

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

KYGEVVI 2 g/2 g mixtúruduft, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af doxecitíni og 2 g af doxribtimíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, lausn.
Hvít eða beinhvít duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

KYGEVVI er ætlað til meðferðar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum með erfðafræðilega staðfestan týmidínkínasa 2 skort (TK2d) þegar einkenni koma fram við 12 ára aldur eða fyrr.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

KYGEVVI er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti sérfræðinga með reynslu af meðferð sjúklinga með hvatberasjúkdóma.

Skammtar

Skömmtun KYGEVVI fer eftir líkamsþyngd sjúklings, lækurinn sem ávísar lyfinu skal framkvæma endurmat á líkamsþyngd.

KYGEVVI skammtar eru stilltir og gefnir samkvæmt þoli hvers sjúklings, allt að ráðlögðum hámarksviðhaldsskammti sem nemur 400 mg/kg/dag af doxecitíni og 400 mg/kg/dag af doxribtimíni.

Gefa skal KYGEVVI á hverjum degi í 3 jöfnum skömmtum með mat.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaáætlun KYGEVVI¹:

Upphafsskammtur	130 mg/kg/dag af doxecitíni og 130 mg/kg/dag af doxribtimíni
Dagur 14 milliskammtur	260 mg/kg/dag af doxecitíni og 260 mg/kg/dag af doxribtimíni
Dagur 28 viðhaldsskammtur	400 mg/kg/dag af doxecitíni og 400 mg/kg/dag af doxribtimíni

¹Fyrir sjúklinga með miðlungi eða verulega skerta nýrnastarfsemi skal nota hægari títrun (að minnsta kosti 4 vikur á milli hverrar skammtahækkunar).

Töflur 2, 3, 4 og 5 sýna viðeigandi fjölda KYGEVVI skammtapoka með dufti og nauðsynlegt þynningarrúmmál miðað við líkamsþyngd fyrir ráðlögðu skammtastærðirnar.

Töf á gjöf skammts eða skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist skal taka skammtinn eins fljótt og hægt er. Hins vegar, ef minna en 2 klukkustundir eru í næsta skammt á ekki að taka skammtinn. Sjúklingurinn skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt eða taka aukaskammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef sjúklingur spýtir út skammti eða ef ekki er ljóst hvort allt lyfið hafi verið tekið á ekki að taka annan skammt. Bíða skal fram að næsta áætlaða skammti.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Sérstakt mat á lyfjahvörfum hjá öldruðum hefur ekki farið fram. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum byggt á takmörkuðum upplýsingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla liggur fyrir af notkun doxecitíns og doxribtimíns hjá sjúklingum með TK2d sem eru með skerta nýrnastarfsemi. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta (áætlaður gaukulsíunnarhraði [eGFR] ≥ 60 og ≤ 90 ml/mín./1,73 m²) nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja sérstaka skammta hjá sjúklingum með miðlungi skerta (eGFR ≥ 30 og ≤ 59 ml/mín./1,73 m²) eða verulega skerta (eGFR ≥ 15 og ≤ 29 ml/mín./1,73 m²) nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Vegna möguleika á mikilli útsetningu hjá sjúklingum með miðlungi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) skal nota hægari títrun (að minnsta kosti 4 vikur á milli hveðrar skammtahækkunar) til að hægt sé að meta þol fyrir skammtinum og til að draga úr hugsanlegum afleiðingum mikillar útsetningar fyrir KYGEVVI á öryggi.

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun doxecitíns og doxribtimíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (samkvæmt viðmiðum NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group)) (sjá kafla 4.4). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að ráðleggja skammtaaðlögun hjá sjúklingum með miðlungi eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf

KYGEVVI er til inntöku.

Taka skal blandaða mixtúru með mat þrisvar á dag í jöfnum skömmtum, með u.þ.b. 6 klukkustunda millibili ± 2 klukkustundir.

Tafla 2: Blöndun og skömmun fyrir ráðlagðan upphafsskammt 130 mg/kg/dag af doxecitín og 130 mg/kg/dag af doxribtimín mixtúru miðað við líkamshyngd

Líkamshyngd (kg)	Dagleg blöndun mixtúru		Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (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

Tafla 2: Blöndun og skömmtun fyrir ráðlagðan upphafsskammt 130 mg/kg/dag af doxecitín og 130 mg/kg/dag af doxribtimín mixtúru miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd (kg)	Dagleg blöndun mixtúru		Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (ml) ^a	
16,0 - 17,4	2	80	14
17,5 - 18,9			16
19,0 - 20,9			17
21,0 - 24,9			20
25,0 - 27,9			22
28,0 - 31,9			25
32,0 - 34,9	3	120	28
35,0 - 37,9			30
38,0 - 41,9			35
42,0 - 47,9			40
48,0 - 54,9	4	160	45
55,0 - 61,9			50
62,0 - 72,9			55 ^c
73,0 - 84,9	5	200	65
85,0 - 92,9	6	240	75
93,0 - 109,9	7	280	85
110,0 - 120,0	8	320	100

^aRúmmál vatns til að blanda duftið fyrir eins dags birgðir af blandaðri mixtúru.
^bTalan sýnir fjölda skammtapoka sem þarf fyrir eins dags birgðir af blandaðri mixtúru.
^cVerið getur að rúmmál hvers skammts, margfaldað með þremur, sé ekki það sama og tilgreint heildarrúmmál vatns á dag, það er ekki villa: Endanlegt rúmmál blandaðrar mixtúru eykst eftir að dufti í tilgreindum fjölda skammtapoka hefur verið bætt við vatnsrúmmálið.

Tafla 3: Blöndun og skömmtun fyrir ráðlagðan milliskammt á degi 14 sem er 260 mg/kg/dag af doxecitín og 260 mg/kg/dag af doxribtimín mixtúru miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd (kg)	Dagleg blöndun mixtúru		Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (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

Tafla 3: Blöndun og skömmtun fyrir ráðlagðan milliskammt á degi 14 sem er 260 mg/kg/dag af doxecitín og 260 mg/kg/dag af doxribtimín mixtúru miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd (kg)	Dagleg blöndun mixtúru		Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (ml) ^a	
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

^aRúmmál vatns til að blanda duftið fyrir eins dags birgðir af blandaðri mixtúru.

^bTalan sýnir fjölda skammtapoka sem þarf fyrir eins dags birgðir af blandaðri mixtúru.

^cVerið getur að rúmmál hvers skammts, margfaldað með þremur, sé ekki það sama og tilgreint heildarrúmmál vatns á dag, það er ekki villa: Endanlegt rúmmál blandaðrar mixtúru eykst eftir að dufti í tilgreindum fjölda skammtapoka hefur verið bætt við vatnsrúmmálið.

Tafla 4: Blöndun og skömmtun fyrir ráðlagðan viðhaldsskammt á degi 28 sem er 400 mg/kg/dag af doxecitín og 400 mg/kg/dag af doxribtimín mixtúru miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd (kg)	Dagleg blöndun mixtúru		Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (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

Tafla 4: Blöndun og skömmtun fyrir ráðlagðan viðhaldsskammt á degi 28 sem er 400 mg/kg/dag af doxeticín og 400 mg/kg/dag af doxribtimín mixtúru miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd (kg)	Dagleg blöndun mixtúru		Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (ml) ^a	
55,0 - 61,9	12	480	160
62,0 - 72,9	13	520	180 ^c
73,0 - 85,0	15	600	210 ^c

^aRúmmál vatns til að blanda duftið fyrir eins dags birgðir af blandaðri mixtúru.
^bTalan sýnir fjölda skammtapoka sem þarf fyrir eins dags birgðir af blandaðri mixtúru.
^cVerið getur að rúmmál hvers skammts, margfaldað með þremur, sé ekki það sama og tilgreint heildarrúmmál vatns á dag, það er ekki villa: Endanlegt rúmmál blandaðrar mixtúru eykst eftir að dufti í tilgreindum fjölda skammtapoka hefur verið bætt við vatnsrúmmálið.

ATHUGIÐ: Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir um notkun hjá sjúklingum sem vega > 85 kg. Ef sjúklingur vegur > 85,0 kg verður heildarrúmmál á dag meira en 640 ml og blanda skal **hvern skammt** af mixtúru **þrisvar á dag** í stað þess að blanda lausnina einu sinni á dag.

Þegar rúmmál hvers skammts er meira en 225 ml, skal skipta honum í tvo skammtahluta og taka þá hvorn strax á eftir öðrum. Nota verður skömmtunarbikarinn í lyfjagjafarbúnaðinum til að mæla nákvæmlega og gefa hvern skammtahluta.

Tafla 5: Blöndun og skömmtun fyrir ráðlagðan viðhaldsskammt á degi 28 af KYGEVVI mixtúru hjá sjúklingum sem vega > 85,0 kg

Líkamsþyngd (kg)	Fjöldi skammtapoka til blöndunar ^b	Rúmmál vatns (ml) ^a	Rúmmál hvers skammts (ml) (gefinn þrisvar á dag)
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

^aRúmmál vatns til að blanda duftið fyrir blandaða mixtúru.
^bTalan sýnir fjölda skammtapoka sem þarf fyrir blandaða mixtúru.
^cVerið getur að rúmmál hvers skammts sé ekki það sama og tilgreint heildarrúmmál vatns, það er ekki villa: Endanlegt rúmmál blandaðrar mixtúru eykst eftir að dufti í tilgreindum fjölda skammtapoka hefur verið bætt við vatnsrúmmálið.

