

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KYGEVVI 2 g/2 g pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 2 g doksecitīna (*doxecitinum*) un 2 g doksribtimīna (*doxribtimum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

KYGEVVI ir paredzēts pediatriko un pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir ģenētiski apstiprināts timidīnkināzes 2 deficīts (TK2d) un simptomi parādījušies 12 gadu vecumā vai agrāk.

4.2. Devas un lietošanas veids

KYGEVVI ir paredzēts lietošanai tādu veselības aprūpes speciālistu uzraudzībā un saskaņā ar viņu norādījumiem, kuriem ir pieredze pacientu ar mitohondriāliem traucējumiem ārstēšanā.

Devas

KYGEVVI devu pamatā ir pacienta ķermeņa masa; ārstējošajam ārstam jāveic atkārtots ķermeņa masas novērtējums.

KYGEVVI titrē un devu nozīmē atbilstoši konkrētā pacienta panesībai līdz maksimālajai ieteicamajai devai 400 mg/kg/dienā doksecitīna un 400 mg/kg/dienā doksribtimīna.

KYGEVVI jālieto katru dienu 3 vienādās devās kopā ar uzturu.

1. tabula. KYGEVVI ieteicamais dozēšanas režīms¹

Sākotnējā deva	130 mg/kg/dienā doksecitīna un 130 mg/kg/dienā doksribtimīna
14. diena, vidējā deva	260 mg/kg/dienā doksecitīna un 260 mg/kg/dienā doksribtimīna
28. diena, balstdeva	400 mg/kg/dienā doksecitīna un 400 mg/kg/dienā doksribtimīna

¹ Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas titrēšana jāveic lēnāk (vismaz 4 nedēļu intervāls pēc katra devas palielinājuma).

2., 3., 4. un 5. tabulā parādīts atbilstošais KYGEVVI pulvera paciņu skaits un vajadzīgais atšķaidīšanas tilpums atbilstoši ķermeņa masai ieteicamajiem devu līmeņiem.

Kavēta vai izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas ātrāk. Tomēr, ja līdz nākamajai devai atlikušas ne vairāk par 2 stundām, devu nedrīkst lietot. Nākamā deva pacientam jālieto parastajā laikā. Nedrīkst lietot dubultu vai papildu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja deva ir izspļauta vai nav skaidri zināms, ka lietotas visas zāles, vēl vienu devu nedrīkst lietot. Nogaidiet līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem farmakokinētika nav īpaši novērtēta. Ņemot vērā ierobežotus datus par pacientiem no 65 gadu vecuma, nav ieteikumu par devas pielāgošanu gados vecākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Nav pieredzes par doksecitīna un doksribtimīna lietošanu pacientiem ar TK2d un nieru darbības traucējumiem. Nav ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [aGFĀ] ≥ 60 un ≤ 90 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem. Īpašus ieteikumus par devām nevar sniegt pacientiem ar vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 un ≤ 59 ml/min/1,73 m²) vai smagiem (aGFĀ ≥ 15 un ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ņemot vērā iespējamo augsto iedarbību pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), jāizmanto lēnāka devas titrēšana (vismaz 4 nedēļas starp katru devas palielinājumu), lai varētu novērtēt devas panesamību un mazināt iespējamās KYGEVVI augstās iedarbības ietekmi uz drošumu.

Aknu darbības traucējumi

Pieredze par doksecitīna un doksribtimīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Nacionālā vēža institūta Orgānu disfunkcijas darba grupas (*National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG*) kritēriji) deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

KYGEVVI ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Sagatavotais šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto kopā ar uzturu 3 reizes dienā vienādi sadalītās devās ar aptuveni 6 stundu ± 2 stundu starplaiku.

2. tabula. Ieteicamā sākotnējā deva 130 mg/kg/dienā doksecitīna un 130 mg/kg/dienā doksribtimīna šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošanai un deva ir aprēķināta atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa (kg)	Dienā nepieciešamā šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošana		Individuālās devas tilpums (ml) (lieto 3 reizes dienā)
	Pacīņu skaits sagatavošanai ^b	Ūdens tilpums (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	2,5
3,5–3,9			3
4,0–4,4			3,5
4,5–4,9			4
5,0–5,9			4,5
6,0–6,9			5,5
7,0–7,9			6
8,0–8,9			7
9,0–10,4			8
10,5–11,9			10
12,0–13,9			11
14,0–15,9			13
16,0–17,4			2
17,5–18,9	16		
19,0–20,9	17		
21,0–24,9	20		
25,0–27,9	22		
28,0–31,9	25		
32,0–34,9	3	120	28
35,0–37,9			30
38,0–41,9			35
42,0–47,9			40
48,0–54,9	4	160	45
55,0–61,9			50
62,0–72,9			55 ^c
73,0–84,9	5	200	65
85,0–92,9	6	240	75
93,0–109,9	7	280	85
110,0–120,0	8	320	100

