

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KYGEVVI 2 g/2 g milteliai geriamajam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 2 g doksecitino ir 2 g doksribtimino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui.  
Balti arba beveik balti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

KYGEVVI skirtas vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems genetiškai patvirtintu timidino kinazės 2 trūkumu (TK2d), kuriems simptomai pasireiškė sulaukus 12 metų arba anksčiau, gydyti.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

KYGEVVI skirtas naudoti su sveikatos priežiūros specialistų, patyrusių dirbant su mitochondrinėmis ligomis sergančiais pacientais, instrukcijomis ir priežiūra.

#### Dozavimas

KYGEVVI dozavimas priklauso nuo paciento svorio; pakartotinį svorio įvertinimą turėtų atlikti vaistinį preparatą paskyręs gydytojas.

KYGEVVI titruojamas ir dozuojamas pagal individualaus paciento toleravimo ribą. Didžiausia rekomenduojama palaikomoji dozė yra 400 mg/kg per parą doksecitino ir 400 mg/kg per parą doksribtimino.

KYGEVVI turėtų būti vartojamas kasdien 3 vienodomis dozėmis valgio metu.

#### **1 lentelė. KYGEVVI rekomenduojamas dozavimo grafikas<sup>1</sup>:**

Pradinė dozė	130 mg/kg per parą doksecitino ir 130 mg/kg per parą doksribtimino
14 diena, tarpinė dozė	260 mg/kg per parą doksecitino ir 260 mg/kg per parą doksribtimino
28 diena, palaikomoji dozė	400 mg/kg per parą doksecitino ir 400 mg/kg per parą doksribtimino

<sup>1</sup>Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia lėčiau titruoti (mažiausiai 4 savaites tarp kiekvieno dozės didinimo).

2, 3, 4 ir 5 lentelėse rodomi tinkami KYGEVVI miltelių paketėlių kiekiai ir reikiamas skiedimo tūris pagal kūno masę rekomenduojamoms dozėms.

### *Pavėlavus suvartoti arba praleidus dozę*

Praleidus dozę, ją būtina suvartoti kaip galima greičiau. Vis dėlto, jei per 2 valandų laikotarpį priklauso kita dozė, dozės vartoti nereikia. Pacientas turėtų suvartoti kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos ar papildomos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei dozė išspsjaunama ar yra neaišku, ar suvartotas visas vaistinis preparatas, kitos dozės vartoti nereikia. Palaukite kitos numatytos dozės.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems pacientams*

Specifiniai farmakokinetiniai vertinimai su senyvais pacientais neatlikti. Dozės koreguoti senyviems pacientams nerekomenduojama, remiantis ribotais duomenimis apie 65 metų ir vyresnius pacientus.

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Nėra doksecitino ir doksribtimino naudojimo patirties pacientams su TK2d ir sutrikusia inkstų funkcija. Pacientams, turintiems lengvą (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [eGFR]  $\geq 60$  ir  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inkstų funkcijos sutrikimą, koreguoti dozės nerekomenduojama. Specifinės dozės rekomendacijos negali būti atliekamos pacientams, turintiems vidutinio sunkumo (eGFR  $\geq 30$  ir  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) arba sunkų (eGFR  $\geq 15$  ir  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 5.2 skyrių).

Dėl galimo didelio poveikio pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių), reikia titruoti lėčiau (mažiausiai 4 savaites tarp kiekvieno dozės didinimo), kad būtų galima įvertinti dozės toleravimą ir sušvelninti galimas tokio didelio KYGEVVI poveikio pasekmes saugumui.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Nėra doksecitino ir doksribtimino naudojimo patirties pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi. Nerekomenduojama koreguoti dozės pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai (remiantis Nacionalinio vėžio instituto, sutrikusios organų funkcijos darbinės grupės (NCI-ODWG) kriterijais; angl. *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*) (žr. 4.4 skyrių). Nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima rekomenduoti koreguoti dozę pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai arba sunkiai.

### Vartojimo metodas

KYGEVVI skirtas vartoti per burną.

Paruoštą geriamąjį tirpalą reikia vartoti valgio metu 3 kartus per dieną vienodai padalytomis dozėmis, maždaug kas 6 val.  $\pm$  2 val.

**2 lentelė. Rekomenduojamos pradinės 130 mg/kg per parą doksecitino ir 130 mg/kg per parą doksribtimino geriamojo tirpalo dozės paruošimas ir dozavimas pagal kūno svorį**

Kūno svoris (kg)	Dienos geriamojo tirpalo paruošimas		Individualios dozės tūris (ml) (vartojama 3 kartus per dieną)
	Paketėlio (-ų) kiekis paruošimui <sup>b</sup>	Vandens kiekis (ml) <sup>a</sup>	
3,0-3,4	1	40	2,5
3,5-3,9			3
4,0-4,4			3,5
4,5-4,9			4
5,0-5,9			4,5
6,0-6,9			5,5
7,0-7,9			6
8,0-8,9			7
9,0-10,4			8
10,5-11,9			10
12,0-13,9			11
14,0-15,9			13
16,0-17,4	2	80	14
17,5-18,9			16
19,0-20,9			17
21,0-24,9			20
25,0-27,9			22
28,0-31,9			25
32,0-34,9	3	120	28
35,0-37,9			30
38,0-41,9			35
42,0-47,9			40
48,0-54,9	4	160	45
55,0-61,9			50
62,0-72,9			55 <sup>c</sup>
73,0-84,9	5	200	65
85,0-92,9	6	240	75
93,0-109,9	7	280	85
110,0-120,0	8	320	100

<sup>a</sup>Vandens kiekis vienos dienos geriamojo tirpalo kiekiui paruošti iš miltelių.

<sup>b</sup>Skaičius nurodo paketėlių, reikalingų vienos dienos geriamojo tirpalo kiekiui paruošti, kiekį.

<sup>c</sup>Kiekvienos individualios dozės kiekis, padaugintas iš trijų, gali neatitikti nurodyto bendro vandens kiekio dienai, tai nėra klaida. Galutinis paruošto geriamojo tirpalo kiekis padidėja po to, kai milteliai iš nurodyto paketėlių kiekio supilami į vandenį.

**3 lentelė. Rekomenduojamos 14 dienos tarpinės 260 mg/kg per parą doksecitino ir 260 mg/kg per parą doksribtimino geriamojo tirpalo dozės paruošimas ir dozavimas pagal kūno svorį**

Kūno svoris (kg)	Dienos geriamojo tirpalo paruošimas		Individualios dozės tūris (ml) (vartojama 3 kartus per dieną)
	Paketėlio (-ų) kiekis paruošimui <sup>b</sup>	Vandens kiekis (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>Vandens kiekis vienos dienos geriamojo tirpalo kiekiui paruošti iš miltelių.  
<sup>b</sup>Skaičius nurodo paketėlių, reikalingų vienos dienos geriamojo tirpalo kiekiui paruošti, kiekį.  
<sup>c</sup>Kiekvienos individualios dozės kiekis, padaugintas iš trijų, gali neatitikti nurodyto bendro vandens kiekio dienai, tai nėra klaida. Galutinis paruošto geriamojo tirpalo kiekis padidėja po to, kai milteliai iš nurodyto paketėlių kiekio supilami į vandenį.

**4 lentelė. Rekomenduojamos 28 dienos palaikomosios 400 mg/kg per parą doksecitino ir 400 mg/kg per parą doksribtimino geriamojo tirpalo dozės paruošimas ir dozavimas pagal kūno svorį**

Kūno svoris (kg)	Dienos geriamojo tirpalo paruošimas		Individualios dozės tūris (ml) (vartojama 3 kartus per dieną)
	Paketėlio (-ų) kiekis paruošimui <sup>b</sup>	Vandens kiekis (ml) <sup>a</sup>	
3,0-3,4	1	40	9
3,5-3,9			10
4,0-4,9			12

**4 lentelė. Rekomenduojamos 28 dienos palaikomosios 400 mg/kg per parą doksecitino ir 400 mg/kg per parą doksribtimino geriamojo tirpalo dozės paruošimas ir dozavimas pagal kūno svorį**

Kūno svoris (kg)	Dienos geriamojo tirpalo paruošimas		Individualios dozės tūris (ml) (vartojama 3 kartus per dieną)
	Paketėlio (-ų) kiekis paruošimui <sup>b</sup>	Vandens kiekis (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>Vandens kiekis vienos dienos geriamojo tirpalo kiekiui paruošti iš miltelių.  
<sup>b</sup>Skaičius nurodo paketėlių, reikalingų vienos dienos geriamojo tirpalo kiekiui paruošti, kiekį.  
<sup>c</sup>Kiekvienos individualios dozės kiekis, padaugintas iš trijų, gali neatitikti nurodyto bendro vandens kiekio dienai, tai nėra klaida. Galutinis paruošto geriamojo tirpalo kiekis padidėja po to, kai milteliai iš nurodyto paketėlių kiekio supilami į vandenį.

**PASTABA.** Yra labai mažai patirties su pacientais, sveriančiais > 85 kg. Jei pacientas sveria > 85,0 kg, bendras dienos kiekis viršys 640 ml, o geriamojo tirpalo **individuali dozė** turi būti **paruošta tris kartus per dieną**, o ne kartą per dieną.

Kai individuali dozė viršija 225 ml, ji turėtų būti padalyta į dvi atskiras dalis, kurias reikia suvartoti vieną po kitos iš karto. Norint tiksliai išmatuoti ir paskirti kiekvieną porciją, reikia naudoti skyrimo prietaiso rinkinio dozavimo taurelę.