Ef sjúklingur getur ekki kyngt er hægt að gefa ávísaðan skammt KYGEVVI gegnum næringarslöngu. Fylgið leiðbeiningum með næringarslöngunni til að gefa lyfið.

- Útbúið mixtúruna með því að nota ráðlagðan lyfjagjafarbúnað.
- Leysið upp ávísaðan fjölda skammtapoka með dufti upp í vatni við stofuhita.
 - Notið 40 ml af vatni fyrir hvern skammtapoka.
 - Ekki má blanda því saman við önnur lyf, vökva, duft eða mat.
- Búið til eins dags birgðir af mixtúru á hverjum morgni eða ef heildarrúmmál á dag er meira en 640 ml hjá sjúklingum sem vega > 85,0 kg skal blanda lausnina sérstaklega fyrir hvern skammt.
 - Hellið ávísuðu magni af vatni fyrst í blöndunarglasið. Bætið duftinu í skammtapokunum við.
 - Lokið blöndunarglasinu með skömmtunarbikarnum og snúið á hvolf að minnsta kosti 20 sinnum til að blanda saman.
 - Eftir gjöf skal geyma blöndunarglasið við stofuhita eða í kæli.
- Fyrir hverja lyfjagjöf skal snúa blöndunarglasinu hægt á hvolf að minnsta kosti 3 sinnum.

Farga skal lyfjaleifum eftir að búið er að taka þriðja skammt dagsins. Sjá nánari leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og gjöf lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hækkuð lifrarendím og truflun á lifrarsarfsemi/lifrabíln hefur sést sem klínísk birtingarmynd TK2d. Í klínískum rannsóknum hefur komið fram hækkun alanín amínótransferasa [ALAT] og/eða aspartat amínótransferasa [ASAT] hjá sjúklingum með TK2d í kjölfar meðferðar með KYGEVVI. Athuga skal gildi transamínasa áður en meðferð er hafin og hafa reglulega eftirlit með lifrarsarfsemi meðan á meðferð með KYGEVVI stendur og í samræmi við hefðbundna meðferð sjúklunga.

Niðurgangur er einkenni sem tengist TK2d og einnig vel þekkt aukaverkun KYGEVVI (sjá kafla 4.8). Hægt er að meðhöndla niðurgang í samræmi við hefðbundna meðferð sjúklunga, þar með talið gjöf stemmandi lyfja við niðurgangi. Byggt á alvarleika niðurgangs skal annað hvort minnka KYGEVVI skammtinn eða stöðva gjöf tímabundið þar til niðurgangurinn gengur til baka eða verður eins og við upphaf og síðan hefja notkun smám saman á ný (sjá kafla 4.2) upp að skammtastærð sem þolist.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum hjá fullorðnum sjúklingum eða börnum hafa verið gerðar. Ákveðin frumudrepani lyf og veirulyf (t.d. cedazúridín, cisplatín, tipiracíl, brivudín, stavudín, ribavarín, fludarabín) geta milliverkað við doxecitín og doxribtimín með því að hafa áhrif á ensím sem umbrjóta doxecitín eða doxribtimín, eða núkleósíðferjur. Þessar milliverkanir hafa ekki sést hjá sjúklingum með TK2d sem voru meðhöndlaðir með doxecitíni og doxribtimíni; klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun doxecitíns og doxribtimíns hjá þunguðum konum. Núkleósíðferjur í fylgju flytja innræna pírimidín-núkleósíða yfir fylgju til að uppfylla núkleósíðþörf fösturs.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun KYGEVVI ef þungun er fyrirhuguð og á meðgöngu ef klínískur ávinningur er meiri en áhættan.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort doxecitín og doxribtimín skiljast út í brjóstamjólki en innrænir pírimidín-núkleósíðar og -núkleótíðar finnast náttúrulega í brjóstamjólki.

Ekki er búist við áhrifum á börn á brjósti við notkun ráðlagðra skammta af KYGEVVI.

Konur með barn á brjósti mega nota KYGEVVI.

Frjósemi

Áhrif doxecitíns og doxribtimíns á frjósemi manna hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Doxecitín og doxribtimín hafa engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Tíðni aukaverkana er byggð á sameinuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum (MT-1621-101 og TK0102) hjá 50 sjúklingum sem fengu KYGEVVI að miðgildi í 78,2 mánuði (minnst 4, mest 157), með viðhaldsskammti sem nam að miðgildi 387,2 mg/kg/dag af doxecitíni og 387,2 mg/kg/dag af doxribtimíni (minnst 170; mest 400).

Algengustu tilkynntu aukaverkanirnar voru niðurgangur (86%), uppköst (28%), kviðverkur (meðal annars verkur í efri hluta kviðar) (26%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Lág algengi TK2d og smæð öryggisgagnagrunns lyfsins gera ekki kleift að greina aukaverkanir sem eru flokkaðar sem mjög sjaldgæfar eða koma örsjaldan fyrir.

Tafla 6: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur Uppköst Kviðverkur (meðal annars verkur í efri hluta kviðar)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Kvillar í meltingarfærum

Mjög algengt er að tilkynnt sé um kvilla í meltingarfærum svo sem niðurgang, uppköst og kviðverki (meðal annars verkur í efri hluta kviðar) við meðferð með doxecitíni og doxribtimíni. Hjá sameinuðu öryggisþýði fengu 37 af 50 þátttakendum (74%) niðurgang fljótlega eftir að meðferð hófst (< 3 mánuðir). Meirihluti tilfella niðurgangs voru væg til miðlungi alvarleg og voru yfirleitt sjálfþakmarkandi eða gengu til baka við tímabundna skammtalækkun. Af 133 tilfellum niðurgangs, þurfti að minnka skammt hjá 12% (16/133) í að miðgildi 80 daga (1. fjórðungsmark, 3. fjórðungsmark = 33,0; 201,5). Enginn þessara 50 þátttakenda hætti meðferð vegna kvilla í meltingarfærum, þar með talið vegna niðurgangs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um einkenni ofskömmtnunar.

Skammtar sem námu 130 mg/kg/dag af doxecitíni og 130 mg/kg/dag af doxribtimíni títraðir upp í viðhaldsskammt sem nam 400 mg/kg/dag af doxecitíni og 400 mg/kg/dag af doxribtimíni með milliskammti sem nam 260 mg/kg/dag af doxecitíni og 260 mg/kg/dag af doxribtimíni hafa verið gefnir í 3 jöfnum dagskömmtnum í klínískum rannsóknum án skammtatakmarkandi eiturverkana. Við ofskömmtnun er náð eftirlit með sjúklingum ráðlagt með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og að veitt sé tafarlaust viðeigandi einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX29

Verkunarháttur

Aðalverkunarháttur doxecitíns og doxribtimíns er innlimun núkleósíðanna deoxýcýtidín (dC) og deoxýtýmídín (dT) í hvatbera deoxýríbósakjarnsýrur (DNA) í beinagrindarvöðvum til að leiðrétta fjölda eintaka hvatbera DNA og bæta starfsemi beinagrindarvöðva hjá sjúklingum með TK2d. Doxecitín og doxribtimín nota líklega virknileifar TK2 sem og fosfórunarboðleiðir í frymisvökva eins og týmidínkínasa 1 og deoxýcýtidínkínasa til að auka hvatbera DNA forverana deoxýcýtidín þrífosfat og deoxýtýmídín þrífosfat í hvatberum.

Lyfhrif

Engar formlegar rannsóknir á lyfhrifum hafa verið gerðar með doxecitíni og doxribtimíni. Áhrif doxecitíns og doxribtimíns á raflífeðlisfræði hjartans hafa ekki verið staðfest í formlegri klínískri rannsókn vegna þess að doxecitín og doxribtimín eru efnafræðilega eins og útbreiddir innræni núkleósíðar.

Verkun

Upplýsingar úr tveimur klínískum rannsóknum (MT-1621-101 og TK0102) voru sameinaðar til að rannsaka verkun og öryggi doxecitíns og doxribtimíns hjá sjúklingum með erfðafræðilega staðfest TK2d.

Í MT-1621-101, afturskyggni rannsókn á sjúkraskrá var safnað upplýsingum hjá 38 börnum og fullorðnum þátttakendum með TK2d sem fengu meðferð með pýrimidín-núkleós(t)íðum. TK0102 er opin, eins arms klínísk rannsókn hjá þátttakendum með TK2d sem hafa áður fengið meðferð með pýrimidín-núkleós(t)íðum. Alls voru 47 þátttakendur skráðir í TK0102 rannsóknina, 35 komu úr MT-1621-101 rannsókninni. Eftir að þátttakendur höfðu verið skráðir í TK0102 rannsóknina hófu þeir (eða skiptu yfir í) meðferð með doxecitíni og doxribtimíni.