^a Ūdens tilpums pulvera izšķīdināšanai, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

^b Skaitlis apzīmē nepieciešamo pacīņu skaitu, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

^c Katras individuālās devas tilpums, sareizinot ar trīs, var neatbilst norādītajam kopējam dienā nepieciešamajam ūdens tilpumam, šī nav kļūda. Sagatavotā šķīduma iekšķīgai lietošanai galīgais tilpums palielināsies pēc tam, kad ūdenim pievienos pulveri no noteiktā skaita pacīņu.

3. tabula. Ieteicamā 14. dienas vidējā deva 260 mg/kg/dienā doksecitīna un 260 mg/kg/dienā doksribtimīna šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošanai un deva ir aprēķināta atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa (kg)	Dienā nepieciešamā šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošana		Individuālās devas tilpums (ml) (lieto 3 reizes dienā)
	Pacīņu skaits sagatavošanai ^b	Ūdens tilpums (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	5,5
3,5–3,9			6,5
4,0–4,4			7,5
4,5–4,9			8
5,0–5,9			9,5
6,0–6,9			11
7,0–7,9			13
8,0–8,9	2	80	14
9,0–10,4			17
10,5–11,9			19
12,0–13,9			22
14,0–15,9			26
16,0–17,4	3	120	29
17,5–18,9			30
19,0–20,9			35
21,0–24,9			40
25,0–27,9	4	160	45
28,0–31,9			50
32,0–34,9			55 ^c
35,0–37,9	5	200	65
38,0–41,9			70 ^c
42,0–47,9	6	240	75
48,0–54,9	7	280	90
55,0–61,9	8	320	100
62,0–72,9	9	360	115
73,0–84,9	10	400	135 ^c
85,0–92,9	11	440	155 ^c
93,0–109,9	13	520	175 ^c
110,0–120,0	15	600	200

^a Ūdens tilpums pulvera izšķīdināšanai, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

^b Skaitlis apzīmē nepieciešamo pacīņu skaitu, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

^c Katras individuālās devas tilpums, sareizinot ar trīs, var neatbilst norādītajam kopējam dienā nepieciešamajam ūdens tilpumam, šī nav kļūda. Sagatavotā šķīduma iekšķīgai lietošanai galīgais tilpums palielināsies pēc tam, kad ūdenim pievienos pulveri no noteiktā skaita pacīņu.

4. tabula. Ieteicamā 28. dienas balstdeva 400 mg/kg/dienā doksecitīna un 400 mg/kg/dienā doksribtimīna šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošanai un deva ir aprēķināta atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa (kg)	Dienā nepieciešamā šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošana		Individuālās devas tilpums (ml) (lieto 3 reizes dienā)
	Pacīņu skaits sagatavošanai ^b	Ūdens tilpums (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	9
3,5–3,9			10
4,0–4,9			12
5,0–5,9	2	80	15
6,0–6,9			17
7,0–7,9			20
8,0–8,9			22
9,0–10,4			26
10,5–11,9	3	120	30
12,0–13,9			35
14,0–15,9			40
16,0–17,4	4	160	45
17,5–18,9			50
19,0–20,9			55 ^c
21,0–24,9	5	200	60
25,0–27,9			70 ^c
28,0–31,9	6	240	80
32,0–34,9	7	280	90
35,0–37,9	8	320	100
38,0–41,9			110 ^c
42,0–47,9	9	360	120
48,0–54,9	10	400	140 ^c
55,0–61,9	12	480	160
62,0–72,9	13	520	180 ^c
73,0–85,0	15	600	210 ^c

^a Ūdens tilpums pulvera izšķīdināšanai, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

^b Skaitlis apzīmē nepieciešamo pacīņu skaitu, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

^c Katras individuālās devas tilpums, sareizinot ar trīs, var neatbilst norādītajam kopējam dienā nepieciešamajam ūdens tilpumam, šī nav kļūda. Sagatavotā šķīduma iekšķīgai lietošanai galīgais tilpums palielināsies pēc tam, kad ūdenim pievienos pulveri no noteiktā skaita pacīņu.