**5 lentelė. Rekomenduojamos 28 dienos palaikomosios KYGEVVI geriamojo tirpalo dozės paruošimas ir dozavimas pacientams, sveriantiems > 85,0 kg**

Kūno svoris (kg)	Paketėlio (-ų) kiekis paruošimui <sup>b</sup>	Vandens kiekis (ml) <sup>a</sup>	Individualios dozės tūris (ml) (vartojama 3 kartus per dieną)
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>Vandens kiekis geriamojo tirpalo kiekiui paruošti iš miltelių.  
<sup>b</sup>Skaičius nurodo paketėlių, reikalingų geriamojo tirpalo kiekiui paruošti, kiekį.  
<sup>c</sup>Kiekvienos individualios dozės kiekis gali neatitikti nurodyto bendro vandens kiekio, tai nėra klaida. Galutinis paruošto geriamojo tirpalo kiekis padidėja po to, kai milteliai iš nurodyto paketėlių kiekio supilami į vandenį.

Jei pacientas negali nuryti, paskirtą KYGEVVI dozę galima duoti maitinimo vamzdeliu. Norėdami duoti vaistinių preparatų, vadovaukitės maitinimo vamzdelio instrukcijomis.

- Paruoškite geriamąjį tirpalą naudodami rekomenduojamą skyrimo prietaiso rinkinį.
- Ištirpinkite nurodytą kiekį miltelių paketėlių skaičių kambario temperatūros vandenyje.
  - Naudokite 40 ml vandens vienam paketėliui.
  - Nemašykite su kitais vaistiniais preparatais, skysčiais, milteliais ar maistu.
- Kasryt paruoškite vienos dienos geriamojo tirpalo kiekį, o pacientams, sveriantiems > 85,0 kg, didesnio už 640 ml bendro dienos kiekio geriamojo tirpalo kiekviena individuali dozė turėtų būti ruošiama atskirai.
  - Pirmiausia supilkite numatytą vandens kiekį į maišymo buteliuką. Tada supilkite miltelius iš paketėlių.
  - Uždarykite maišymo buteliuką su dozavimo taurele, tada apverskite aukštyn kojom ir vėl atverskite atgal bent 20 kartų, kad dozė susimaišytų.
  - Suvartojus tirpalą, maišymo buteliuką laikykite kambario temperatūroje arba šaldytuve.
- Prieš kiekvieną skyrimą, iš lėto apverskite maišymo buteliuką aukštyn kojomis ir atverskite atgal bent 3 kartus.

Suvartojus trečiąją dienos dozę, likutį reikia išmesti.

Išsamias vaistinio preparato paruošimo ir skyrimo instrukcijas žr. 6.6 skyriuje.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pastebėti tokie TK2d klinikiniai požymiai kaip kepenų fermentų suaktyvėjimas ir kepenų disfunkcija / nepakankamumas. Klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems TK2d ir gydomiems KYGEVVI, pasireiškė alanino aminotransferazės [ALT] ir (arba) aspartato aminotransferazės [AST] suaktyvėjimas. Transaminazės lygius reikia patikrinti prieš pradėdant gydymą, o kepenų funkcijos pokyčius stebėti reguliariai taikant gydymą su KYGEVVI ir pagal įprastą darbo su pacientais tvarką.

Viduriavimas yra su TK2d susijęs simptomas, taip pat žinomas nepageidaujamas KYGEVVI poveikis (žr. 4.8 skyrių). Viduriavimą galima valdyti pagal įprastą darbo su pacientais tvarką, įskaitant skiriant vaistinius preparatus nuo viduriavimo. Priklausomai nuo viduriavimo sunkumo, KYGEVVI dozę reikia arba sumažinti, arba laikinai neskirti, kol būklė pagerės arba sugrįš prie pradinio taško, o tada palaipsniui sugrąžinti (žr. 4.2 skyrių) toleruojamą dozės lygį.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Su suaugusiais pacientais arba vaikais neatlikta jokių *in vivo* sąveikos tyrimų. Tam tikri citotoksiniai ir antivirusiniai vaistiniai preparatai (pvz., cedazuridinas, cisplatina, tipiracilas, brivudinas, stavudinas, ribavarinas, fludarabinas) gali sąveikauti su doksecitinu ir doksribtiminu, veikdami fermentus, kurie metabolizuoja doksecitiną arba doksribtiminą, arba nukleozidų pernešėjus. Ši sąveika nepastebėta pacientams, sergantiems TK2d ir gydytiems doksecitinu ir doksribtiminu; jų klinikinė reikšmė nežinoma.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Nėra daug duomenų apie doksecitino ir doksribtimino vartojimą nėščioms moterims. Endogeninius pirimidino nukleozidus per placentą perneša placentos nukleozidų pernešėjai, kad padėtų patenkinti vaisiaus nukleozidų poreikius.

Tyrimai su gyvūnais neatskleidė tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukciniams toksiškumui (žr. 5.3 skyrių).

Planuojant pastoti arba nėštumo metu KYGEVVI naudoti galima, jei klinikinė nauda yra didesnė už riziką.

##### Žindymas

Nežinoma, ar doksecitinas ir doksribtiminas išskiriamas į moterų pieną, tačiau endogeninių pirimidino nukleozidų ir nukleotidų natūraliai yra moters piene. Vartojant terapines KYGEVVI dozes, žindomiems naujagimiams poveikio nesitikima. KYGEVVI gali būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Doksecitino ir doksribtimino poveikis žmonių vaisingumui nevertintas. Tyrimai su gyvūnais neatskleidė tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Doksecitinas ir doksribtiminas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas iš klinikinių tyrimų (MT-1621-101 ir TK0102) surinktais duomenimis, susijusiais su 50 pacientų, kurie vidutiniškai 78,2 mėnesių laikotarpiu (mažiausiai 4, daugiausiai 157) vartojo vidutinę palaikomąją dozę 387,2 mg/kg per parą doksecitino ir 387,2 mg/kg per parą doksribtimino (mažiausiai 170; daugiausiai 400).

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo viduriavimas (86 %), vėmimas (28 %), pilvo skausmas (įskaitant viršutinės pilvo dalies skausmą) (26 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal MedDRA organų sistemų klases bei pagal dažnį, naudojant toliau nurodytą susitarimą: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Mažas TK2d paplitimas ir nedidelė vaistinio preparato saugumo duomenų bazė neleidžia aptikti nepageidaujamų reakcijų, kurios būtų klasifikuojamos kaip retos arba labai retos.

## 6 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas (įskaitant viršutinės pilvo dalies skausmą)

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Virškinimo trakto sutrikimai, tokie kaip viduriavimas, vėmimas ir pilvo skausmas (įskaitant viršutinės pilvo dalies skausmą) yra nepageidaujamos gydymo doksecitinu ir doksribtiminu reakcijos, apie kurias pranešama labai dažnai. Bendroje saugumo populiacijoje 37 iš 50 dalyvių (74 %) pasireiškė viduriavimas anksti pradėjus gydymą (< 3 mėn.). Dauguma viduriavimo atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir praėjo savaime arba būklė pagerėjo laikinai sumažinus dozę. Iš 133 viduriavimo atvejų 12 % (16/133) reikėjo sumažinti dozę vidutiniškai 80 dienų laikotarpiu (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Nė vienas iš 50 dalyvių nenutraukė gydymo dėl virškinimo trakto sutrikimų, įskaitant viduriavimo.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su perdozavimo simptomais, nėra.

Klinikinių tyrimų metu buvo skiriamos 130 mg/kg per parą doksecitino ir 130 mg/kg per parą doksribtimino dozės, titruotos iki 400 mg/kg per parą doksecitino ir 400 mg/kg per parą doksribtimino palaikomosios dozės su tarpine 260 mg/kg per parą doksecitino ir 260 mg/kg per parą doksribtimino doze 3 lygiomis dalimis kasdien be dozės ribojančio toksiškumo.

Perdozavimo atveju rekomenduojama atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinamojo trakto ir medžiagų apykaitos preparatai, įvairūs virškinimo trakto ir medžiagų apykaitos preparatai, ATC kodas – A16AX29.

### Veikimo mechanizmas

Pagrindinis doksecitino ir doksribtimino veikimo mechanizmas yra nukleozidų deoksicitidino (dC) ir deoksitimidino (dT) inkorporavimas į skeleto raumenų mitochondrinę deoksiribonukleorūgštį (DNR), siekiant atkurti pacientų, sergančių TK2d, mitochondrinės DNR kopijų skaičių ir pagerinti skeleto raumenų funkciją. Tikėtina, kad doksecitinas ir doksribtiminas naudoja likutinę TK2 veiklą, taip pat citozolinio fosforilavimo kelius, tokius kaip timidino kinazė 1 ir deoksicitidino kinazė, kad padidintų mitochondrinės DNR pirmtakus deoksicitidino trifosfatą ir deoksitimidino trifosfatą mitochondrijose.

### Farmakodinaminis poveikis

Su doksecitinu ir doksribtiminu neatlikta jokių formalių farmakodinaminių tyrimų. Doksecitino ir doksribtimino poveikis širdies elektrofiziologijai nebuvo nustatytas ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose, nes doksecitinas ir doksribtiminas yra chemiškai identiški visur esantiems endogeniniams nukleozidams.

## Klinikinis veiksmingumas

Surinkti duomenys iš dviejų klinikinių tyrimų (MT-1621-101 ir TK0102) siekiant iširti doksecitino ir doksribtimino veiksmingumą bei saugumą pacientams, sergantiems genetiškai patvirtinta TK2d.

MT-1621-101, retrospektyvaus diagraminės apžvalgos tyrimo metu, surinkta duomenų apie 38 gydytus suaugusiuosius ir vaikus, sergančius TK2d, kurie buvo gydyti pirimidiniais nukleoz(t)idais. TK0102 yra atvirasis, vienos grupės klinikinis tyrimas, kuriame įtraukti TK2d sergantys dalyviai, anksčiau gydyti pirimidiniais nukleoz(t)idais. Į TK0102 tyrimą įtraukti iš viso 47 tyrimo dalyviai, 35 iš jų MT-1621-101 dalyviai. Įtrauktiems į TK0102 tyrimą dalyviams taikytas gydymas (arba jie perėjo prie gydymo) doksecitinu ir doksribtiminu.