Samanlagt eru í rannsóknunum MT-1621-101 og TK0102 39 þátttakendur sem voru ≤ 12 ára þegar einkenni TK2d komu fram. Samtals voru 26 sjúklingar (67%) karlkyns, miðgildi aldurs þegar einkenni TK2d komu fram var 1,89 ár (1. fjórðungsmark, 3. fjórðungsmark = 1,2; 2,7) og miðgildi tímalengdar meðferðar var 91,4 mánuðir (1. fjórðungsmark, 3. fjórðungsmark = 80,2; 117,8; allir fengu meðferð í > 5 ár).

Niðurstöður með tilliti til þroska hreyfifærni, öndunaraðstoð og stöðu með tilliti til næringaraðstoðar voru bornar saman fyrir og eftir meðferð.

Áfangar fyrir hreyfifærni

Áfangar fyrir tap og endurheimt hreyfifærni fyrir meðferð og eftir lok meðferðar hjá MT-1621-101 + TK0102 undirhóp meðferðarþýðis sem var ≤ 12 ára við upphaf einkenna TK2d eru teknir saman í töflu 7.

Tafla 7: Áfangar fyrir tap og endurheimt hreyfifærni hjá ≤ 12 ára við upphaf einkenna TK2d, MT-1621-101 + TK0102 fyrir þýði sem hægt var að meta

	TAP		ENDURHEIMT	
	Fyrir upphaf meðferðar ^(a)	Eftir upphaf meðferðar ^(b)	Fyrir upphaf meðferðar ^(c)	Eftir upphaf meðferðar ^(d)
≥ 1 færniáfangi	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)

Tafla 7: Áfangar fyrir tap og endurheimt hreyfifærni hjá ≤ 12 ára við upphaf einkenna TK2d, MT-1621-101 + TK0102 fyrir þýði sem hægt var að meta

	TAP		ENDURHEIMT	
	Fyrir upphaf meðferðar ^(a)	Eftir upphaf meðferðar ^(b)	Fyrir upphaf meðferðar ^(c)	Eftir upphaf meðferðar ^(d)
Áfangi í þroskahreyfivirkni				
Halda höfði, án aðstoðar	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Sitja upprétt, án aðstoðar	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Standa, með aðstoð	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
án aðstoðar	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Ganga, með aðstoð	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
án aðstoðar	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Ganga upp stiga, með aðstoð	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
án aðstoðar	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Hlaupa	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a) Í samantekt fyrir upphaf meðferðar er nefnarinn fjöldi þátttakenda sem upphaflega náði áfanga hreyfifærni fyrir upphaf meðferðar.

^(b) Í samantekt eftir meðferð er nefnarinn fjöldi þátttakenda sem upphaflega náði áfanga hreyfifærni fyrir upphaf meðferðar og tapaði honum ekki fyrir meðferð eða náði áfanga hreyfifærni eftir meðferð.

^(c) Nefnarinn stendur fyrir fjölda þátttakenda sem upphaflega náði áfanga hreyfifærni og tapaði þeim áfanga fyrir upphaf meðferðar.

^(d) Nefnarinn stendur fyrir fjölda þátttakenda sem tapaði áfanga hreyfifærni fyrir upphaf meðferðar og endurheimti hann ekki fyrir meðferð eða tapaði áfanga þroskahreyfivirkni eftir meðferð.

Öndunar- og næringaraðstoð

Hjá meðferðarþýðinu í MT-1621-101 + TK0102 sem var ≤ 12 ára við upphaf einkenna TK2d, var hafin öndunaraðstoð fyrir upphaf meðferðar hjá 18/39 (46%) þátttakendum og enginn þátttakandi hætti að fá öndunaraðstoð. Eftir að meðferð hófst var hafin öndunaraðstoð hjá 5/21 (24%) þátttakendum en 5/23 (22%) hættu að fá öndunaraðstoð.

Með tilliti til næringaraðstoðar áður en meðferð var hafin voru 12/39 (31%) þátttakendur með næringarslöngu. Eftir að meðferð var hafin var næringaraðstoð hafin hjá 4/28 (14%) þátttakendum, tveir þessara þátttakenda hættu að fá næringaraðstoð eftir að meðferð var hafin.

Undantekningartilvik

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf doxecitíns og doxribtimíns hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hjá þátttakendum með miðlungi og verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá börnum og fullorðnum þátttakendum með TK2d. Lyfjahvörf doxecitíns og doxribtimíns einkenndust af miðlungi til mikinn breytileika á milli einstaklinga og hjá hverjum einstaklingi fyrir sig.

Frásög

Nýting doxecitíns og doxribtimíns eftir inntöku hjá mönnum er ekki þekkt, en gert er ráð fyrir að hún sé lítil ($< 10\%$). Eftir inntöku doxecitíns og doxribtimíns næst meðalhámarksþéttni (C_{max}) fyrir dC og dT innan u.þ.b. 1,5 klukkustunda (T_{max}) á fastandi maga. Altæk útsetning (C_{max} og AUC_{0-t} aðlagð fyrir

upphafsgildi) í kjölfar hækkandi stakra skammta af doxecitíni og doxribtimíni til inntöku (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg og 266,6 mg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eykst minna en skammtaháð fyrir dC (margfeldismeðaltal [%geoCV] AUC_{0-t} í gildin 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] og 30,79 [76,5] ng*klst./ml, talið upp í sömu röð) og meira en skammtaháð fyrir dT (margfeldismeðaltal [%geoCV] AUC_{0-t} í gildin 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] og 91,15 [94,1] ng*klst./ml, talið upp í sömu röð).

Gjöf 266,6 mg/kg doxecitíns og doxribtimíns ásamt fituríkri og heitaeningaríkri máltíð hækkaði C_{max} og AUC_{0-t} aðlagð fyrir upphafsgildi um 79% og 137%, talið upp í sömu röð, fyrir dC í plasma, og um 27% og 74%, talið upp í sömu röð, fyrir dT í plasma samanborið við á fastandi maga, sem staðfestir veruleg áhrif matar. Fiturík og heitaeningarík máltíð hafði tilhneigingu til að lengja T_{max} fyrir dC og dT í að miðgildi 2,02 klst. fyrir dC og 4,00 klst. fyrir dT, talið upp í sömu röð. KYGEVVI á að taka með mat til að tryggja meira aðgengi doxecitíns og doxribtimíns og til að lágmarka breytileika lyfjahvarfa vegna ósamkvæmrar skömmtunar fastandi og eftir máltíð.

Dreifing

Próteinbinding doxecitíns og doxribtimíns í plasma er tiltölulega lítil (minna en 10% binding).

Umbrot

Deoxýcýtidín og dT umbrotna fyrst og fremst (sundrun) fyrir tilstilli cýtidín deamínasa og týmidín fosfórylasa, talið upp í sömu röð, í niturbasa og 2-deoxý- α -D-ribose 1-fosfat móðurefni. Milliefni sundrunar deoxýcýtidíns eru deoxýúridín, úrasíl og díhýdróúrasíl og lokaefnin β -alanín, ammoníak og CO₂. Týmín, pírimidín niturbasi deoxýtýmidíns, sundrast síðan í díhýdrótýmín og að lokum í γ -amínó-ísósámjörσύru og CO₂. Doxecitín og doxribtimín eru ekki hvarfefni þekkra CYP ensíma.

Brotthvarf

Massajafnvægi dC og dT í kjölfar inntöku doxecitíns og doxribtimíns hefur ekki verið staðfest. Umbrot í lifur og utan lifrar er talið vera helsta leið útskilnaðar dC og dT við plasmabéttni sem skiptir máli fyrir fyrirhugað skammtabil doxecitíns og doxribtimíns.

Útskilnaður óbreytt dC og dT í þvagi er afar lítil (< 1% af skammti) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum í kjölfar inntöku eins skammts af doxecitíni og doxribtimíni. Hins vegar, með tilliti til þess að gert er ráð fyrir lágu aðgengi eftir inntöku, gæti brotthvarf um nýru verið meira. Brotthvarf óbreytt dC og dT um nýru er líklega minniháttar brotthvarfsleið á fyrirhuguðu skammtabili.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru aldur (á bilinu: 0,8 til 81 ár), kyn og kynþáttur ekki mikilvægar skýribreytur breytileika fyrir lyfjahvörf doxecitíns og doxribtimíns; aldur var mikilvæg skýribreyta áætlaðra upphafsgilda fyrir plasmabéttni dT. Engin skammtaáðlögun vegna aldurs, kyns eða kynþáttar er ráðlögð.