PIEZĪME. Pieredze par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 85 kg ir ļoti ierobežota. Ja pacienta ķermeņa masa ir > 85,0 kg, kopējais dienā nepieciešamais tilpums pārsniegs 640 ml, tāpēc šķīduma iekšķīgai lietošanai **individuālā deva jāsadala divās atsevišķās daļās, ko lieto tūlīt vienu pēc otras.** Lai precīzi nomērītu un lietotu katru daļu, jāizmanto mērkausiņš no ievadīšanas ierīces komplekta.

Ja individuālās devas tilpums pārsniedz 225 ml, tas jāsadala divās atsevišķās daļās, ko lieto tūlīt vienu pēc otras. Lai precīzi nomērītu un lietotu katru daļu, jāizmanto mērkausiņš no ievadīšanas ierīces komplekta.

5. tabula. Ieteicamā 28. dienas balstdeva KYGEVVI šķīduma iekšķīgai lietošanai sagatavošanai un deva pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 85,0 kg

Ķermeņa masa (kg)	Pacīņu skaits sagatavošanai ^b	Ūdens tilpums (ml) ^a	Individuālās devas tilpums (ml) (lieto 3 reizes dienā)
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

^a Ūdens tilpums pulvera izšķīdināšanai, lai sagatavotu gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.
^b Skaitlis apzīmē nepieciešamo paciņu skaitu, lai sagatavotu gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai.
^c Katras individuālas devas tilpums var neatbilst norādītajam kopējam ūdens tilpumam, šī nav kļūda. Sagatavotā šķīduma iekšķīgai lietošanai galīgais tilpums palielināsies pēc tam, kad ūdenim pievienos pulveri no noteiktā skaita paciņu.

Ja pacients nespēj norīt, nozīmēto KYGEVVI devu var ievadīt caur barošanas zondi. Ievērojiet barošanas zondes lietošanas norādījumus, lai ievadītu zāles.

- Izmantojot ieteicamo ievadīšanas ierīces komplektu, sagatavojiet šķīdumu iekšķīgai lietošanai.
- Pulveri no noteiktā skaita paciņu izšķīdiniet istabas temperatūras ūdenī.
 - Katrai paciņai lietojiet 40 ml ūdens.
 - Nesajauciet ne ar vienām citām zālēm, šķīdumiem, pulveriem vai uzturu.
- Katru rītu sagatavojiet vienai dienai nepieciešamo šķīdumu iekšķīgai lietošanai vai, ja kopējais dienas tilpums pārsniedz 640 ml pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 85,0 kg, šķīdums katrai devai jāgatavo atsevišķi.
 - Vispirms sajaukšanas pudelē ielejiet noteikto daudzumu ūdens. Pēc tam pievienojiet pulveri no paciņām.
 - Ar mērkausiņu noslēdziet sajaukšanas pudeli un vismaz 20 reizes apgrieziet to otrādi un atpakaļ, lai sajauktu maisījumu.
 - Pēc lietošanas sajaukšanas pudeli glabājiet istabas temperatūrā vai ledusskapī.
- Pirms katras lietošanas reizes sajaukšanas pudeli vismaz 3 reizes lēni apgrieziet otrādi un atpakaļ.

Pēc dienas trešās devas lietošanas atlikušais šķīdums ir jāizlej.

Precīzus ieteikumus par zāļu sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kā TK2d klīniskās izpausmes ir novērots paaugstināts aknu enzīmu līmenis un aknu darbības traucējumi/mazspēja. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar TK2d pēc ārstēšanas ar KYGEVVI novērota alanīnaminotransferāzes [ALAT] un/vai aspartātaminotransferāzes [ASAT] līmeņa paaugstināšanās. Pirms sāk ārstēšanu, jāpārbauda transamināžu līmenis, un ārstēšanas ar KYGEVVI laikā periodiski jākontrolē aknu darbības izmaiņas saskaņā ar parasto pacienta aprūpi.