MT-1621-101 ir TK0102 apima 39 pacientus, kuriems TK2d simptomai pasireiškė sulaukus  $\leq 12$  metų. Iš viso 26 pacientai (67 %) buvo vyrai. Vidutinis TK2d simptomų pradžios amžius buvo 1,89 metai (Q1, Q3 = 1,2, 2,7), o vidutinė gydymo trukmė – 91,4 mėnesio (Q1, Q3 = 80,2, 117,8, visi gydyti  $> 5$  metus).

Motorinės raidos etapai, ventiliacijos palaikymas ir maitinimo palaikymas buvo lyginami prieš ir po gydymo.

### *Motorinės raidos etapai*

MT-1621-101 + TK0102 gydomos populiacijos pogrupio, kuriai TK2d simptomai pasireiškė sulaukus  $\leq 12$  metų, motorinės raidos etapų praradimas ir atgavimas prieš ir po gydymo pateikiamas 7 lentelėje.

**7 lentelė. Prarasti ir atgauti motorinės raidos etapai, TK2d simptomų pradžia  $\leq 12$  metų, MT-1621-101 + TK0102 vertinama populiacija**

	PRARASTI		ATGAUTI	
	Prieš gydymo pradžią <sup>(a)</sup>	Po gydymo pradžios <sup>(b)</sup>	Prieš gydymo pradžią <sup>(c)</sup>	Po gydymo pradžios <sup>(d)</sup>
$\geq 1$ etapo gebėjimai	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
<b>Motorinės raidos etapų gebėjimai</b>				
Laikyti galvą, be pagalbos	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Tiesiai sėdėti, be pagalbos	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stovėti, su pagalba	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
be pagalbos	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Vaikščioti, su pagalba	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
be pagalbos	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Lipti laiptais, su pagalba	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
be pagalbos	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Bėgti	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

<sup>(a)</sup>Laikotarpio prieš gydymą santraukoje vardiklis atitinka dalyvių skaičių, kurie pirmiausia įgijo motorinės raidos etapą laikotarpiu prieš gydymą, skaičių.

<sup>(b)</sup>Laikotarpio po gydymo santraukoje vardiklis atitinka dalyvių skaičių, kurie pirmiausia įgijo motorinės raidos etapą laikotarpiu prieš gydymą ir jo neprarado laikotarpiu prieš gydymą arba įgijo motorinės raidos etapą po gydymo, skaičių.

<sup>(c)</sup>Vardiklis atspindi dalyvių, kurie pirmiausia įgijo motorinės raidos etapą ir jį prarado laikotarpiu prieš gydymą, skaičių.

<sup>(d)</sup>Vardiklis atspindi dalyvių, kurie prarado motorinės raidos etapą prieš gydymą ir jo neatgavo prieš gydymą arba prarado raidos etapą po gydymo.

### *Ventiliacijos ir maitinimo palaikymas*

Iš MT-1621-101 + TK0102 gydomos populiacijos, kuriai TK2d simptomai pasireiškė sulaukus  $\leq 12$  metų, 18/39 (46 %) dalyvių prieš gydymą pradėtas taikyti ventiliacijos palaikymas; nė vienas

dalyvis nenutraukė ventilacijos palaikymo. Pradėjus gydymą 5/21 (24,0 %) dalyviams pradėtas taikyti ventilacijos palaikymas, o 5/23 (22 %) ventilacijos palaikymas nutrauktas.

Kalbant apie maitinimo palaikymą, prieš pradėdant gydymą 12 iš 39 (31 %) dalyvių turėjo maitinimo vamzdelį. Pradėjus gydymą, 4/28 (14 %) dalyvių pradėtas taikyti maitinimo palaikymas, o 2 iš šių dalyvių vėliau, po gydymo pradžios, maitinimo palaikymas buvo nutrauktas.

### Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis.

Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Doksecitino ir doksribtimino farmakokinetinės savybės tirtos su sveikais savanoriais, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir suaugusiaisiais bei vaikais, sergančiais TK2d. Doksecitino ir doksribtimino farmakokinetika charakterizuojama vidutiniu ir dideliu kintamumu tarp dalyvių.

### Absorbcija

Doksecitino ir doksribtimino absoliutus įsisavinamumas per burną žmonėms nėra žinomas, tačiau tikimasi, kad jis bus mažas (< 10 %). Suvartojus doksecitino ir doksribtimino per burną, didžiausios dC ir dT maksimalios koncentracijos ( $C_{max}$ ) pasiekiamos per maždaug 1,5 val. ( $T_{max}$ ) nevalgius. Sisteminis poveikis (pagal pradinį tašką pakoreguota  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-t}$ ) po didėjančių vienkartinį doksecitino ir doksribtimino geriamųjų dozių (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg ir 266,6 mg/kg) sveikiems savanoriams padidėja mažiau nei proporcinga dozei dC atveju (13,49 [94,1], 23,23 [66,7] ir 30,79 [76,5] ng\*val/ml atitinkamai verčių geometrinis vidurkis [%geoCV]  $AUC_{0-t}$ ) ir daugiau nei proporcinga dozei dT atveju (12,56 [124,9], 31,71 [126,6] ir 91,15 [94,1] ng\*val/ml atitinkamai verčių geometrinis vidurkis [%geoCV]  $AUC_{0-t}$ ).

266,6 mg/kg doksecitino ir doksribtimino skyrimas su riebiu kaloringu maistu padidino pagal pradinį tašką pakoreguotą  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-t}$  79 % ir 137 %, atitinkamai, dC plazmoje atveju, ir 27 % ir 74 %, atitinkamai, dT plazmoje atveju, lyginant su būsena nevalgius; tai patvirtina reikšmingą maisto poveikį. Riebus ir kaloringas maistas pailgino dC ir dT  $T_{max}$  iki medianos atitinkamai 2,02 h dC ir 4,00 h dT.

KYGEVVI reikia vartoti su maistu, siekiant užtikrinti didesnę doksecitino ir doksribtimino įsisavinamumą ir sumažinti PK kintamumą dėl nenuoseklaus dozavimo pavalgis ir nevalgius.

### Pasiskirstymas

Plazmos baltymų doksecitino ir doksribtimino surišimas yra santykinai silpnas (mažesnis kaip 10 %).

### Biotransformacija

Deoksicitidiną ir dT iki nukleobazių ir 2-deoksi- $\alpha$ -D-ribozės 1-fosfato dalies pirmiausia degraduoja (katabolizuoja) atitinkamai citidino deaminazė ir timidino fosforilazė. Tarpiniai deoksicitidino katabolizmo produktai yra deoksiuridinas, uracilas ir dihidrouracilas su galutiniais produktais  $\beta$ -alaninu, amoniaku ir CO<sub>2</sub>. Timinas, pirimidino deoksitimidinė nukleobazė, tada katabolizuojamas į dihidrotiminą, o galiausiai į  $\gamma$ -amino-izobutirinę rūgštį ir CO<sub>2</sub>. Doksecitinas ir doksribtiminas nėra žinomų CYP fermentų substratai.

## Eliminacija

dT ir dT masės balansas po doksecitino ir doksribtimino vartojimo per burną nenustatytas. Kepenų ir ekstrahepatinis metabolizmas laikomas pagrindiniu keliu dC ir dT pašalininti esant plazmos koncentracijai, atitinkančiai siūlomą doksecitino ir doksribtimino dozės intervalą.

Nesuskaidyto dC ir dT išskyrimo kiekis į šlapimą yra labai mažas (< 1 % dozės) sveikiems savanoriams po vienkartinio doksecitino ir doksribtimino pavartojimo per burną. Tačiau, atsižvelgiant į numatomą mažą geriamąjį biologinį prieinamumą, eliminacija per inkstus gali būti ryškesnė. Tikėtina, kad nepakitusio dC ir dT pašalinimas per inkstus yra mažos reikšmės kelias siūlomam dozės intervalui.

## Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, amžius (intervalas: nuo 0,8 iki 81 metų), lytis ir rasė buvo nereikšmingos doksecitino ir doksribtimino farmakokinetikos kintamumo kovariacijos; amžius buvo reikšmingas apskaičiuotos pradinės dT koncentracijos plazmoje kintamasis. Nerekomenduojama koreguoti dozės pagal amžių, lytį ar rasę.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Specialiame klinikiniame tyrime sutrikusi inkstų funkcija susieta su reikšmingu sisteminio dC ir dT poveikio ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ) padidėjimu po vienkartinio 266,6 mg/kg doksecitino ir doksribtimino (133,3 mg/kg doksecitino ir 133,3 mg/kg doksribtimino) skyrimo per burną suaugusiems TK2d nesergantiems savanoriams, turintiems vidutinio sunkumo (eGFR tarp  $\geq 30$  ir  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ar sunkų (eGFR  $\geq 15$  ir  $\leq 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inkstų funkcijos sutrikimą palyginus su atitinkamai parinktais sveikais savanoriais, kurių inkstų funkcija normali. Sisteminis dC ir dT poveikis apibrėžtas dideliu kintamumu tarp tiriamųjų. Plazmos dC  $AUC_{0-t}$  (geometrinis vidurkis), pakoreguotas pagal pradinį tašką, buvo 122 % (56,4 lyginant su 25,4 ng\*val/ml) ir 66 % (52,8 lyginant su 31,8 ng\*val/ml) didesnis dalyviams, turintiems vidutinio sunkumo arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, atitinkamai, lyginant su parinktomis sveikomis tyrimo dalyvių kontrolinėmis grupėmis. Plazmos dT  $AUC_{0-t}$  (geometrinis vidurkis), pakoreguotas pagal pradinį tašką, buvo 447 % (23,7 lyginant su 4,34 ng\*val/ml) ir 148 % (31,5 lyginant su 12,7 ng\*val/ml) didesnis dalyviams, turintiems vidutinio sunkumo arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, atitinkamai, lyginant su parinktais sveikais dalyviais. Nesuskaidyto dC ir dT išskyrimas į šlapimą buvo mažas (< 1 % dozės) visose grupėse. Tačiau manoma, kad absoliutus išgertas biologinis prieinamumas bus mažas, todėl įtaka inkstų funkcijai gali būti nepakankamai įvertinta, remiantis vien duomenimis apie išsiskyrimą su šlapimu.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Neatlikta konkrečių tyrimų, skirtų vertinti doksecitino ir doksribtimino farmakokinetiką asmenims, turintiems kepenų funkcijos sutrikimą.