Skert nýrnastarfsemi

Í sérstakri klínískri rannsókn var skert nýrnastarfsemi tengd umtalsvert aukinni altækri útsetningu (C_{max}, AUC_{0-t}) fyrir dC og dT í kjölfar eins 266,6 mg/kg skammts af doxecitíni og doxribtimíni (133,3 mg/kg doxecitín og 133,3 mg/kg doxribtimíns) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem voru ekki með TK2d með miðlungi skerta (eGFR á bilinu ≥ 30 til ≤ 59 ml/mín./1,73 m²) eða verulega skerta (eGFR á bilinu ≥ 15 til ≤ 29 ml/mín./1,73 m²) nýrnastarfsemi samanborið við samsvarandi heilbrigða sjálfboðaliða með eðlilega nýrnastarfsemi. Altæk útsetning fyrir dC og dT einkenndist af miklum breytileika á milli einstaklinga. AUC_{0-t} (margfeldismeðaltal) dC í plasma aðlagð fyrir upphafsgildi var 122% (56,4 á móti 25,4 ng*klst./ml) og 66% (52,8 á móti 31,8 ng*klst./ml) hærra hjá þátttakendum með miðlungi og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð, samanborið við samsvarandi samanburðarhópa heilbrigðra þátttakenda í rannsókninni. AUC_{0-t} (margfeldismeðaltal) dT í plasma aðlagð fyrir upphafsgildi var 447% (23,7 á móti 4,34 ng*klst./ml) og 148% (31,5 á móti

12,7 ng*klst./ml) hærra hjá þátttakendum með miðlungi og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð, samanborið við samsvarandi heilbrigða þátttakendur. Útskilnaður óbreytts dC og dT í þvagi var lítill (< 1% af skammti) hjá öllum hópum. Hins vegar er búist við að aðgengi eftir inntöku sé lágt og því getur verið að áhrif nýrnastarfseminnar séu vanmetin byggt á upplýsingum um útskilnað í þvagi eingöngu.

Skert lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn hefur farið fram til að meta lyfjahvörf doxecitíns og doxribtimíns við skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Þátttakendum á barnsaldri með TK2d í klínísku áætluninni var gefið doxecitín og doxribtimín með sömu skammtaáætlun (byggt á líkamsþyngd) og fullorðnum. Kerfisbundinn munur á útsetningu fyrir dC og dT var ekki sjáanlegur á milli barna og fullorðinna þátttakenda að teknu tilliti til breytileika milli einstaklinga og takmarkaðs fjölda þátttakenda. Ekki er hægt að útiloka áhrif þroskaferla á efnaskiptaboðleiðir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska og eiturverkun á ungvíði.

Aukin tíðni ósæðarþenslu, þröngs lungnarýmis, vansköpunar bringubeinslíðurs, ófullkominnar beinmyndunar í bringubreinslíðri og ófullkominnar beinmyndunar í hálsi sást hjá kanínuungum. Hins vegar sást þessi vansköpun og breytileiki í beinagrind við útsetningar sem voru mikið hærri en við útsetningu eftir hámarksskammt hjá mönnum og komu eingöngu fram hjá fósturum mæðra með eiturverkun. Ennfremur var engin eiturverkun á fóstur og fósturvísu hjá rottum. Því eru þessi áhrif talin hafa litla þýðingu við klínísku notkun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, vökva, duft eða mat, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Eftir blöndun

Geymið við lægri hita en 25° C. Má geyma í kæli (2° C – 8° C). Má ekki frjósa. Ef lyfið er ekki notað innan 16 klukkustunda skal farga mixtúrunni.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lagskiptur álpynnu skammtapoki úr PET/áli/lágbéttni pólýetýleni.

Pakkning með 30 skammtapokum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun

- Blanda skal doxecítín og doxribtimín mixtúruna við stofuhita.
- Nota skal blöndunarglasið og bikarinn („skömmtunarbúnaðinn“) sem fylgir lyfjagjafarbúnaðinum.
- Leysið upp ávísaðan fjölda skammtapoka með dufti í vatni við stofuhita.
 - Hver skammtapoki inniheldur 2 g af doxecítíni og 2 g af doxribtimíni.
 - Notið 40 ml af vatni fyrir hvern skammtapoka.
- Búið til eins dags birgðir af mixtúru á hverjum morgni eða ef heildarrúmmál á dag er meira en 640 ml hjá sjúklingum sem vega > 85,0 kg skal undirbúa lausnina sérstaklega fyrir hvern skammt.
 - Hellið ávísuðu magni af vatni í blöndunarglasið. Bætið síðan duftinu úr skammtapokunum við.
 - Lokið blöndunarglasinu með skömmtunarbikarnum og snúið á hvolf að minnsta kosti 20 sinnum til að blanda saman.
- Eftir að mixtúran hefur verið blönduð á að taka hana inn innan 16 klukkustunda.
- Fyrir hverja lyfjagjöf skal snúa blöndunarglasinu hægt á hvolf að minnsta kosti þrisvar sinnum.
- Farga skal lyfjaleifum eftir að búið er að taka þriðja skammt dagsins.

Næringarslöngur

Blönduð KYGEVVI mixtúra er samrýmanleg flestum algengum næringarslöngum (pólýúretan, pólývínýlklórið, silíkon) frá stærð 4 F og upp úr, að hámarki 125 cm á lengd. Til þess að skola slönguna er nóg að skola einu sinni með vatnsmagni sem jafngildir því sem er notað við hleðslu slöngunnar. Fylgið leiðbeiningum með næringarslöngunni til að gefa lyfið.

Blönduð lausn er ópallýsandi og litlaus og getur verið með leifar af dufti í botninum eða á yfirborðinu.

Sjá leiðbeiningar um notkun í lok fylgiseðilsins.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2013/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

DD/MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ
ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafli 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun í síðasta lagi {tímaáætlun sem samþykkt er af CHMP}.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): TK0109: til að lýsa öryggi og klínískum niðurstöðum meðferðar með doxecitíni og doxribtimíni hjá sjúklingum með týmidínkínasa 2 skort (TK2d) þegar einkenni koma fram við eða fyrir 12 ára aldur.	Árlega (skal endurmeta á hverju ári)
Til þess að tryggja viðunandi eftirlit með öryggi og verkun Kygevví hjá sjúklingum með týmidínkínasa 2 skort (TK2d), skal markaðsleyfishafi árlega leggja fram uppfærslu á nýjum upplýsingum varðandi öryggi og verkun Kygevví.	Árlega (skal endurmeta á hverju ári)

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

KYGEVVI 2 g/2 g mixtúruduft, lausn
doxecitín/doxribtimín

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 2 g af doxecitíni og 2 g af doxribtimíni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, lausn
30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

Þrýstið inn og lyftið til þess að opna.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Blönduð mixtúra: Notist innan 16 klst.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 25° C. Má geyma í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2013/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

kygeggi 2 g/2 g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

KYGEVVI 2 g/2 g mixtúruft, lausn
doxycitín/doxribtimín
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

KYGEVVI 2 g/2 g mixtúruduft, lausn doxecítín/doxribtimín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um KYGEVVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KYGEVVI
3. Hvernig nota á KYGEVVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KYGEVVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KYGEVVI og við hverju það er notað

KYGEVVI inniheldur virku innihaldsefnið doxecítín og doxribtimín. KYGEVVI er þekkt sem núkleósíðameðferð.

KYGEVVI er notað hjá börnum og fullorðnum þar sem sjúkdómseinkenni hófust við 12 ára aldur eða fyrr, til meðferðar við týmidínkínasa 2 skorti (TK2d), sem er mjög sjaldgæft heilkenni skerðingar eða brottfalls hvatbera DNA.

Hvatberar eru frumuhlutar sem framleiða orku frumunnar og bera eigið erfðaeftni, hvatbera DNA. TK2d verður af völdum stökkbreytinga (breytinga) í geni sem kallast TK2 sem gefur skipanir um framleiðslu próteins sem nefnist týmidínkínasi 2. Þetta prótein hjálpar við eðlilega starfsemi hvatbera. Stökkbreytingar í TK2 geni valda framleiðslu gallaðs próteins. Þetta veldur því að hvatberar geta ekki lengur búið til nægilega mörg afrit af eigin DNA, sem veldur stigmögnuðu tapi á orku hjá sjúklingum með TK2d. TK2d hefur aðallega áhrif á vöðva, sem veldur máttleysi, einkum í vöðvum sem eru nauðsynlegir fyrir hreyfingu, öndun og kyngingu.

2. Áður en byrjað er að nota KYGEVVI

Ekki má nota KYGEVVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en KYGEVVI er notað:

- Ef þú ert með eða hefur verið með lifrarvandamál vegna þess að hækkun á lifrarprófum getur komið fram meðan á KYGEVVI meðferð stendur. Læknirinn mun athuga lifrina bæði fyrir meðferð með KYGEVVI og meðan á henni stendur.
- Ef þú ert með niðurgang, vegna þess að læknirinn gæti þurft að stilla skammtinn.

Notkun annarra lyfja samhliða KYGEVVI

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf sem geta drepið frumur, eins og krabbameinsfrumur, og veirulyf (t.d. cedazúridín, cisplatín, tipiracíl, brivudín, stavudín, ribavarín, fludarabín)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Áhrif KYGEVVI á meðgöngu eru ekki þekkt og því má ekki taka lyfið á meðgöngu eða við grun um þungun nema að lækinn hafi ráðlagt það sérstaklega.

Ef þú hefur í hyggju að hafa barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar þetta lyf. Það er vegna þess að það er ekki þekkt hvort lyfið berist í brjóstamjólki þótt ekki sé búist við neinum áhrifum á barnið.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á getu til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á KYGEVVI

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Læknir sem hefur reynslu af meðferð hvatberasjúkdóma verður að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skömmun KYGEVVI

- Skammtur KYGEVVI fer eftir líkamspýngd þinni. Læknirinn segir þér hversu marga skammtapoka og magn vatns eigi að nota til að útbúa daglegar birgðir.
- Ráðlagður daglegur upphafsskammtur er 130 mg af doxecitíni og 130 mg af doxribtimíni fyrir hvert kg líkamspýngdar á dag.
- Læknirinn getur aðlagð skammtinn eftir því hversu vel þú þolir hann.
- Læknirinn getur breytt fjölda skammtapoka til að ná ráðlögðum skammti miðað við breytingar á líkamspýngd þinni.
- Lyfið á alltaf að taka með mat.

