy adagolókészletet is (lásd **A. ábra**).



**A. ábra**

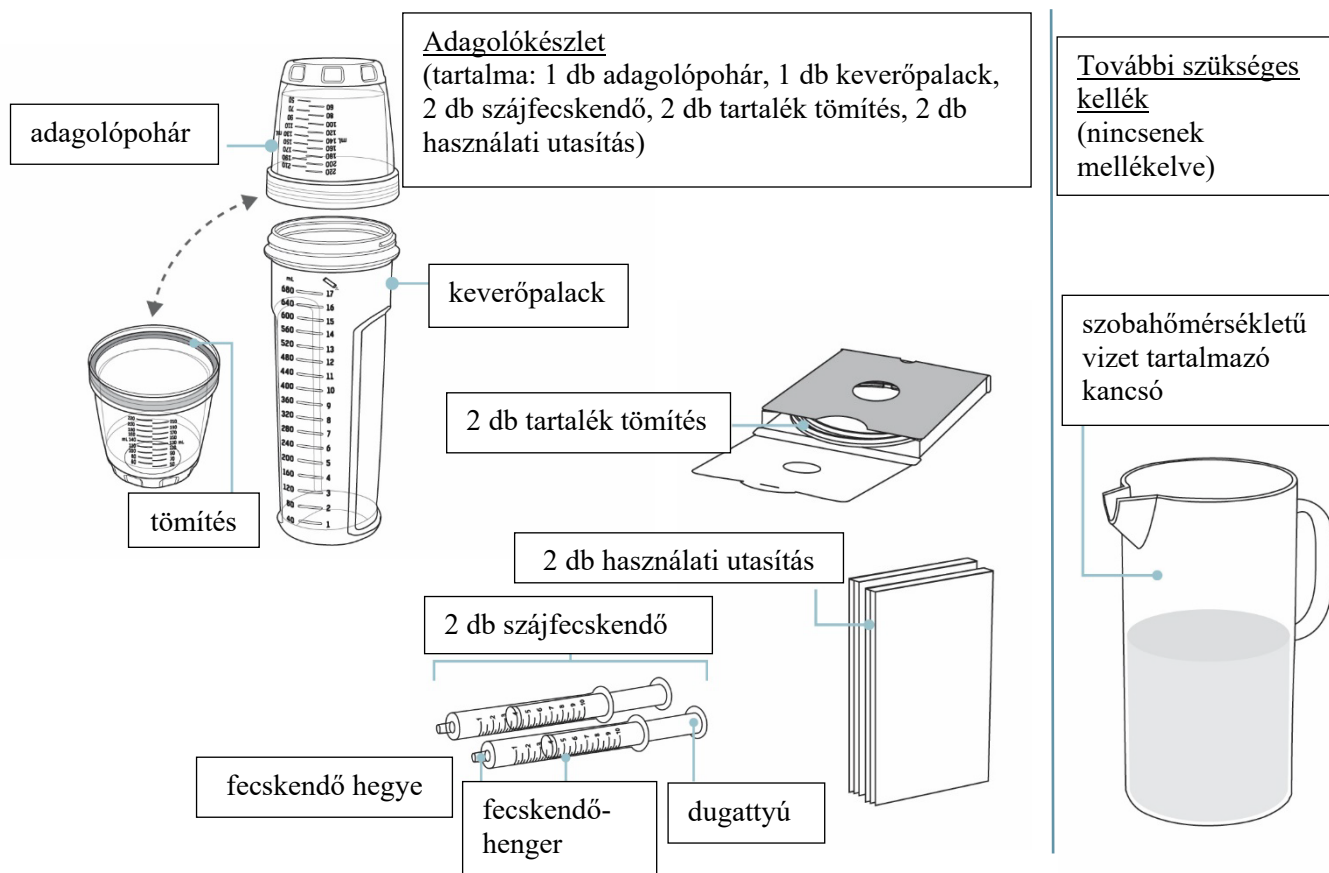
## Mielőtt hozzákezd

A KYGEVVI elkészítéséhez és bevételéhez, illetve beadásához szükséges kellékek  
Doboz, benne 30 db KYGEVVI port tartalmazó tasak