### *Vaikų populiacija*

Klinikinėje programoje dalyvaujantiems vaikams, kurie serga TK2d, skirtas doksecitinas ir doksribtiminas pagal tokį patį dozavimo režimą (pagal kūno svorį) kaip ir suaugusiesiems. Nebuvo pastebėta reikšmingų sisteminių dC ir dT poveikio skirtumų tarp vaikų ir suaugusiųjų dalyvių atsižvelgiant į individualų kintamumą ir ribotą dalyvių skaičių. Negalima atmesti brendimo procesų įtakos medžiagų apykaitai.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai, vystymuisi ir jaunikliams ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Stebint triušų palikuonis dažniau pastebėta išsiplėtusi aorta, siauras plaučių kamienas, iškrypusios krūtinkaulio dalys, ne visiškai sukaulėjusios krūtinkaulio dalys ir ne visiškai sukaulėję kakliniai centrai. Vis dėlto šios anomalijos ir skeleto pakitimai stebėti taikant kur kas didesnes, nei didžiausia

žmogaus dozė, dozės ir pasireiškė tik vaisiams, gimusiems iš apsinuodijusių patelių. Be to, žiurkių embrionams toksinio poveikio nenustatyta. Todėl šis poveikis laikomas mažos reikšmės klinikiniam naudojimui.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E470b)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais, skysčiais, milteliais ar maistu negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių.

#### Paruošus

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Galima laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Jei geriamasis tirpalas nesuvartojamas per 16 valandų, jį reikia sunaikinti.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygas žr. 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Laminuotos folijos paketėlis, pagamintas iš PET / aliuminio / mažo tankio polietileno.

Pakuotėje yra 30 paketėlių.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Paruošimas

- Paruoškite doksecitino ir doksribtimino geriamąjį tirpalą kambario temperatūroje.
- Naudokite maišymo buteliuką ir taurelę („dozavimo sistemą“), kurią rasite skyrimo prietaiso rinkinyje.
- Ištirpinkite nurodytą kiekį miltelių paketėlių kambario temperatūros vandenyje.
  - Kiekviename paketėlyje yra 2 g doksecitino ir 2 g doksribtimino.
  - Naudokite 40 ml vandens vienam paketėliui.
- Kasryt paruoškite vienos dienos geriamojo tirpalo kiekį, o pacientams, sveriantiems > 85,0 kg, didesnio už 640 ml bendro dienos kiekio geriamojo tirpalo kiekviena individuali dozė turėtų būti ruošiama atskirai.
  - Pirmiausia supilkite numatytą vandens kiekį į maišymo buteliuką. Tada supilkite miltelius iš paketėlių.
  - Uždarykite maišymo buteliuką su dozavimo taurele, apverskite aukštyn kojom ir atverskite atgal bent 20 kartų, kad susimaišytų.
- Paruoštą geriamąjį tirpalą reikia suvartoti per 16 valandų.

- Prieš kiekvieną skyrimą, iš lėto apverskite maišymo buteliuką aukštyn kojom ir atverskite atgal bent 3 kartus.
- Suvartojus trečiąją dienos dozę, likutį išmeskite.

#### Maitinimo vamzdeliai

Paruoštas KYGEVVI geriamasis tirpalas suderinamas su dažniausiai prieinamais maitinimo vamzdeliais (poliuretano, polivinilchlorido, silikono) nuo 4F dydžio, kurių didžiausias ilgis yra 125 cm. Norint praplauti vamzdelį, pakanka vieno praplovimo žingsnio su vamzdelio pripildymo tūrį atitinkančiu vandens kiekiu. Norėdami duoti vaistinius preparatus, vadovaukitės maitinimo vamzdelio instrukcijomis.

Paruoštas tirpalas yra opalinis ir bespalvis ir gali turėti miltelių liekanų apačioje ar viršuje.

Žr. pakuotės lapelio pabaigoje pateikiamas naudojimo instrukcijas.

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/25/2013/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data MMMM m. {mėnesio} DD d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

MMMM m. {mėnesio} DD d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Atnaujintas RVP teikiamas iki {CHMP nustatytas laikotarpis}.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): TK0109: siekiant apibūdinti gydymo doksecitinu ir doksribtiminu saugos ir klinikinius rezultatus pacientams, sergantiems timidino kinazės 2 trūkumu (TK2d), kai simptomai pasireiškė sulaukus arba prieš sulaukiant 12 metų.	Kasmet (su metiniu pakartotiniu vertinimu)
Siekiant užtikrinti tinkamą Kygeggi saugumo ir veiksmingumo stebėjimą gydant pacientus, kuriems yra timidinkinazės 2 trūkumas (TK2d), rinkodaros teisės turėtojas kasmet atnaujina bet kokią naują informaciją apie Kygeggi saugumą ir veiksmingumą.	Kasmet (su metiniu pakartotiniu vertinimu)

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KYGEVVI 2 g/2 g milteliai geriamajam tirpalui  
doksecitinas / doksribtiminas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename paketėlyje yra 2 g doksecitino ir 2 g doksribtimino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajam tirpalui  
30 paketėlių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Paruoštą tirpalą vartoti per burną.

Norėdami atidaryti, paspauskite ir pakelkite.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Paruoštas geriamasis tirpalas: suvartoti per 16 valandų.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Paruoštas geriamasis tirpalas: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Galima laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/25/2013/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

kygevv 2 g/2 g

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

KYGEVVI 2 g/2 g milteliai geriamajam tirpalui  
doksecitinas / doksribtimitinas  
Vartoti per burną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **KYGEVVI 2 g/2 g milteliai geriamajam tirpalui** doksecitinas / doksribtiminas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra KYGEVVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KYGEVVI
3. Kaip vartoti KYGEVVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KYGEVVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra KYGEVVI ir kam jis vartojamas**

KYGEVVI sudėtyje yra veikliųjų medžiagų doksecitino ir doksribtimino. KYGEVVI yra žinomas kaip nukleozidų terapija.

KYGEVVI vartojamas vaikams ir suaugusiesiems, kuriems ligos simptomai prasidėjo sulaukus ar dar nesulaukus 12 metų, gydyti timidino kinazės 2 trūkumą (TK2d), retą paveldimo mitochondrinės DNR išsekimo ir išnykimo (delecijos) sindromo formą.

Mitochondrijos yra ląstelės dalys, gaminančios ląstelės energiją ir turinčios savo genetinę medžiagą, vadinamąją mitochondrinę DNR. TK2d sukelia mutacijos (pokyčiai) gene, vadinamame TK2, kuris pateikia nurodymus, kaip gaminti baltymą, žinomą kaip timidinkinazė 2. Šis baltymas padeda tinkamai veikti mitochondrijoms. Dėl TK2 geno mutacijų susidaro klaidingas baltymas. Dėl šios priežasties mitochondrijos negali padaryti pakankamai savo DNR kopijų, todėl pacientai, sergantys TK2d, palaipsniui praranda energiją. TK2d daugiausia veikia raumenis ir sukelia jų silpnumą, ypač raumenų, naudojamų judėjimui, kvėpavimui ir rijimui.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant KYGEVVI**

##### **KYGEVVI vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti KYGEVVI, jeigu:

- turite ar esate turėję kepenų problemų, nes gydant KYGEVVI gali padidėti kepenų funkcijos rodikliai. Prieš gydymą KYGEVVI ir jo metu gydytojas patikrins Jūsų kepenis.
- Jūs viduriuojate, nes gydytojui gali reikėti koreguoti dozę.

### **Kiti vaistai ir KYGEVVI**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Būtinai pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei vartojate vieną iš toliau nurodytų vaistų:

- ląsteles, tokias kaip vėžinės ląstelės, naikinančius vaistus ir antivirusinius vaistus (pvz., cedazuridiną, cisplatiną, tipiracilą, brivudiną, stavudiną, ribavariną, fludarabiną).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

KYGEVVI poveikis nėštumo metu yra nežinomas, tad nevartokite vaisto, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, išskyrus atvejus, kai Jūsų gydytojas konkrečiai jį rekomendavo.

Jeigu planuojate žindyti, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar vaisto patenka į moterų pieną, nors jokio poveikio kūdikiui nesitikima.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas neturi jokio arba beveik jokio poveikio vairavimui ir mechanizmų valdymui.

## **3. Kaip vartoti KYGEVVI**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis mitochondrijų sutrikimų valdymo patirties.

### **KYGEVVI dozavimas**

- KYGEVVI dozė pagrįsta Jūsų svoriu. Jūsų gydytojas pasakys Jums, kiek paketėlių ir vandens reikia naudoti norint paruošti dienos dozę.
- Rekomenduojama pradinė dozė yra 130 mg doksecitino ir 130 mg doksribtimino kiekvienam kūno svorio kg per parą.
- Jūsų gydytojas gali pakoreguoti dozę priklausomai nuo to, kaip ją toleruojate.
- Jūsų gydytojas gali pakeisti paketėlių skaičių, kad pasiektų rekomenduojamą dozę pagal Jūsų svorio pokyčius.
- Visada vartokite šį vaistą valgio metu.