Blöndun KYGEVVI

- Notið ráðlagðan skömmunarbúnað (blöndunarglas og bikar) til að útbúa blandaða mixtúru.
- KYGEVVI má aðeins blanda með vatni við stofuhita (á bilinu 15 °C til 25 °C).
- Ekki má blanda KYGEVVI dufti saman við önnur lyf, vökva, duft eða mat.
- Lesið vandlega og fylgið meðfylgjandi „Leiðbeiningum um notkun“ um hvernig á að blanda og nota KYGEVVI.

Notkun KYGEVVI

- Um munn (til inntöku) þrisvar á dag í jöfnum skömmum, með um það bil 6 klukkustunda millibili ±2 klukkustundir.
- KYGEVVI á að taka með mat.
- Ef skammtur gleymist eða ef ekki er víst að þú hafir tekið allt lyfið má ekki taka annan skammt. Bíða skal fram að næsta áætlaða skammti.

- Ef þarf má gefa lyfið með næringarslöngu ásamt eða eftir næringargjöf (sjá kaflann „Notkun næringarslöngu“).

Notkun næringarslöngu

- KYGEVVI mixtúra er samrýmanleg flestum algengum næringarslöngum (pólýúretan, pólývinýlklóríð, silíkon) frá stærð 4 F og upp úr, að hámarki 125 cm á lengd.
- Gætið þess að KYGEVVI sé gefið ásamt eða eftir næringargjöf.
- Ef KYGEVVI er notað eða gefið með næringarslöngu skal gæta þess að fylgja leiðbeiningum framleiðandans. Nánari upplýsingar er hægt að fá hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þig grunar að þú hafir fyrir slysi tekið stærri skammt af KYGEVVI en þér hefur verið ávísað skaltu leita ráða hjá læknum eins fljótt og hægt.

Ef gleymist að taka KYGEVVI

Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef minna en 2 klukkustundir eru í næsta áætlaða skammt á að sleppa skammtinum sem gleymst hefur og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt eða taka aukaskammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota KYGEVVI

Ef gert er hlé á notkun lyfsins eða henni hætt geta einkennin komið aftur fram. Talaðu við lækinn áður en hætt er að nota KYGEVVI. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlegar aukaverkanir og áhættu. Einnig getur verið að læknirinn vilji hafa náð eftirlit með þér.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur
- Uppköst
- Kviðverkur

Tilkynninga aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á KYGEVVI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á skammtapokanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blönduð lausn

Eftir blöndun skal nota mixtúruna innan 16 klukkustunda.

Geymið við lægri hita en 25° C. Má geyma í kæli (2° C til 8° C). Má ekki frjósa.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KYGEVVI inniheldur

- Virku innihaldsefni eru doxecitín og doxribtimín. Einn skammtapoki inniheldur 2 g af doxecitíni og 2 g af doxribtimíni.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumsterat (E470b).

Lýsing á útliti KYGEVVI og pakkningastærðir

KYGEVVI er hvítt eða beinhvítt mixtúrduft sem er í skammtapoka. Hver askja inniheldur 30 skammtapoka.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Leiðbeiningar um notkun

Efnisyfirlit

- **Leiðbeiningar um notkun**
 - Mikilvægar upplýsingar
- **Áður en hafist er handa**
 - Búnaður til að blanda og taka eða gefa KYGEVVI
- **Mikilvægar upplýsingar**
 - Áður en byrjað er að útbúa og taka eða gefa KYGEVVI
- **Blöndun eins dags birgða af KYGEVVI**
 - Hafið allt til reiðu
 - Mælið vatn og bætið skammtapokum með dufti út í
 - Blandið saman og skoðið lyfið
- **Aðferðir við skömmun**
 - Hvernig mæla á hvern skammt
- **Skammtar sem eru jafnt og eða stærri en 50 ml**
 - Mælið og takið eða gefið hvern skammt
- **Skammtar minni en 50 ml**
 - Mælið og takið eða gefið hvern skammt
- **Á milli skammta**
 - Hreinsið eftir fyrsta og annan skammtinn
- **Hreinsun í lok dags**
 - Hellið og hreinsið eftir þriðja skammtinn
- **Viðhald skömmunarbikarsins**
 - Skipt um þéttihring ef hann týnist eða skemmist
- **Upplýsingar um tengiliði**
 - Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing

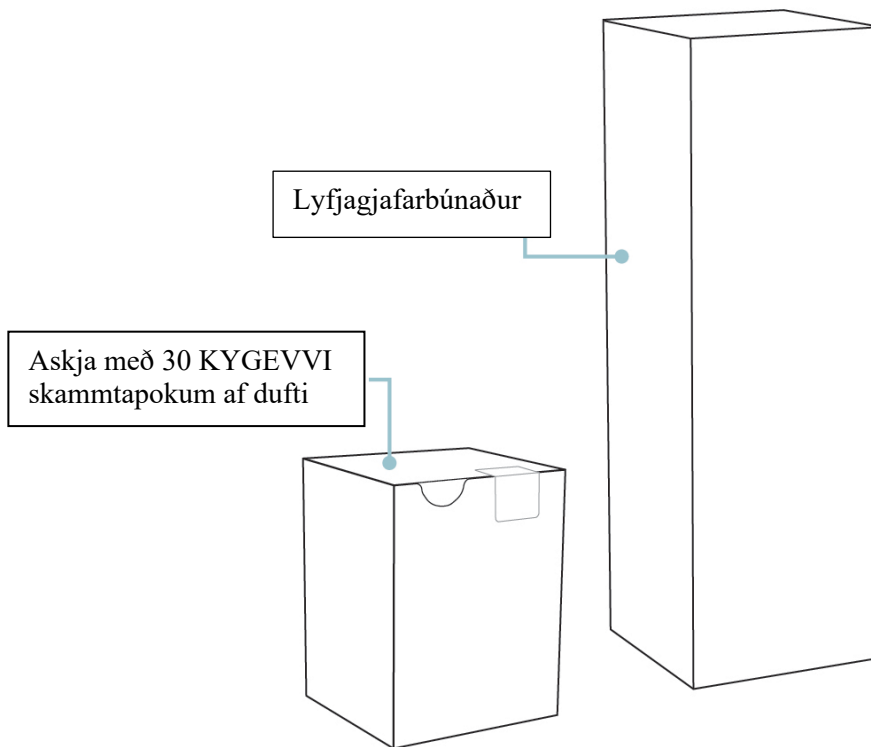
Leiðbeiningar um notkun

Mikilvægar upplýsingar

Í þessum leiðbeiningum um notkun eru upplýsingar um hvernig á að útbúa og taka „eða gefa“ eins dags birgðir af KYGEVVI.

Lesið leiðbeiningarnar um notkun áður en KYGEVVI er tekið eða gefið og í hvert sinn sem tekið er á móti áfyllingu. Þar gætu verið nýjar upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í stað þess að tala við þinn meðferðaraðila um sjúkdóminn eða meðferðina.

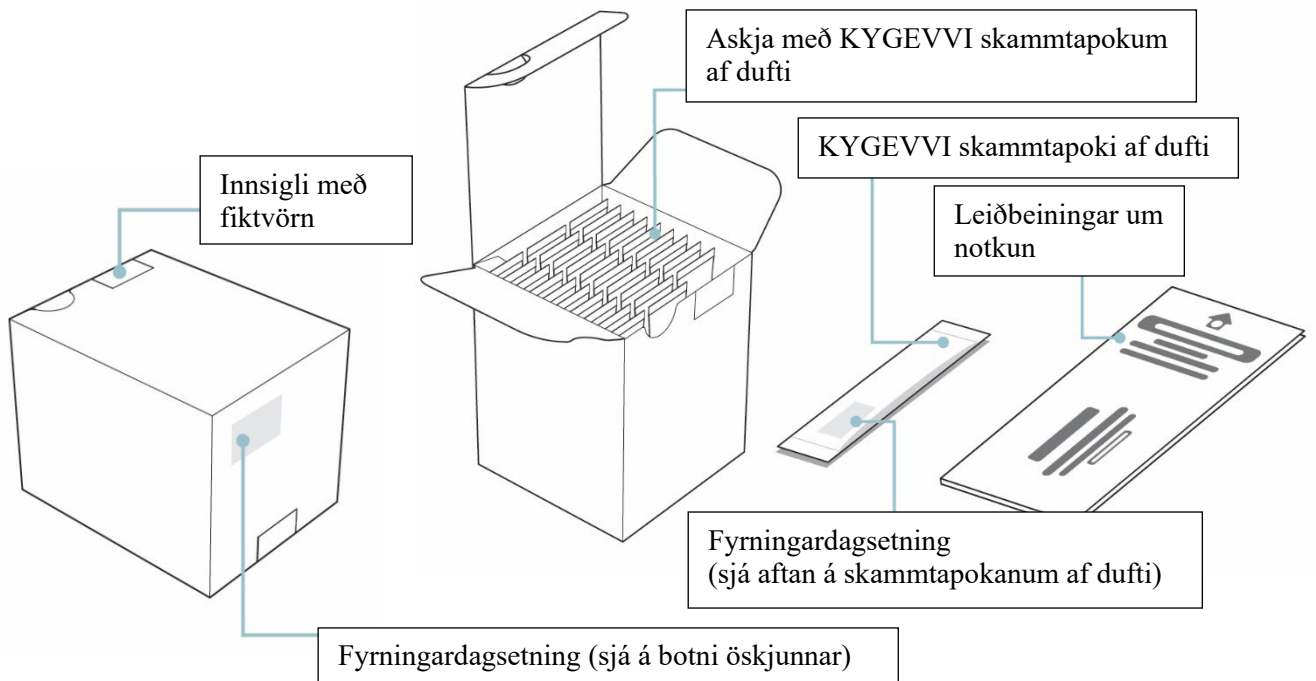
Þegar þú færð ávísað KYGEVVI í fyrsta sinn færðu afhenta(r) öskju(r) með 30 KYGEVVI skammtapokum af dufti og lyfjagjafarbúnaði (sjá mynd A).