## Mielőtt hozzákezd

A KYGEVVI elkészítéséhez és bevételéhez, illetve beadásához szükséges kellékek

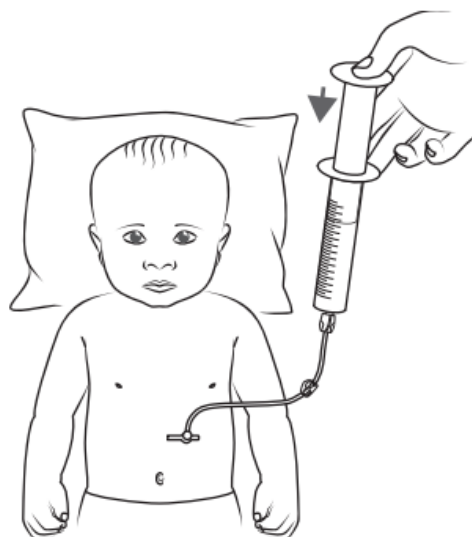


## Fontos információk

### Tudnivalók a KYGEVVI elkészítése és bevétele, illetve beadása előtt

- **Egy napra** elegendő KYGEVVI belsőleges oldatot fog készíteni, amelyet **3 egyenlő adagra** szétosztva kell bevenni a nap folyamán (kb. **6 óra** különbséggel).
- Ha az Ön (vagy az Ön által gondozott beteg) testtömege meghaladja a 85,0 kg-ot, kezelőorvosa közölheti Önnel, hogy a napi 3 adagot külön-külön kell elkészítenie. Fontos, hogy ebben az esetben beszéljen kezelőorvosával a részletes elkészítési lépésekről.
- A KYGEVVI-t csak felnőtt készítheti el és adhatja be.
- Kizárólag az adagolókészletben lévő adagolópooharat, keverőpalackot és szájfecskendőket használja.
- Minden adagolókészlet két szájfecskendőt tartalmaz. A második szájfecskendőt félre kell tenni tartaléknak.
- Az első használat előtt öblítse ki és szárítsa meg a keverőpalackot és az adagolópooharat. **Ne** használja az adagolópooharat, a keverőpalackot vagy a szájfecskendőt, ha az szennyezettnek vagy sérültnek tűnik.
- Minden egyes adagolókészlet 6 hónapig használható. Ha új példányra van szüksége, forduljon egészségügyi szakemberhez.
- Ha a keverőpalack, az adagolópoohár vagy a szájfecskendő megsérült, vagy ha a jelölések hiányoznak vagy már nem olvashatók, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, hogy új példányt kérjen.
- **Ne** használja fel a tasakokat, ha a dobozon lévő bontatlanságot igazoló matrica nem sértetlen.
- A KYGEVVI-t csak szobahőmérsékletű vízzel szabad bekeverni. **Ne** keverje a KYGEVVI port hideg vagy forró vízzel, tejjel, illetve bármilyen más folyadékkal vagy élelmiszerrel. Az adott napi 3 egyedi adag bevétele után megmaradhat valamennyi KYGEVVI belsőleges oldat. A megmaradt KYGEVVI belsőleges oldatot minden nap végén öntse ki.
- Ha valamennyi por még a felhasználás előtt kiömlik a tasakból, **ne** használja fel azt a tasakot. Dobja ki azt a tasakot, és használjon helyette egy új KYGEVVI tasakot.

A KYGEVVI elkészített belsőleges oldat kompatibilis a leggyakoribb tápszondákkal. Kövesse az ebben a használati utasításban leírtakat az egy napra elegendő KYGEVVI oldat elkészítéséhez, majd kövesse a tápszondára vonatkozó utasításokat a KYGEVVI tápszonda segítségével történő beadásához.



## Az egy napra elegendő KYGEVVI oldat elkészítése

### A kellékek előkészítése

#### 1. lépés

- a) Szappannal és vízzel alaposan mosson kezét.
- b) Helyezze a keverőpalackot, az adagoló poharat és a szájfecskendőt (ha szüksége van rá az egyedi adag kiméréséhez) egy tiszta, jól megvilágított, vízszintes munkafelületre. Ha az adagoló pohár a keverőpalackhoz van csatlakoztatva, csavarja le a keverőpalackról, és tegye le (lásd **B. ábra**).
- c) A KYGEVVI doboz első alkalommal történő felbontásakor szakítsa fel a bontatlanságot igazoló matricát.
- d) Vegye ki a dobozból a KYGEVVI egy napra elegendő adagjához szükséges számú KYGEVVI tasakot. Az Ön egy napnyi KYGEVVI adagját 3 egyenlő egyedi adagra kell szétosztani.
- e) **Ne** bontsa fel a KYGEVVI tasakokat a 2. lépésig.