### **KYGEVVI paruošimas**

- Naudokite rekomenduojamą dozavimo sistemą (maišymo buteliuką ir taurelę) paruošti geriamajam tirpalui.
- KYGEVVI galima ruošti naudojant tik kambario temperatūros vandenį (15–25 °C).
- Nemaišykite KYGEVVI miltelių su kitais vaistais, skysčiais, milteliais arba maistu.
- Turite atidžiai perskaityti ir vadovautis pridedamomis „**Naudojimo instrukcijomis**“ apie tai, kaip paruošti ir vartoti KYGEVVI.

### **KYGEVVI vartojimas**

- Vartokite 3 kartus per dieną vienodai padalytomis dozėmis, maždaug kas  $6 \pm 2$  valandas (per burną).
- Turite vartoti KYGEVVI su maistu.
- Pralaidus dozę arba jei nesate tikri, kad suvartojote visą dozę, kitos dozės nevartokite. Palaukite kitos numatytos dozės.
- Jei reikia, šį vaistą galima vartoti naudojant maitinimo vamzdelį su arba po maisto (žr. skyrių „Maitinimo vamzdelio naudojimas“).

### **Maitinimo vamzdelio naudojimas**

- KYGEVVI geriamasis tirpalas suderinamas su dažniausiai prieinamais maitinimo vamzdeliais (poliuretano, polivinilchlorido, silikono) nuo 4F dydžio ir iki maksimalaus 125 cm ilgio.
- Įsitikinkite, kad KYGEVVI vartojamas su arba po maisto.
- Jei vartojate arba skiriate KYGEVVI naudodami maitinimo vamzdelį, įsitikinkite, kad vadovaujatės gamintojo instrukcijomis. Daugiau informacijos klauskite savo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

### **Ką daryti pavartojus per didelę KYGEVVI dozę?**

Jei įtariate, kad netyčia pavartojate didesnę, nei paskirta, KYGEVVI dozę, kuo greičiau susisiekitė su savo gydytoju.

### **Pamiršus pavartoti KYGEVVI**

Praleidus dozę, ją reikėtų suvartoti vos tik apie ją prisiminus. Vis dėlto, jei per 2 valandų laikotarpį planuojate vartoti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite ir kitą dozę suvartokite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos ar papildomos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti KYGEVVI**

Nutraukus ar sustabdžius gydymą šiuo vaistu, Jūsų simptomai gali sugrįžti. Prieš nutraukdami KYGEVVI, pasikalbėkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas su jumis aptars galimus šalutinius poveikius ir rizikas. Gali būti, kad Jūsų gydytojas taip pat norės Jus atidžiai stebėti.

Jeigu turite papildomų klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas
- Vėmimas (pykinimas)
- Pilvo skausmas

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti KYGEVVI**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant paketėlio ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **Paruoštas tirpalas**

Paruoštą tirpalą reikia suvartoti per 16 valandų.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Galima laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### KYGEVVI sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra doksecitinas ir doksribtiminas. Viename paketėlyje yra 2 g doksecitino ir 2 g doksribtimino.
- Pagalbinės medžiagos: bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b).

### KYGEVVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

KYGEVVI yra balti arba beveik balti milteliai geriamajam tirpalui, tiekiami paketėlyje. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 30 paketėlių.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB Medfiles  
Tel: + 370 5 246 16 40

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

OÜ Medfiles  
Tel: + 372 730 5415

#### Norge

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

#### Ελλάδα

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

#### Österreich

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

**España**

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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklapius apie retas ligas ir jų gydymą.

## **Naudojimo instrukcijos**

### **Turinys**

- **Naudojimo instrukcijos**
  - Svarbi informacija
- **Prieš pradėdant**
  - KYGEVVI paruošti ir vartoti arba duoti reikalingi reikmenys
- **Svarbi informacija**
  - Kas žinotina prieš ruošiant, vartojant arba duodant KYGEVVI
- **Vienos dienos KYGEVVI dozės paruošimas**
  - Paruoškite reikmenis
  - Išmatuokite vandenį ir supilkite miltelių paketėlių turinį
  - Išmaišykite ir patikrinkite vaistą
- **Dozavimo metodai**
  - Kaip išmatuoti individualią dozę
- **Individualios dozės, lygios ar didesnės nei 50 ml**
  - Išmatuokite ir suvartokite arba duokite savo individualią dozę
- **Mažesnės kaip 50 ml individualios dozės**
  - Išmatuokite ir suvartokite arba duokite savo individualią dozę
- **Tarp individualių dozių**
  - Išvalykite po pirmos ir antros individualios dozės
- **Valymas dienos pabaigoje**
  - Išpilkite ir išvalykite po trečios individualios dozės
- **Dozavimo taurelės priežiūra**
  - Pakeiskite plombą, jei ji pažeista arba ne vietoje
- **Kontaktinė informacija**
  - Susisieki su savo sveikatos priežiūros specialistu arba vaistininku

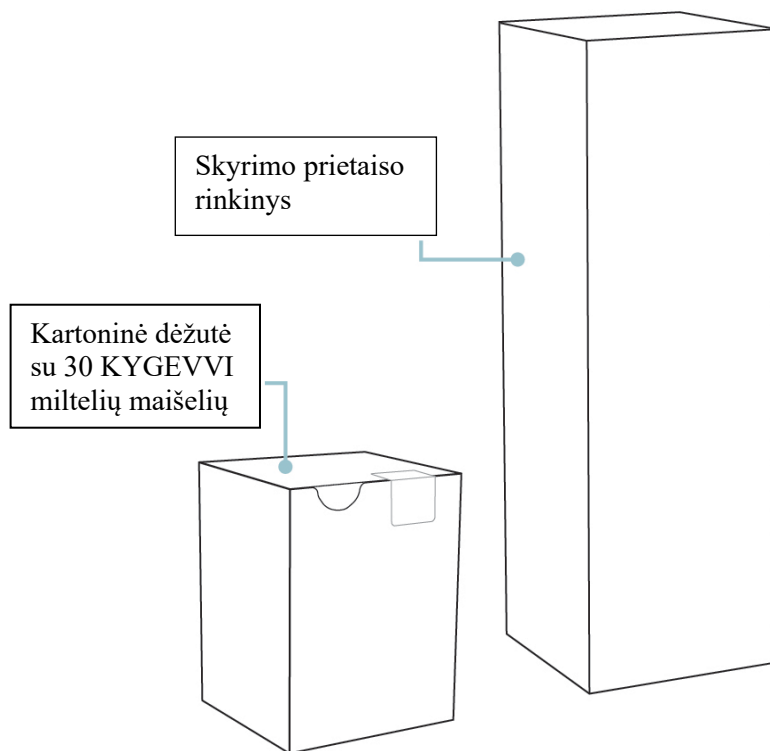
## Naudojimo instrukcijos

### Svarbi informacija

Šios naudojimo instrukcijos apima informaciją apie tai, kaip paruošti ir vartoti „arba duoti“ vienos dienos KYGEVVI kiekį.

Perskaitykite šias naudojimo instrukcijas prieš vartodami arba duodami KYGEVVI ir kaskart gavę vaisto papildymą. Joje gali būti naujos informacijos. Ši informacija nepakeičia Jūsų sveikatos priežiūros specialisto patarimų apie Jūsų medicinos būklę arba gydymą.

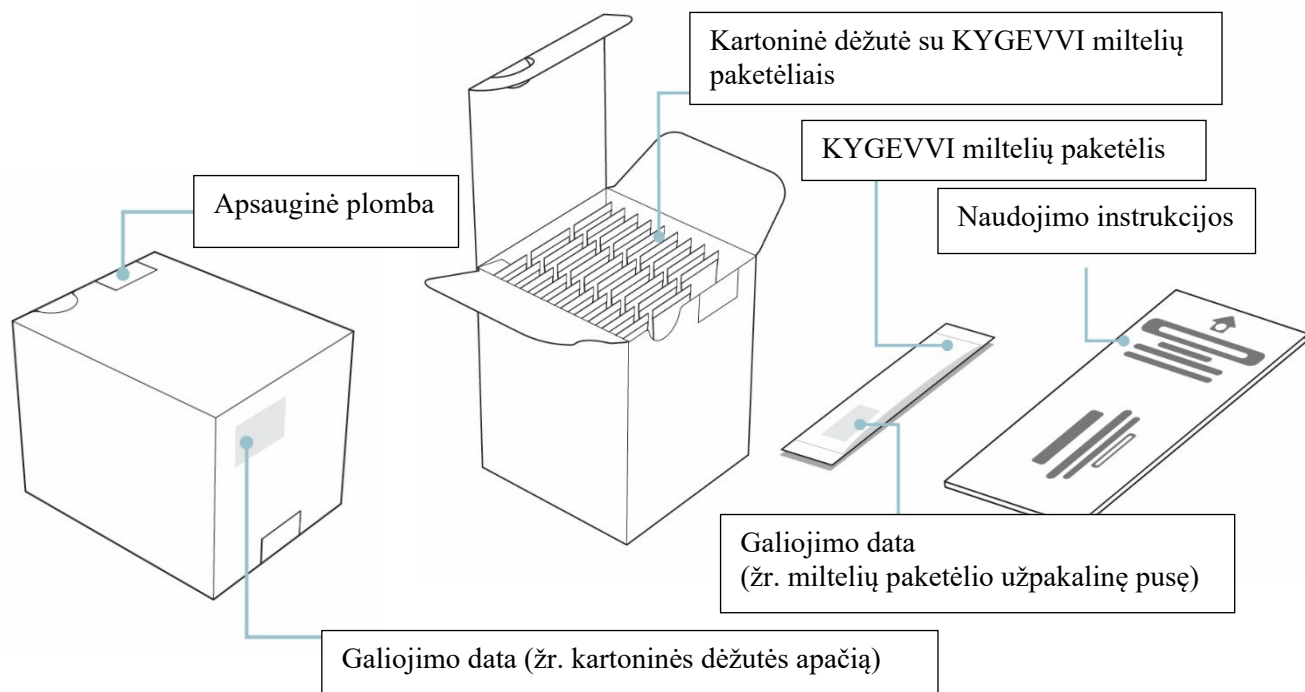
Kai Jums pirmą kartą išrašomas KYGEVVI, gausite kartoninę (-ių) dėžutę (-čių) su 30 KYGEVVI miltelių paketėlių ir skyrimo prietaiso rinkinį (žr. **A pav.**).