Mynd A

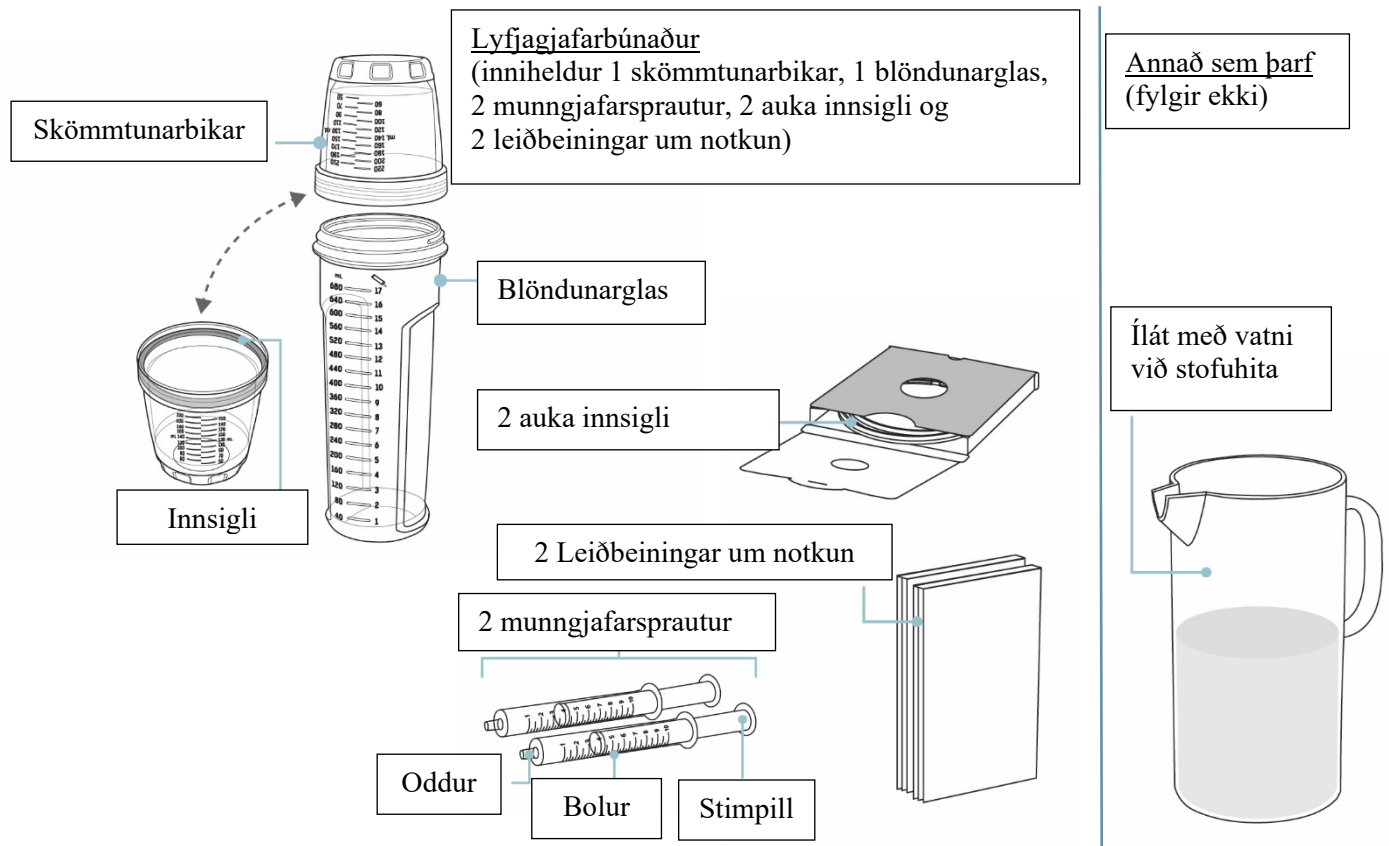
Áður en hafist er handa

Búnaður til að útbúa og taka eða gefa KYGEVVI
Askja með 30 KYGEVVI skammtapokum af dufti



Áður en hafist er handa

Búnaður til að útbúa og taka eða gefa KYGEVVI

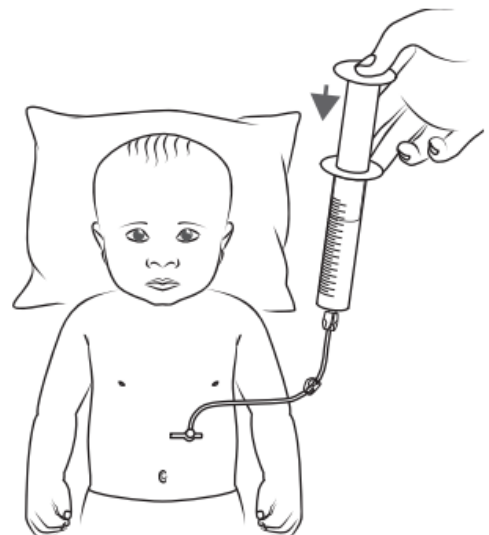


Mikilvægar upplýsingar

Áður en byrjað er að útbúa og taka eða gefa KYGEVVI

- Þú þarft að útbúa **eins dags birgðir** af KYGEVVI mixtúru sem á að taka í **3 jöfnum skömmtum** yfir daginn (með u.þ.b. **6 klukkustunda** millibili).
- Ef þú eða sjúklingurinn sem þú annast vegur meira en 85,0 kg, gæti læknirinn sagt þér að þú þurfir að útbúa skammtana þrjá hvern í sínu lagi. Þá er mikilvægt að ræða við lækninn nákvæmlega um skrefin fyrir undirbúninginn.
- Eingöngu fullorðnir skulu blanda og gefa KYGEVVI.
- Notið aðeins skömmtunarbikar, blöndunarglasið og munngjafarsprauturnar sem fylgja með lyfjagjafarbúnaðinum.
- Tvær munngjafarsprautur fylgja lyfjagjafarbúnaðinum. Geymið aðra munngjafarsprautuna til vara.
- Skolið og þurrkið blöndunarglasið og skömmtunarbikarinn fyrir fyrstu notkun. **Ekki** nota skömmtunarbikarinn, blöndunarglasið eða munngjafarsprautuna ef þau virðast óhrein eða skemmd.
- Hvern lyfjagjafarbúnað má nota í 6 mánuði. Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann er þörf er á nýjum búnaði.
- Hafið samband við heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing til að fá nýjan búnað ef blöndunarglasið, skömmtunarbikarinn eða munngjafarsprautan eru skemmd eða ef merkingar vantar eða þær eru ekki læsilegar.
- **Ekki** nota skammtapokana með duftinu ef innsiglið á öskjunni er rofið.
- Eingöngu skal blanda KYGEVVI dufti saman við vatn við stofuhita. **Ekki** blanda KYGEVVI dufti saman við kalt eða heitt vatn, mjólkurduft eða aðra vökva eða mat. Það geta verið leifar af KYGEVVI mixtúru þegar búið er að taka alla þrjá skammtana. Farga skal því sem eftir er af KYGEVVI mixtúru í lok hvers dags.
- Ef duft hellist úr skammtapokanum fyrir notkun má **ekki** nota skammtapokann. Fleygið honum og notið nýjan KYGEVVI skammtapoka með dufti.

KYGEVVI mixtúra er samrýmanleg flestum næringarslögum. Fylgið skrefunum í þessum leiðbeiningum til að útbúa eins dags birgðir af KYGEVVI og fylgið síðan leiðbeiningunum fyrir næringarslöguna til að gefa KYGEVVI með næringarslöngu.