**Megjegyzés:** A keverőpalack elején 40 ml-es beosztással vannak jelölések, minden egyes beosztás egy tasaknyi gyógyszernek felel meg.

Az adagoló pohár elülső és hátulsó részén 10 ml-es beosztással vannak jelölések, de egymástól eltolva, így 5 ml-es lépésekben lehet kimérni a mennyiséget.



**B. ábra**

## Az egy napra elegendő KYGEVVI oldat elkészítése

### A víz kimérése, majd a por hozzáadása a tasakokból

#### 2. lépés

- a) Vízszintes felületen öntse az előírt mennyiségű szobahőmérsékletű vizet a keverőpalackba (lásd **C. ábra**).
  - Ne öntse a vizet az adagoló pohárba.
  - **Fontos:** Ezen lépés előtt **ne** öntsön port a tasakokból a keverőpalackba.
- b) Ellenőrizze, hogy a keverőpalackot a kezelőorvosa által előírt mennyiségnek megfelelő jelölésig töltötte-e fel vízzel. A jelölésnek meg kell egyeznie az egy napnyi mennyiséghez szükséges tasakok számával is (lásd **C. ábra**).
- c) Ellenőrizze, hogy a vényen (vagy a kezelőorvosa által adott utasításon) feltüntetett számú KYGEVVI tasakot vette-e elő az egy napnyi mennyiséghez.
- d) Ütögesse a tasakot egy kemény felületnek, hogy a por a szaggatott vonaltól eltávolodva leülepedjen a tasak aljára (lásd **D. ábra**).
- e) A tasakot gondosan hajtsa be és tépje el vagy vágja el a szaggatott vonal mentén (lásd: **E. ábra**). Ha véletlenül kiömlött valamennyi por a tasakból, azt a tasakot **ne** használja fel. Dobja ki azt a tasakot, és vegyen elő helyette egy újat.
- f) Öntse bele a tasak teljes tartalmát (vagyis az összes port a tasakból) a vizet tartalmazó keverőpalackba. Vigyázzon, hogy a tasakot ne ejtse bele a keverőpalackba (lásd **F. ábra**).
- g) A tasakok tartalmát egyesével öntse a keverőpalackba, tehát egyszerre mindig csak 1 tasakot. Ismételje meg a **2d.** – **2f.** lépéseket, amíg be nem töltötte az előírt számú tasak tartalmát az egy napnyi adaghoz.



C. ábra

D. ábra

E. ábra

F. ábra

## Az egy napra elegendő KYGEVVI oldat elkészítése

### A gyógyszer összekeverése és ellenőrzése

#### 3. lépés

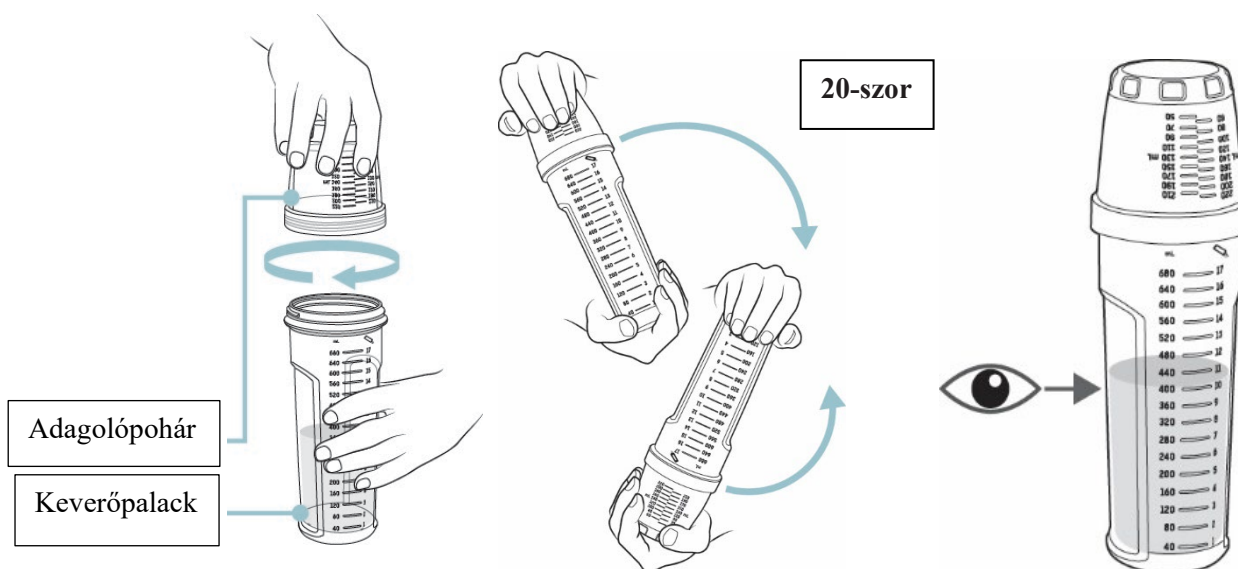
- Csavarja rá az adagolópotharat szorosan a keverőpalackra (lásd **G. ábra**).
- Egyik kezével fogja meg a keverőpalack végét, másik kezével pedig az adagolópothár végét. A keverőpalackot lassan fordítsa fejjel lefelé, majd vissza. **Ismételje meg legalább 20-szor** (lásd **H. ábra**).
- Ellenőrizze az oldatot. Ha lát még benne csomót, forgassa tovább, amíg a csomók el nem tűnnek (lásd **I. ábra**).
- Az oldat opálos (nem átlátszó), és alul vagy felül maradhat benne egy kevés por; ez normális jelenség.