Caureja ir ar TK2d saistīts simptoms, kā arī zināma KYGEVVI izraisīta blakusparādība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caureju var kontrolēt saskaņā ar parasto pacienta aprūpi, tajā skaitā ar līdzekļiem pret caureju. Atbilstoši caurejas smaguma pakāpei KYGEVVI deva jāsamazina vai lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz caureja mazinās vai atjaunojas tāda, kāda tā bija sākumstāvoklī, pēc tam lietošana pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu) jāatsāk līdz panesamas devas līmenim.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi *in vivo* nav veikti pieaugušiem vai pediatriiskajiem pacientiem. Zināmas citotoksiskas un pretvīrusu zāles (piemēram, cedazuridīns, cisplatīns, tipiracils, brivudīns, stavudīns, ribavarīns, fludarabīns) var mijiedarboties ar doksecitīnu un doksribtimīnu, ietekmējot enzīmus, kas metabolizē doksecitīnu vai doksribtimīnu, vai nukleozīdu transportierus. Šāda mijiedarbība līdz šim nav novērota pacientiem ar TK2d, kurus ārstē ar doksecitīnu un doksribtimīnu; tās klīniskā nozīme nav zināma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par doksecitīna un doksribtimīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Endogēnos pirimidīna nukleozīdus placentas nukleozīdu transportvielas transportē cauri placentai, palīdzot izpildīt augļa vajadzības pēc nukleozīdiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Plānojot grūtniecību un tās laikā var apsvērt KYGEVVI lietošanu, ja klīniskais ieguvums ir nozīmīgāks par risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai doksecitīns un doksribtimīns izdalās cilvēka pienā, bet endogēnie pirimidīna nukleozīdi un nukleotīdi dabīgi ir mātes piena sastāvā. Terapeitiskās devās lietota KYGEVVI ietekme uz jaundzimušajiem, kuri baroti ar krūti, nav paredzama. KYGEVVI var lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Doksecitīna un doksribtimīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav novērtēta. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Doksecitīns un doksribtimīns neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību biežuma pamatā ir klīnisko pētījumu (MT-1621-101 un TK0102) apkopotie dati par 50 pacientiem, kuri KYGEVVI lietoja laika posmu, kura mediāna ir 78,2 mēneši (min. 4, maks. 157), balstdevas mediāna bija 387,2 mg/kg/dienā doksecitīna un 387,2 mg/kg/dienā doksribtimīna (min. 170, maks. 400).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (86%), vemšana (28%), sāpes vēderā (tajā skaitā sāpes vēdera augšdaļā) (26%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, ir sakārtotas pēc *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas, ieteicamā termina un biežuma atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$). TK2d mazās izplatības un nelielās zāļu drošuma datubāzes dēļ nav iespējams noteikt nevēlamās blakusparādības, kuru biežums klasificēts kā reti vai ļoti reti.

6. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja Vemšana Sāpes vēderā (tajā skaitā sāpes vēdera augšdaļā)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi

Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, caureja, vemšana un sāpes vēderā (tajā skaitā sāpes vēdera augšdaļā) ir ļoti bieži ziņotas blakusparādības saistībā ar ārstēšanu ar doksecitīnu un doksribtimīnu. Apkopotajā drošuma grupā 37 no 50 dalībniekiem (74%) bija caureja drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas (< 3 mēneši). Vairākumā gadījumu caureja bija viegla vai vidēji smaga un parasti beidzās pati vai mazinājās, uz laiku samazinot devu. No 133 caurejas gadījumiem 12% (16/133) gadījumu bija jāsamazina deva uz laiku, kura mediāna bija 80 dienas (1. cet., 3. cet. = 33,0; 201,5). Neviens no 50 dalībniekiem nepārtrauca dalību pētījumā kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumu, tajā skaitā caurejas, dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav datu par simptomiem, kas būtu saistīti ar pārdozēšanu.