Undirbúningur eins dags birgða af KYGEVVI

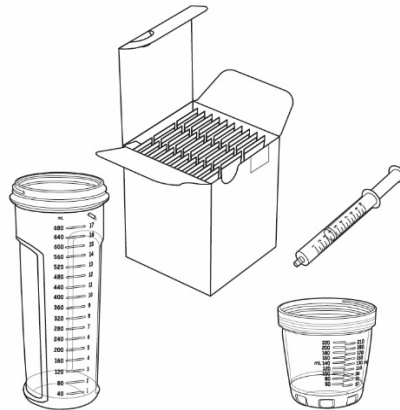
Hafið allt til reiðu

Skref 1

- Þvoið hendur vandlega með sápu og vatni.
- Setjið blöndunarglasið, skömmtunarbikarinn og munngjafarsprautuna (ef hún er nauðsynleg til að mæla hvern skammt) á hreinan, vel upplýstan og sléttan flöt. Ef skömmtunarbikarinn er áfastur blöndunarglasinu skal skrúfa hann af blöndunarglasinu og leggja hann niður (sjá mynd B).
- Þegar KYGEVVI askjan er opnuð í fyrsta sinn skal rjúfa innsiglið.
- Takið ávísaðan fjölda KYGEVVI skammtapoka af dufti sem þarf fyrir eins dags birgðir af KYGEVVI úr öskjunni. Eins dags birgðum af KYGEVVI verður skipt í þrjá skammta.
- Ekki** opna KYGEVVI skammtapoka af dufti fyrr en í skrefi 2.

Athugið: Blöndunarglasið er með merkingar framan á glasinu í 40 ml skrefum, hvert skref jafngildir einum skammtapoka lyfsins.

Skömmtunarbikarinn er með merkingar að framan og aftan í 10 ml skrefum og í 5 ml skrefum.



Mynd B

Blöndun eins dags birgða af KYGEVVI

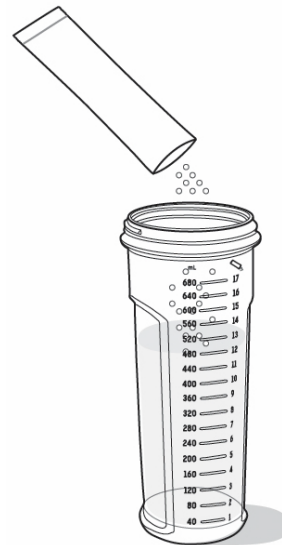
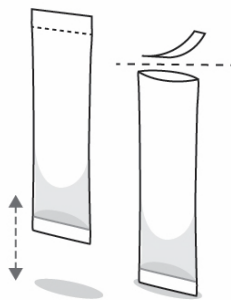
Mælið vatn og bætið skammtapokum með dufti út í

Skref 2

- Á sléttum fleti er ávísuðu magni af vatni við stofuhita hellt í blöndunarglasið (sjá **mynd C**).
 - Ekki** hella vatninu í skömmtarbikarinn.
 - Mikilvægt: Ekki** bæta við skammtapokum með dufti í blöndunarglasið á undan þessu skrefi.
- Athugið að blöndunarglasið sé fyllt með vatni að merkingunni sem samsvarar því magni sem lækningurinn hefur ávísað. Merkingin á einnig að samsvara fjölda skammtapoka sem þarf fyrir eins dags birgðir (sjá **mynd C**).
- Athugið að fjöldi KYGEVVI skammtapoka af dufti hafi verið rétt talinn fyrir eins dags birgðir, eins og kemur fram í lyfjaávisuninni.
- Sláið skammtapokann af dufti létt á hart yfirborð til að duftið setjist neðst í skammtapokanum fjarri punktalínunni (sjá **mynd D**).
- Brjótið uppá og rífið eða klippið varlega meðfram punktalínunni (sjá **mynd E**). Ef duft hellist niður má **ekki** nota það. Fleygið skammtapokanum af dufti og notið nýjan skammtapoka.
- Tæmið allt innihald skammtapokans af dufti í blöndunarglasið með vatni. Gætið þess að missa ekki skammtapokann af dufti í blöndunarglasið (sjá **mynd F**).
- Hellið eingöngu einum skammtapoka af dufti í einu í blöndunarglasið. Endurtakið **skrefin 2d** til **2f** fyrir hvern skammtapoka af dufti þar til búið er að hella ávísuðum fjölda skammtapoka af dufti fyrir eins dags birgðir.



Athugið vatnsmagnið í blöndunarglasinu



Mynd C

Mynd D

Mynd E

Mynd F

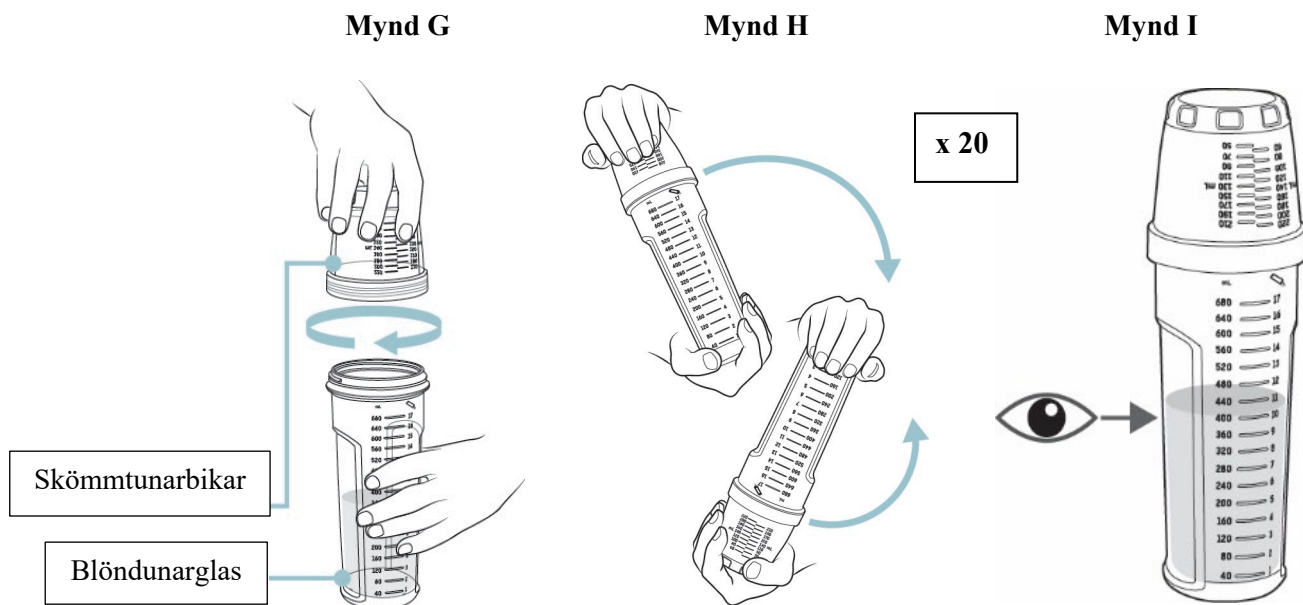
Blöndun eins dags birgða af KYGEVVI

Blandið saman og skoðið lyfið

Skref 3

- Skrúfið skömmtnarbikarinn fast á blöndunarglasið (sjá mynd G).
- Setjið aðra höndina á enda blöndunarglassins og hina á enda skömmtnarbikarsins. Snúið glasinu hægt á hvolf og til baka. **Endurtakið að minnsta kosti 20 sinnum** (sjá mynd H).
- Athugið lausnina. Ef kekkir eru sjáanlegir skal halda áfram að snúa á hvolf þar til þeir hverfa (sjá mynd I).
- Lausnin verður skýjuð og með leifar af dufti í botninum eða efst, það er eðlilegt.

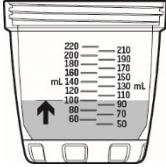

Nú er búið að undirbúa eins dags birgðir af KYGEVVI mixtúru fyrir **3 skammta** eða staka skammtinn ef læknirinn hefur sagt þér að undirbúa hvern skammt sérstaklega. Taka skal KYGEVVI mixtúru með millimáli eða máltíð.



Aðferðir við skömmtnun

Hvernig mæla á hvern skammt

Það eru tvær mismunandi aðferðir til að taka eða gefa KYGEVVI mixtúru allt eftir því hver skammturinn er. Notið töfluna hér fyrir neðan til að sjá skrefin sem á að fylgja:

Skammtar sem eru 50 ml eða stærri	Skammtar sem eru minni en 50 ml (skömmtnunarbikar eingöngu notaður við undirbúning skammts)
<p data-bbox="309 495 480 524">Dæmi 100 ml</p>  <p data-bbox="304 797 485 828">Fylgið skrefi 4</p>	<p data-bbox="772 495 927 524">Dæmi 14 ml</p>  <p data-bbox="759 797 940 828">Fylgið skrefi 5</p>

Skammtar sem eru 50 ml eða stærri

Mælið og takið eða gefið hvern skammt

Nota verður skömmtunarbikarinn til að mæla og taka eða gefa hvern skammt.