Ezzel Ön elkészítette a KYGEVVI belsőleges oldat egy teljes napra elegendő adagját, amelyet **3 egyedi adagban** fog bevenni, vagy pedig elkészítette az egyedi adagját, ha kezelőorvosa azt írta elő, hogy az egyedi adagokat külön-külön készítse el. A KYGEVVI belsőleges oldatot étkezés közben kell bevenni.

G. ábra

H. ábra



I. ábra



## Adagolási módszerek

### Az egyedi adag kimérése

A KYGEVVI belsőleges oldat bevitelére (vagy a betegnek történő beadására) 2 különböző módszer létezik, az előírt egyedi adagtól függően. Az alábbi táblázat segítségével határozza meg, hogy Önnek melyik lépést kell végrehajtania:

50 ml-es vagy nagyobb egyedi adagok	50 ml-nél kisebb adagok (ebben az esetben az adagoló pohár csak az adag elkészítéséhez használatos)
<p data-bbox="320 524 496 555"><b>Példa: 100 ml</b></p>  <p data-bbox="233 831 584 862">A 4. lépést kell végrehajtania</p>	<p data-bbox="783 524 943 555"><b>Példa: 14 ml</b></p>  <p data-bbox="683 831 1046 862">Az 5. lépést kell végrehajtania</p>

## 50 ml-es vagy nagyobb egyedi adagok

### Az egyedi adag kimérése és bevétele vagy beadása

Az adagolópotharat kell használnia az egyedi adag kiméréséhez és bevételéhez (vagy a betegnek történő beadásához).

#### 4. lépés 50 ml-es vagy nagyobb egyedi adagok

- Ellenőrizze, hogy az adagolópothár szorosan rá van-e csavarva a keverőpalackra, és keverje össze a már elkészített felsőleges oldatot úgy, hogy a keverőpalackot legalább 3-szor lassan fejjel lefelé és visszafordítja.
- Csavarja le az adagolópotharat a keverőpalackról, és helyezze egy vízszintes felületre.
- A keverőpalackból öntsön annyi KYGEVVI felsőleges oldatot az adagolópothárba, hogy elérje az előírt egyedi adagnak megfelelő jelölést az adagolópotháron (lásd **J. ábra**). **Megjegyzés:** A J. ábra csupán egy példát mutat, az Ön tényleges adagja eltérhet az itt láthatótól.
- Igya ki (vagy adja be a betegnek) az adagolópothárból az összes oldatot (lásd **K. ábra**).
- Amikor eljön az aznapi **második vagy harmadik egyedi adag** bevételének ideje, ismételje meg a **4a. – 4d. lépést** minden egyes egyedi adaghoz.
- Az aznapi **első vagy második egyedi adag** után a KYGEVVI felsőleges oldat eltárolására és a kellékek megtisztítására vonatkozó utasításokat a **6. lépésnél** találja. Az aznapi **harmadik egyedi adag** után a megmaradt KYGEVVI felsőleges oldat kiöntésére és a kellékek megtisztítására vonatkozó utasításokat a **7. lépésnél** találja.