Devas 130 mg/kg/dienā doksecitīna un 130 mg/kg/dienā doksribtimīna, ko titrēja līdz balstdevai 400 mg/kg/dienā doksecitīna un 400 mg/kg/dienā doksribtimīna (starpdeva 260 mg/kg/dienā doksecitīna un 260 mg/kg/dienā doksribtimīna), klīniskajos pētījumos lietoja 3 vienādās dienas devās bez devu ierobežojošas toksicitātes.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams rūpīgi uzraudzīt, vai pacientiem neparādās jebkādas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATĶ kods: A16AX29

Darbības mehānisms

Doksecitīna un doksribtimīna primārais darbības mehānisms ir iekļaut nukleozīdus dezoksicitidīnu (dC) un dezoksitimidīnu (dT) skeleta muskuļu mitohondriālajā dezoksiribonukleīnskābē (DNS), lai atjaunotu mitohondriālās DNS kopiju skaitu un uzlabotu skeleta muskuļu darbību pacientiem ar TK2d. Doksecitīns un doksribtimīns, iespējams, izmanto atlikušo TK2 aktivitāti, kā arī citosola fosforilācijas ceļus, piemēram, timidīnkināzi 1 un dezoksicitidīna kināzi, lai mitohondrijā palielinātu mitohondriālās DNS prekursoru dezoksicitidīna trifosāta un dezoksitimidīna trifosāta daudzumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Oficiāli farmakodinamikas pētījumi ar doksecitīnu un doksribtimīnu nav veikti. Oficiālā klīniskajā pētījumā doksecitīna un doksribtimīna ietekme uz kardioelektrofizioloģiju nav noteikta, jo doksecitīns un doksribtimīns ir ķīmiski identiski visuresošiem endogēnajiem nukleozīdiem.

Klīniskā efektivitāte

Tika apkopoti dati no diviem klīniskajiem pētījumiem (MT-1621-101 un TK0102), lai pētītu doksecitīna un doksribtimīna efektivitāti un drošumu pacientiem ar ģenētiski apstiprinātu TK2d.

Retrospektīvā pacientu medicīnisko karšu analīzes pētījumā MT-1621-101 savāca datus par 38 pediatrikajiem un pieaugušiem pētījuma dalībniekiem ar TK2d, kurus ārstēja ar pirimidīna nukleozīdiem (nukleotīdiem). TK0102 ir atklāts, vienas grupas klīniskais pētījums dalībniekiem ar TK2d, kuri ir iepriekš ārstēti ar pirimidīna nukleozīdiem (nukleotīdiem). Pētījumā TK0102 iekļāva pavisam 47 pētījuma dalībniekus; 35 dalībnieki bija no pētījuma MT-1621-101. Pēc iekļaušanas TK0102 pētījumā, pētījuma dalībniekus sāka ārstēt ar (vai mainīja ārstēšanu uz) doksecitīnu un doksribtimīnu.

Kopā pētījumi MT-1621-101 un TK0102 aptver 39 unikālus ārstētus dalībniekus, kuriem TK2d simptomi parādījās ≤ 12 gadu vecumā. Kopā 26 pacienti (67%) bija vīriešu dzimuma, TK2d simptomu parādīšanās vecuma mediāna bija 1,89 gadi (1. cet., 3. cet. = 1,2; 2,7) un ārstēšanas ilguma mediāna bija 91,4 mēneši (1. cet., 3. cet. = 80,2; 117,8; visi ārstēti > 5gadiem).

Attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāji, mākslīgās ventilācijas atbalsts un barošanas zondes atbalsts tika salīdzināti pirms un pēc ārstēšanas.

Motorisko funkciju starpposma mērķrādītāji

Attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju zudums un atgūšana pirms ārstēšanas un pēc ārstēšanas pētījumos MT-1621-101 + TK0102 ārstētās populācijas apakšgrupai ar TK2d simptomu parādīšanās vecumu ≤ 12 gadi ir apkopota 7. tabulā.

7. tabula. Zudušie un atgūtie attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāji, TK2d simptomu parādīšanās vecums ≤ 12 gadi, MT-1621-101 + TK0102 novērtējamā populācija

	ZUDIS		ATGŪTS	
	Pirms ārstēšanas sākuma ^(a)	Pēc ārstēšanas sākuma ^(b)	Pirms ārstēšanas sākuma ^(c)	Pēc ārstēšanas sākuma ^(d)
≥ 1 starpposma mērķrādītāju spējas	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju spēja				
Turēt galvu taisni, bez palīdzības	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Sēdēt taisni, bez palīdzības	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Stāvēt, ar palīdzību	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
bez palīdzības	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Staigāt, ar palīdzību	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
bez palīdzības	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)

7. tabula. Zudušie un atgūtie attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāji, TK2d simptomu parādīšanās vecums ≤ 12 gadi, MT-1621-101 + TK0102 novērtējamā populācija

	ZUDIS		ATGŪTS	
	Pirms ārstēšanas sākuma ^(a)	Pēc ārstēšanas sākuma ^(b)	Pirms ārstēšanas sākuma ^(c)	Pēc ārstēšanas sākuma ^(d)
Kāpt pa kāpnēm, ar palīdzību	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
bez palīdzības	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Skriet	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a) Attiecībā uz apkopojumu par laiku pirms ārstēšanas saucējs ir to dalībnieku skaits, kuri sākumā ieguva attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju periodā pirms ārstēšanas.