**A pav.**

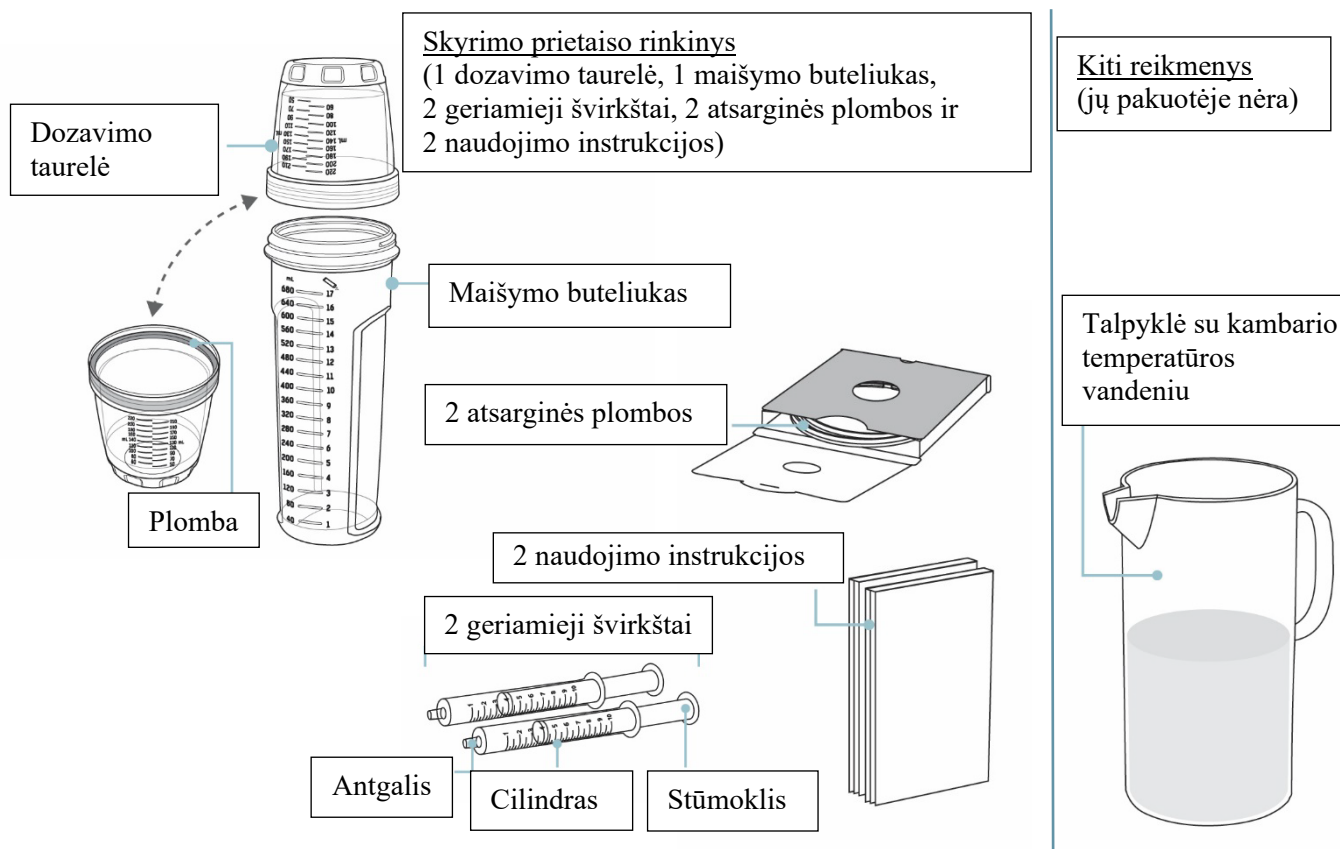
## Prieš pradant

**KYGEVVI paruošti ir vartoti arba duoti reikalingi reikmenys**  
**Kartoninė dėžutė su 30 KYGEVVI miltelių paketėlių**



## Prieš pradant

### KYGEVVI paruošti ir vartoti arba duoti reikalingi reikmenys

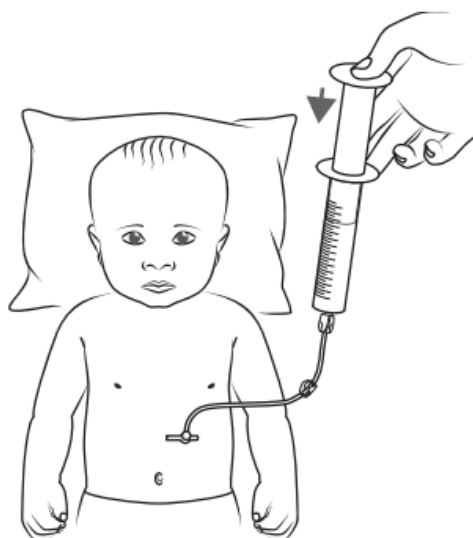


## Svarbi informacija

### Kas žinotina prieš ruošiant, vartojant arba duodant KYGEVVI

- Paruošite KYGEVVI geriamojo tirpalo kiekį **vienai dienai**, kurį reikėtų suvartoti **3 vienodomis dozėmis** per dieną (kas **6 valandas**).
- Jei Jūs ar pacientas, kurį prižiūrite, sveria daugiau kaip 85,0 kg, Jūsų gydytojas gali nurodyti paruošti 3 dienos dozes atskirai. Tokiu atveju svarbu pakalbėti su gydytoju apie išsamius paruošimo žingsnius.
- KYGEVVI turi ruošti ir duoti tik suaugusieji.
- Naudokite tik su savo skyrimo prietaiso rinkiniu pateikiamą dozavimo taurelę, maišymo buteliuką ir geriamuosius švirkštus.
- Kiekviename skyrimo prietaiso rinkinyje yra du geriamieji švirkštai. Antrąjį geriamąjį švirkštą laikykite kaip atsarginį.
- Prieš pirmą naudojimą išskalaukite ir išdžiovinkite maišymo buteliuką ir dozavimo taurelę. **Nenaudokite** dozavimo taurelės, maišymo buteliuko arba geriamojo švirkšto, jei jie atrodo purvini ar pažeisti.
- Kiekvieną skyrimo prietaiso rinkinį galima naudoti 6 mėnesius. Prireikus pakaitalo, susisiekite su sveikatos priežiūros specialistu.
- Susisiekite su savo sveikatos priežiūros specialistu arba vaistininku dėl pakaitalo, jei Jūsų maišymo buteliukas, dozavimo taurelė arba geriamasis švirkštas yra pažeisti arba jei trūksta arba nebegalima įskaityti žymų.
- **Nenaudokite** miltelių paketėlių, jei kartoninės pakuotės apsauginė plomba pažeista.
- Maišykite KYGEVVI miltelius tik su kambario temperatūros vandeniu. **Nemaišykite** KYGEVVI miltelių su šaltu ar karštu vandeniu, pieno milteliais arba bet koku kitu skysčiu arba maistu. Jums gali likti KYGEVVI geriamojo tirpalo suvartojus savo 3 individualias dozes. Išmeskite (pašalinkite) likusį KYGEVVI geriamąjį tirpalą kiekvienos dienos pabaigoje.
- Jei milteliai išbyra iš paketėlio prieš naudojimą, **nenaudokite** paketėlio. Išmeskite jį ir naudokite naują KYGEVVI miltelių paketėlį.

KYGEVVI geriamasis tirpalas suderinamas su daugeliu maitinimo vamzdelių. Vadovaukitės instrukcijų brošiūroje pateikiamais žingsniais ir paruoškite KYGEVVI kiekį vienai dienai, o tada vadovaukitės maitinimo vamzdelio instrukcijoms, kad duotumėte KYGEVVI maitinimo vamzdeliu.



## Vienos dienos KYGEVVI dozės paruošimas

### Paruoškite reikmenis

#### 1 žingsnis

- a) Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.
- b) Maišymo buteliuką, dozavimo taurelę ir geriamąjį švirkštą (jei reikia išmatuoti individualią dozę) padėkite ant švaraus, gerai apšviesto, plokščio darbinio paviršiaus. Jei dozavimo taurelė pritvirtinta prie maišymo buteliuko, atsukite ją nuo maišymo buteliuko ir padėkite (žr. **B paveikslą**).
- c) Atidarant KYGEVVI kartoninę pakuotę pirmą kartą, nulaužkite apsauginę plombą.
- d) Išimkite reikiamą kiekį KYGEVVI miltelių paketėlių savo vienos dienos KYGEVVI dozei iš kartoninės dėžutės. Jūsų vienos dienos KYGEVVI kiekis bus padalytas į 3 individualias dozes.
- e) **Neatidarykite** KYGEVVI miltelių paketėlių iki 2 žingsnio.

**Pastaba.** Maišymo buteliuko priekis sužymėtas 40 ml padalomis. Kiekviena padala lygi vienam vaisto paketėliui.

Dozavimo taurelės priekis ir galas sužymėti 10 ml padalomis taip, kad matuoti būtų galima 5 ml padalomis.