**J. ábra**



**K. ábra**

## 50 ml-nél kisebb egyedi adagok

### Az egyedi adag kimérése és bevétele vagy beadása

#### 5. lépés – 50 ml-nél kisebb egyedi adagok

Az adagolópotharat és a szájfecskendőt kell használnia az egyedi adag kiméréséhez és bevételéhez (vagy a betegnek történő beadásához).

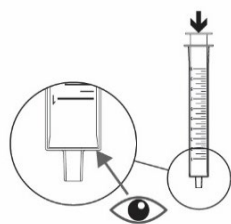
- a) Keverje össze a már elkészített belseleges oldatot úgy, hogy a keverőpalackot legalább 3-szor lassan fejjel lefelé és visszafordítja.
- b) Csavarja le az adagolópotharat a keverőpalackról, és helyezze egy vízszintes felületre.
- c) Öntsön az adagolópothárba az előírt egyedi adagnál kicsivel több belseleges oldatot (lásd **L. ábra**).
- d) A szájfecskendő dugattyúját nyomja be teljesen hogy az adag kimérésekor ne legyen levegő a fecskendőben (lásd **M. ábra**).

**Ha kisgyermeknek adja be a belseleges oldatot, akkor őt le kell ültetni és a helyén kell tartani, nehogy félrenyelje a belseleges oldatot és az a lécsőbe jutva fulladást okozzon.**

- e) Helyezze a szájfecskendő hegyét a belseleges oldatot tartalmazó adagolópothárba. A dugattyú hátrahúzásával szívjon fel belseleges oldatot a szájfecskendőbe, amíg a dugattyú vége el nem éri az előírt egyedi adagnak megfelelő jelölést a szájfecskendőn (lásd **N. ábra**). Előfordulhat, hogy az **5e. lépést** az Ön egyedi adagjától függően meg kell ismételni.



**L. ábra**



**M. ábra**



**N. ábra**

- f) Helyezze a szájfecskendő hegyét a szájba, és irányítsa átlósan oldalra (lásd **O. ábra**).
- g) Lassan nyomja be a dugattyút, amíg a fecskendő teljes tartalma be nem jutott a szájba (lásd **O. ábra**).



**O. ábra**

- h) Ha az előírt adag 10 ml-nél több, az **5d.** – **5g.** lépések megismétlésével vegye be (vagy adja be a betegnek) a teljes egyedi adagot.
- i) Az adagoló pohárban maradt belsőleges oldatot öntse vissza a keverőpalackba.
- j) Amikor eljön az aznapi **második vagy harmadik egyedi adag** bevételének ideje, ismétlje meg a **5a.** – **5i. lépést** minden egyes egyedi adaghoz.
- k) Az aznapi **első vagy második egyedi adag** után a KYGEVVI belsőleges oldat eltárolására és a kellékek megtisztítására vonatkozó utasításokat a **6. lépésnél** találja. Az aznapi **harmadik egyedi adag** után a megmaradt KYGEVVI belsőleges oldat kiöntésére és a kellékek megtisztítására vonatkozó utasításokat a **7. lépésnél** találja.