Skref 4. Skammtar sem eru 50 ml eða stærri

- Athugið og gætið þess að skömmtunarbikarinn sé vel fastur á blöndunarglasinu og blandið saman mixtúru sem búið er að útbúa með því að snúa blöndunarglasinu á hvolf og til baka að minnsta kosti þrisvar sinnum.
- Skrúfið skömmtunarbikarinn af blöndunarglasinu og setjið á sléttan flöt.
- Hellið KYGEVVI mixtúru úr blöndunarglasinu í skömmtunarbikarinn upp að merkingunni á skömmtunarbikarnum sem samsvarar hverjum ávísuðum skammti (sjá **mynd J**). **Athugið:** Skammturinn þinn getur verið annar en skammturinn sem er sýndur á mynd J.
- Drekið eða gefið alla mixtúruna í skömmtunarbikarnum (sjá **mynd K**).
- Þegar tíminn er kominn fyrir **annan eða þriðja skammtinn** skal endurtaka **skref 4a til 4d** fyrir hvern skammt.
- Eftir **fyrsta eða annan skammt** skal fara í **skref 6** til að fá leiðbeiningar fyrir þrif á búnaðinum og geymslu KYGEVVI mixtúru. Eftir **þriðja skammtinn** skal fara í **skref 7** til að fá leiðbeiningar fyrir þrif á búnaðinum og förgun KYGEVVI mixtúru.



Mynd J



Mynd K

Skammtar minni en 50 ml

Mælið og takið eða gefið hvern skammt Skref 5 – Skammtar minni en 50 ml

Nota verður skömmtunarbikarinn og munngjafarsprautu til að mæla og taka eða gefa hvern skammt.

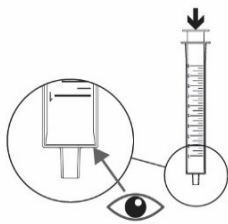
- Blandið saman mixtúru sem búið er að útbúa með því að snúa blöndunarglasinu á hvolf og til baka að minnsta kosti þrisvar sinnum.
- Skrúfið skömmtunarbikarinn af blöndunarglasinu og setjið á sléttan flöt.
- Hellið aðeins meira magni af mixtúru en þarf fyrir hvern ávísaðan skammt í skömmtunarbikarinn (sjá mynd L).
- Þrýstið stimpli munngjafarsprautunnar alla leið niður til að tryggja að ekkert loft sé í munngjafarsprautunni þegar skammturinn er mældur (sjá mynd M).

Ef mixtúran er gefin ungum börnum þurfa þau að sitja og þeim haldið stöðugum til að koma í veg fyrir að mixtúra fari niður í öndunarveg eða valdi því að þeim svelgist á.

- Setjið enda munngjafarsprautunnar í skömmtunarbikarinn með mixtúru. Fyllið munngjafarsprautuna með því að toga stimpilinn til baka þar til hann nær merkingunni sem samsvarar hverjum ávísuðum skammti (sjá mynd N). Endurtaka gæti þurft skref 5e allt eftir því hver skammturinn er.



Mynd L

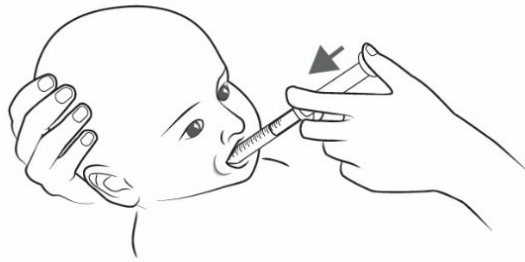


Mynd M



Mynd N

- f) Setjið enda munngjafarsprautunnar í munninn og beinið endanum að innanverðri kinn (sjá **mynd O**).
- g) Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður þar til munngjafarsprautan er tóm (sjá **mynd O**).



Mynd O

- h) Ef ávísaður skammtur er stærri en 10 ml skal endurtaka **skref 5d** til **5g** þar til búið er að gefa allan skammtinn.
- i) Hellið afganginum af mixtúrunni úr skömmtunarbikarnum í blöndunarglasið.
- j) Þegar tíminn er kominn fyrir **annan eða þriðja skammtinn** skal endurtaka **skref 5a** til **5i** fyrir hvern skammt.
- k) Eftir **fyrsta eða annan skammt** skal fara í **skref 6** til að fá leiðbeiningar fyrir þrif á búnaðinum og geymslu KYGEVVI. Eftir **þriðja skammtinn** skal fara í **skref 7** til að fá leiðbeiningar fyrir þrif á búnaðinum og förgun KYGEVVI.

Á milli skammta Hreinsið eftir fyrsta og annan skammt

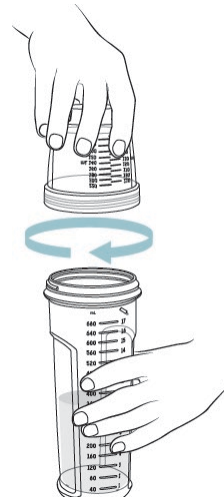
Skref 6.

Þegar búið er að gefa fyrsta eða annan skammt:

- Skolið skömmtunarbikarinn með köldu vatni eftir hverja notkun (sjá mynd P).
- Þurrkið skömmtunarbikarinn með hreinum, þurrum klút.
- Þegar skömmtunarbikarinn er þurr skal skrúfa hann vandlega á blöndunarglasið (sjá mynd Q) og geymið við stofuhita eða í kæli þar til kominn er tími fyrir næsta skammt.
 - Ef munngjafarsprauta var notuð skal hreinsa hana með köldu vatni:
 - Skolið munngjafarsprautuna með köldu vatni með því að fylla hana með vatni og þrýsta því aftur út (sjá mynd R). Takið svo stimpilinn úr sprautubolnum og skolið hann og bolinn (sjá mynd R) undir rennandi kranavatni þar til þeir eru hreinir.
 - Látið bol og stimpil munngjafarsprautunnar þorna. Þegar bolur og stimpill munngjafarsprautunnar eru þurrir skal setja stimpilinn aftur í bolinn.
 - Ekki þvo skömmtunarbikarinn eða munngjafarsprautuna í uppþvottavél.



Mynd P



Mynd Q



Mynd R

Hreinsun í lok dags

Hellið og hreinsið eftir þriðja skammt

Skref 7

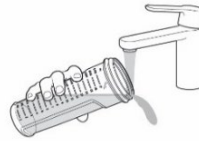
Þegar búið er að taka eða gefa þriðja skammtinn skal fleygja því sem eftir er af KYGEVVI mixtúru í vaskinn.

Ekki geyma KYGEVVI mixtúru fyrir annan dag.

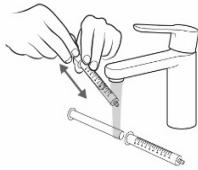
- Fjarlægðu þéttihringinn af skömmtunarbikarnum til að hreinsa hann vandlega (sjá **mynd S**).
- Hreinsið blöndunarglasið, skömmtunarbikarinn og þéttihringinn í höndunum með sápu og volgu vatni. Notið bursta til að fjarlægja leifar í blöndunarglasinu eða skömmtunarbikarnum (sjá **mynd T**).
- Þurrkið blöndunarglasið, skömmtunarbikarinn og þéttihringinn með hreinum klút. Setjið þurran þéttihringinn aftur í skömmtunarbikarinn þannig að **þunna hlið þéttihringsins** snúi inn í raufina.
- Ef munngjafarsprauta var notuð skal hreinsa hana með köldu vatni:
 - Skolið munngjafarsprautuna með köldu vatni með því að fylla hana með vatni og þrýsta því aftur út (sjá **mynd U**). Síðan skal taka stimpilinn úr bolnum og skola hann og bolinn undir rennandi kranavatni þar til þeir eru hreinir (sjá **mynd U**).
 - Látið bol og stimpil munngjafarsprautunnar þorna. Þegar bolur og stimpill munngjafarsprautunnar eru þurrir skal setja stimpilinn aftur í bolinn.
- **Ekki** þvo blöndunarglasið, skömmtunarbikarinn, þéttihringinn eða munngjafarsprautuna í uppþvottavél.
- Geymið allan búnað á hreinum, þurrum stað þar sem börn ná ekki til, til notkunar næsta dag.



Mynd S



Mynd T



Mynd U



Viðhald skömmtunarbikarsins

Skipt um þéttihring ef hann týnist eða skemmist

Skipt um þéttihring skömmtunarbikarsins

Ef þéttihringur skömmtunarbikarsins týnist eða ef vart verður við leka þegar blöndunarglasinu og skömmtunarbikarnum er lokað vandlega saman skal skipta um þéttihring með því að nota annan af tveimur auka þéttihringjum sem fylgja lyfjagjafarbúnaðinum. Fylgið þessum skrefum til að skipta um þéttihring:

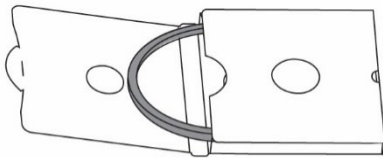
- Fjarlægjið þéttihringinn af skömmtunarbikarnum (sjá mynd V). Sleppið þessu skrefi ef þéttihringurinn er týndur.
- Þvoið raufina á skömmtunarbikarnum með volgu vatni (sjá mynd W).
- Takið nýjan þéttihring úr öskjunni með auka þéttihringjum (sjá mynd X).
- Setjið þéttihringinn í raufina á skömmtunarbikarnum þannig að þunna hlið þéttihringsins snúi inn í raufina (sjá mynd Y).



Mynd V



Mynd W



Mynd X



Mynd Y

Ef eitthvað í þessum leiðbeiningum um notkun er ekki ljóst skal leita upplýsinga hjá meðferðaraðilanum eða lyfjafraeðingi.

VIÐAUKI IV

**NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS
SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).