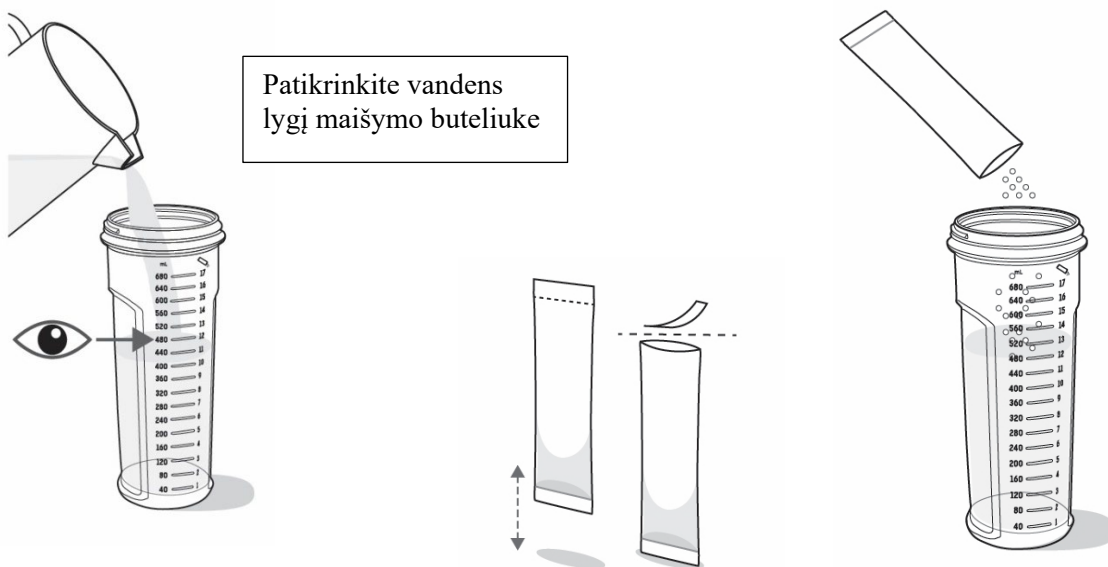
**B paveikslas**

## Vienos dienos KYGEVVI dozės paruošimas

### Išmatuokite vandenį ir supilkite miltelių paketėlių turinį

#### 2 žingsnis

- Ant plokščio paviršiaus pilkite numatytą kambario temperatūros vandens kiekį į maišymo buteliuką (žr. **C paveikslą**).
  - Nepilkite** vandens į dozavimo taurelę.
  - Svarbu. Nedėkite** miltelių paketėlių turinio į maišymo buteliuką prieš šį žingsnį.
- Patikrinkite, ar maišymo buteliukas pripildytas vandens iki žymos, atitinkančios Jūsų sveikatos priežiūros specialisto numatytą kiekį. Žyma taip pat turėtų atitikti Jūsų vienos dienos dozei reikalingų paketėlių kiekį (žr. **C paveikslą**).
- Patikrinkite, ar suskaičiavote teisingą KYGEVVI miltelių paketėlių kiekį savo vienos dienos dozei, kaip nurodyta Jūsų recepte.
- Pabaksnokite miltelių paketėlį į kietą paviršių, kad milteliai nusėstų paketėlio apačioje, toliau nuo punktyrinės linijos (žr. **D paveikslą**).
- Atsargiai palankstykite ir nuplėškite arba nukirpkite palei punktyrinę liniją (žr. **E paveikslą**). Jei miltelius išbarstėte, **jų nenaudokite**. Išmeskite miltelių paketėlį ir naudokite naują.
- Ištuštinkite visą miltelių paketėlio turinį į maišymo buteliuką su vandeniu. Būkite atsargūs, kad neįmestumėte miltelių paketėlio į maišymo buteliuką (žr. **F paveikslą**).
- Vienu metu pilkite tik 1 miltelių paketėlio turinį į maišymo buteliuką. Kartokite **2d–2f žingsnius** kiekvienam miltelių paketėliui, kol supilsite nustatytą miltelių paketėlių turinio kiekį vienos dienos dozei.



C paveikslas

D paveikslas

E paveikslas

F paveikslas

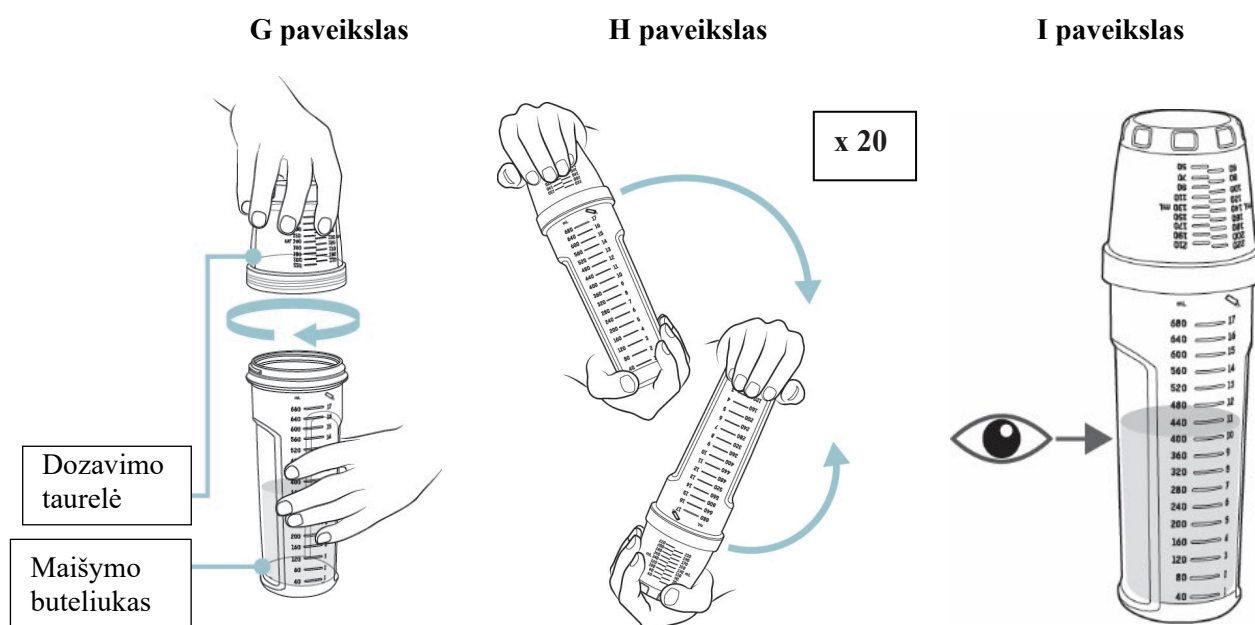
## Vienos dienos KYGEVVI dozės paruošimas

### Išmaišykite ir patikrinkite vaistą

#### 3 žingsnis

- Gerai prisukite dozavimo taurelę ant maišymo buteliuko (žr. **G paveikslą**).
- Padėkite vieną ranką ant maišymo buteliuko galo, o kitą – ant dozavimo taurelės galo. Lėtai apverskite buteliuką aukštyn kojomis ir atverskite atgal. **Kartokite bent 20 kartų** (žr. **H paveikslą**).
- Patikrinkite tirpalą. Jei matote gumulėlių, vartykite toliau, kol jie išnyks (žr. **I paveikslą**).
- Tirpalas bus drumstas, o apačioje arba viršuje bus šiek tiek miltelių likučių – tai normalu.


Paruošėte savo vienos dienos KYGEVVI geriamojo tirpalo kiekį **3 individualioms dozėms** arba savo individualiai dozei, jei gydytojas nurodė paruošti individualias dozes atskirai. KYGEVVI geriamąjį tirpalą vartokite su užkandžiu arba maistu.



## Dozavimo metodai

### Kaip išmatuoti individualią dozę

Yra 2 skirtingi metodai vartoti ar duoti KYGEVVI geriamąjį tirpalą priklausomai nuo Jūsų individualios dozės. Norėdami identifikuoti, kokių veiksmų reikia imtis, naudokite toliau pateiktą lentelę:

Lygios arba didesnės kaip 50 ml dozės	Mažesnės kaip 50 ml dozės (dozavimo taurelė naudojama tik dozei paruošti)
<p data-bbox="300 526 518 560"><b>Pavyzdys, 100 ml</b></p>  <p data-bbox="260 831 558 857"><b>Vadovaukitės 4 žingsniu</b></p>	<p data-bbox="762 526 965 560"><b>Pavyzdys, 14 ml</b></p>  <p data-bbox="715 831 1013 857"><b>Vadovaukitės 5 žingsniu</b></p>

## Individualios dozės, lygios ar didesnės nei 50 ml

### Išmatuokite ir suvartokite arba duokite savo individualią dozę

Jums reikės naudoti dozavimo taurelę išmatuoti ir vartoti arba duoti individualią dozę.

#### 4 žingsnis. Individualios dozės, lygios ar didesnės nei 50 ml

- Įsitikinkite, kad dozavimo taurelė gerai pritvirtinta prie maišymo buteliuko ir sumaišykite jau paruoštą geriamąjį tirpalą lėtai apversdami maišymo buteliuką aukštyn kojomis ir atversdami atgal bent 3 kartus.
- Atsukite dozavimo taurelę nuo maišymo buteliuko ir padėkite ant plokščio paviršiaus.
- Pilkite KYGEVVI geriamąjį tirpalą iš maišymo buteliuko į dozavimo taurelę, kol pasieks Jūsų numatytos individualios dozės žymą ant dozavimo taurelės (žr. **J paveikslą**). **Pastaba.** Jūsų dozė gali būti kitokia, nei parodyta J paveiksle.
- Išgerkite arba duokite visą geriamąjį tirpalą iš dozavimo taurelės (žr. **K paveikslą**).
- Atėjus **antros ar trečios individualios dozės** laikui, kartokite **4a–4d žingsnius** kiekvienai individualiai dozei.
- Po **pirmos arba antros individualios dozės** eikite prie **6 žingsnio**, kur rasite instrukcijas apie tai, kaip valyti savo reikmenis ir saugoti KYGEVVI geriamąjį tirpalą. Po **trečios individualios dozės** eikite prie **7 žingsnio**, kur rasite instrukcijas apie tai, kaip valyti savo reikmenis ir pašalinti KYGEVVI geriamąjį tirpalą.