## Az egyedi adagok között Tisztítás az aznapi első és a második egyedi adag után

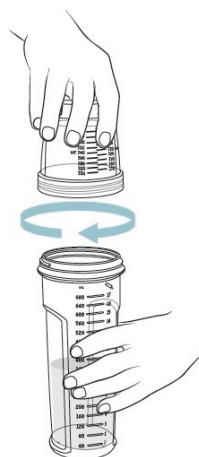
### 6. lépés

#### Az aznapi első, illetve második egyedi adag bevétele (beadása) után:

- Az adagolópocharat minden egyes használat után öblítse ki hideg vízzel (lásd **P. ábra**).
- Egy tiszta, száraz kendővel szárítsa meg az adagolópocharat.
- Miután az adagolópochar megszáradt, csavarja rá szorosan a keverőpalackra (lásd **Q. ábra**), és tárolja szobahőmérsékleten vagy hűtőszekrényben a következő egyedi adag bevitelének idejéig.
- Ha használta a szájfecskendőt is, tisztítsa meg hideg vízzel:
  - Öblítse ki a szájfecskendőt hideg vízzel oly módon, hogy vizet szív fel a szájfecskendőbe, majd kiüríti (lásd **R. ábra**). Ezután húzza ki a dugattyút a fecskendőhengerből, és folyó csapvíz alatt öblítse le a dugattyút és a fecskendőhengert is (lásd **R. ábra**), amíg tiszták nem lesznek.
  - Hagyja megszáradni a szájfecskendő dugattyúját és hengerét. Miután a szájfecskendő hengeré és dugattyúja is megszáradt, helyezze vissza a dugattyút a hengerbe.
- Az adagolópocharat és a szájfecskendőt **ne** mossa el mosogatógépben.



**P. ábra**



**Q. ábra**



**R. ábra**

## Tisztítás a nap végén

### Kiöntés és tisztítás a harmadik egyedi adag után

#### 7. lépés

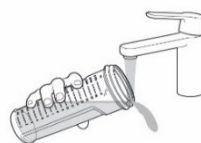
**Miután bevette (vagy beadta a betegnek) az aznapi harmadik egyedi adagot, a megmaradt KYGEVVI belsőleges oldatot öntse ki a lefolyóba.**

Ne tegye el a megmaradt elkészített KYGEVVI belsőleges oldatot a következő napra.

- Távolítsa el a tömítést az adagolópothárról, hogy alaposan megtisztítsa azt (lásd **S. ábra**).
- Kézzel mossa el a keverőpalackot, az adagolópotharat és a tömítést szappannal és meleg vízzel. Kefével távolítsa el a keverőpalackban vagy az adagolópothárban maradt oldatmaradékot (lásd **T. ábra**).
- Egy tiszta kendővel szárítsa meg a keverőpalackot, az adagolópotharat és a tömítést. Helyezze vissza a száraz tömítést az adagolópothárba úgy, hogy a **tömítés vékony oldala** nézzen a vájat felé.
- Ha használta a szájfecskendőt is, tisztítsa meg hideg vízzel:
  - Öblítse ki a szájfecskendőt hideg vízzel oly módon, hogy vizet szív fel a szájfecskendőbe, majd kiüríti (lásd **U. ábra**). Ezután húzza ki a dugattyút a fecskendőhengerből, és folyó csapvíz alatt öblítse le a dugattyút és a fecskendőhengert, amíg tiszták nem lesznek (lásd **U. ábra**).
  - Hagyja megszáradni a szájfecskendő dugattyúját és hengerét. Miután a szájfecskendő hengere és dugattyúja is megszáradt, helyezze vissza a dugattyút a hengerbe.
- A keverőpalackot, az adagolópotharat, a tömítést és a szájfecskendőt **ne** mossa el mosogatógépben.
- Az összes kelléket gyermekek elől elzárva, tiszta, száraz helyen tárolja a következő napi használatig.



**S. ábra**



**T. ábra**



**U. ábra**



## Az adagoló pohár ápolása

### A tömítés cseréje elvesztés vagy károsodás esetén

#### Az adagoló pohár tömítésének cseréje

Ha véletlenül elveszti az adagoló pohár tömítését, vagy szivárgást észlel, amikor a keverőpalack és az adagoló pohár szorosan össze van csavarva, cserélje ki a tömítést az adagoló készletben található két tartalék tömítés egyikére. A tömítés cseréjéhez kövesse az alábbi lépéseket:

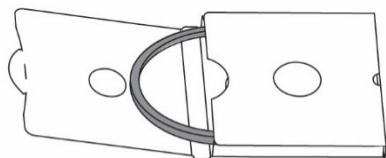
- Távolítsa el a tömítést az adagoló pohárról (lásd **V. ábra**). A tömítés elvesztése esetén ezt a lépést természetesen ki kell hagyni.
- Mossa ki az adagoló pohár váját meleg vízzel (lásd **W. ábra**).
- Vegyen elő egy új tömítést a tartalék tömítések dobozából (lásd **X. ábra**).
- Helyezze be a tömítést az adagoló pohárba úgy hogy a **tömítés vékony oldala** nézzen a vájat felé (lásd **Y. ábra**).



**V. ábra**



**W. ábra**



**X. ábra**



**Y. ábra**

Ha bármilyen kérdése van ezzel a használati utasítással kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

#### **IV. MELLÉKLET**

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI  
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL  
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK**

**Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:**

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.