**J paveikslas**



**K paveikslas**

## Mažesnės kaip 50 ml individualios dozės

### Išmatuokite ir suvartokite arba duokite savo individualią dozę 5 žingsnis. Mažesnės kaip 50 ml individualios dozės

Turėsite naudoti dozavimo taurelę ir geriamąjį švirkštą, kad išmatuotumėte ir suvartotumėte arba duotumėte savo individualią dozę

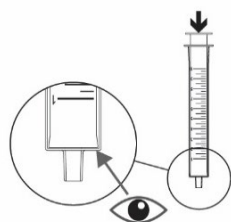
- Sumaišykite jau paruoštą geriamąjį tirpalą iš lėto apversdami maišymo buteliuką ir atversdami atgal bent 3 kartus.
- Atsukite dozavimo taurelę nuo maišymo buteliuko ir padėkite ant plokščio paviršiaus.
- Įpilkite šiek tiek daugiau geriamojo tirpalo, nei reikia Jūsų numatytai individualiai dozei, į dozavimo taurelę (žr. **L paveikslą**).
- Stumkite geriamojo švirkšto stūmoklį iki galo, kad įsitikintumėte, jog geriamajame švirkšte nėra oro matuojant dozę (žr. **M paveikslą**).

**Jei duodate geriamąjį tirpalą mažiems vaikams, šie turi sėdėti ir būti prilaikomi, siekiant išvengti geriamojo tirpalo patekimo į ne tuos takus arba užspringimo rizikos.**

- Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į dozavimo taurelę su geriamuoju tirpalu. Pripildykite geriamąjį švirkštą patraukdami stūmoklį atgal, kol pasieks geriamojo švirkšto žymą, atitinkančią Jūsų numatytą individualią dozę (žr. **N paveikslą**). **5E žingsnį** gali reikėti pakartoti priklausomai nuo Jūsų individualios dozės.



**L paveikslas**

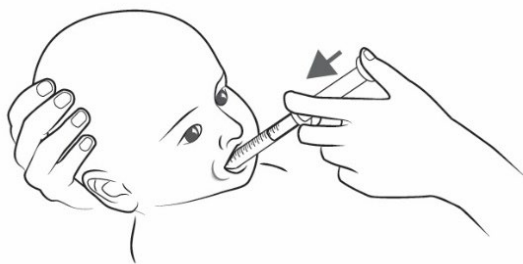


**M paveikslas**



**N paveikslas**

- f) Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į burną ir nukreipkite į kurio nors žando vidinę pusę (žr. **O paveikslą**).
- g) Iš lėto stumkite stūmoklį iki galo, kol geriamasis švirkštas ištuštės (žr. **O paveikslą**).



### **O paveikslas**

- h) Jei Jūsų individuali dozė yra didesnė kaip 10 ml, kartokite **5d–5g žingsnius**, kol suvartosite arba duosite visą individualią dozę.
- i) Likusį geriamąjį tirpalą supilkite iš dozavimo taurelės į maišymo buteliuką.
- j) Atėjus **antrosios ar trečiosios individualios dozės** laikui, kartokite **5a–5i žingsnius** kiekvienai individualiai dozei.
- k) Po **pirmos arba antros individualios dozės** eikite prie **6 žingsnio**, kur rasite instrukcijas apie tai, kaip valyti savo reikmenis ir laikyti KYGEVVI. Po **trečios individualios dozės**, eikite prie **7 žingsnio**, kur rasite instrukcijas apie tai, kaip valyti savo reikmenis ir pašalinti KYGEVVI.

## Tarp individualių dozių Išvalykite po pirmos ir antros individualios dozės

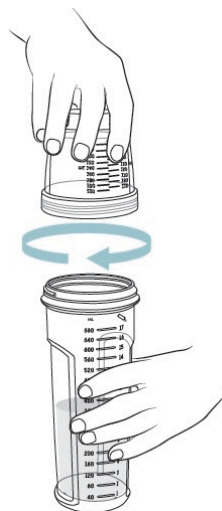
### 6 žingsnis.

#### Po pirmos arba antros individualios dozės:

- Po kiekvieno naudojimo praskalaukite dozavimo taurelę šaltu vandeniu (žr. **P paveikslą**).
- Išdžiovinkite dozavimo taurelę švari, sausu rankšluosčiu.
- Išdžiovintą dozavimo taurelę gerai prisukite prie maišymo buteliuko (žr. **Q paveikslą**) ir laikykite kambario temperatūroje arba šaldytuve iki kol ateis laikas kitai individualiai dozei.
  - Jei naudojote geriamąjį švirkštą, išplaukite jį šaltu vandeniu.
    - Skalaukite geriamąjį švirkštą šaltu vandeniu pripildydami geriamąjį švirkštą vandens ir jį išstumdami (žr. **R paveikslą**). Tada išimkite stūmoklį iš cilindro ir išskalaukite stūmoklį ir cilindrą (žr. **R paveikslą**) po bėgančiu vandeniu iš čiaupo, kol jis bus švarus.
    - Leiskite geriamojo švirkšto cilindru ir stūmokliui išdžiūti atvira ore. Išdžiovinus geriamojo švirkšto cilindrą ir stūmoklį, įkiškite stūmoklį atgal į cilindrą.
  - **Negalima plauti** dozavimo taurelės arba geriamojo švirkšto indaplovėje.



**P paveikslas**



**Q paveikslas**



**R paveikslas**

## Valymas dienos pabaigoje

### Išpilkite ir išvalykite po trečios individualios dozės

#### 7 žingsnis

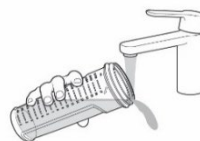
Suvartojus arba davus trečią individualią dozę, likusį KYGEVVI geriamąjį tirpalą išpilkite į kriauklę.

Nepasilikite KYGEVVI geriamojo tirpalo kitai dienai.

- Nuimkite plombą nuo dozavimo taurelės ir kruopščiai ją išvalykite (žr. **S paveikslą**).
- Valykite maišymo buteliuką, dozavimo taurelę ir plombą rankomis naudodami muilą ir šiltą vandenį. Šepetėliu pašalinkite bet kokį likutį maišymo buteliuke arba dozavimo taurelėje (žr. **T paveikslą**).
- Nusausinkite maišymo buteliuką, dozavimo taurelę ir plombą švariu rankšluosčiu. Uždėkite sausą plombą atgal ant dozavimo taurelės, **plonąją plombos pusę** nukreipę link griovelio.
- Jei naudojote geriamąjį švirkštą, išplaukite jį šaltu vandeniu.
  - Skalaukite geriamąjį švirkštą šaltu vandeniu pripildydami geriamąjį švirkštą vandeniu ir jį išstumdami (žr. **U paveikslą**). Tada išimkite stūmoklį iš cilindro ir skalaukite cilindrą ir stūmoklį po tekančiu čiaupo vandeniu, kol bus švarūs (žr. **U paveikslą**).
  - Leiskite geriamojo švirkšto cilindru ir stūmokliui išdžiūti atvirame ore. Išdžiovinus geriamojo švirkšto cilindrą ir stūmoklį, įkiškite stūmoklį atgal į cilindrą.
- **Negalima plauti** maišymo buteliuko, dozavimo taurelės, plombos arba geriamojo švirkšto indaplovėje.
- Visus reikmenis laikykite švarioje, sausoje vietoje, atokiau nuo vaikų, kad galėtumėte panaudoti kitą dieną.



**S paveikslas**



**T paveikslas**



**U paveikslas**

## Dozavimo taurelės priežiūra

### Pakeiskite plombą, jei ji pažeista arba ne vietoje

#### Dozavimo taurelės plombos keitimas

Jei nerandate dozavimo taurelės plombos arba pastebite nuotėkį, kai maišymo buteliukas ir dozavimo taurelė yra gerai vienas prie kito pritvirtinti, pakeiskite plombą naudodami vieną iš dviejų atsarginių plombų skyrimo prietaiso rinkinyje. Norėdami pakeisti plombą, vadovaukitės šiais žingsniais:

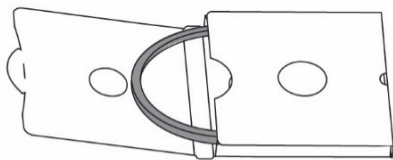
- Nuimkite plombą nuo dozavimo taurelės (žr. **V paveikslą**). Praleiskite šį žingsnį, jei nerandate plombos.
- Plaukite dozavimo taurelės griovelį šiltu vandeniu (žr. **W paveikslą**).
- Paimkite naują plombą iš atsarginių plombų dėžutės (žr. **X paveikslą**).
- Įkiškite plombą į dozavimo taurelės griovelį. **Ploną plombos pusę** nukreipę į griovelį (žr. **Y paveikslą**).



**V paveikslas**



**W paveikslas**



**X paveikslas**



**Y paveikslas**

Susisiekite su savo sveikatos priežiūros specialistu arba vaistininku, jei turite klausimų apie šias naudojimo instrukcijas.

**IV PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS  
SĄLYGOMIS**

## **Europos vaistų agentūros išvados dėl**

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.