^(b) Attiecībā uz apkopojumu par laiku pēc ārstēšanas saucējs ir to dalībnieku skaits, kuri sākumā ieguva attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju un to nezaudēja pirms ārstēšanas vai ieguva attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju pēc ārstēšanas.

^(c) Saucējs ir to dalībnieku skaits, kuri sākumā ieguva attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju un šo mērķrādītāju zaudēja periodā pirms ārstēšanas.

^(d) Saucējs ir to dalībnieku skaits, kuri zaudēja attīstības motorisko funkciju starpposma mērķrādītāju pirms ārstēšanas un to neatguva pirms ārstēšanas vai zaudēja attīstības starpposma mērķrādītāju pēc ārstēšanas.

Mākslīgās ventilācijas un barošanas atbalsts

No pētījumā MT-1621-101 + TK0102 ārstētās populācijas ar TK2d simptomu parādīšanās vecumu ≤ 12 gadi 18/39 (46%) dalībniekiem pirms ārstēšanas sākuma uzsāka mākslīgās ventilācijas atbalstu un nevienam dalībniekam nepārtrauca mākslīgās ventilācijas atbalstu. Pēc ārstēšanas uzsākšanas 5/21 (24%) dalībniekiem sāka mākslīgās ventilācijas atbalstu, bet 5/23 (22%) dalībniekiem pārtrauca mākslīgās ventilācijas atbalstu.

Attiecībā uz barošanas atbalstu pirms ārstēšanas uzsākšanas 12/39 (31%) dalībniekiem izmantoja barošanas zondi. Pēc ārstēšanas uzsākšanas 4/28 (14%) dalībniekiem uzsāka barošanas atbalstu, 2 no šiem dalībniekiem pēc tam —novērošanas periodā pēc ārstēšanas — pārtrauca barošanas atbalstu.

Iznēmuma apstākļi

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Doksecitīna un doksribtimīna farmakokinētiskās īpašības ir pētītas veseliem brīvprātīgajiem, dalībniekiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pediatriskajiem un pieaugušiem dalībniekiem ar TK2d. Doksecitīna un doksribtimīna farmakokinētikai raksturīgs vidējs līdz liels individuālais un starpindividuālais mainīgums.

Uzsūkšanās

Doksecitīna un doksribtimīna absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas cilvēkam nav zināma, bet tiek novērtēta kā zema (< 10%). Pēc doksecitīna un doksribtimīna iekšķīgas lietošanas dC un dT vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 1,5 stundās (T_{max}) tukšā dūšā. Sistēmiska iedarbība (atbilstoši sākumstāvoklim koriģēta C_{max} un AUC_{0-t}) pēc doksecitīna un doksribtimīna atsevišķu iekšķīgi lietojamu devu palielināšanas (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg un 266,6 mg/kg) veseliem brīvprātīgajiem palielinās mazāk nekā proporcionāli devai attiecībā uz dC (ģeometriskā vidējā lieluma [%geoCV] AUC_{0-t} vērtības attiecīgi 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] un 30,79 [76,5] ng*h/ml) un vairāk nekā proporcionāli devai attiecībā uz dT (ģeometriskā vidējā lieluma [%geoCV] AUC_{0-t} vērtības attiecīgi 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] un 91,15 [94,1] ng*h/ml).

Doksecitīna un doksribtimīna 266,6 mg/kg lietošana kopā ar malīti ar augstu tauku un kaloriju saturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, atbilstoši sākumstāvoklim koriģēto C_{max} un AUC_{0-t} palielināja par attiecīgi 79% un 137% attiecībā uz plazmas dC un par attiecīgi 27% un 74% attiecībā uz plazmas dT, kas apstiprina nozīmīgu uztura ietekmi. Ēdienam ar augstu tauku un kaloriju saturu bija nosliece paildināt dC un dT T_{max} par vidējo vērtību 2,02 h attiecībā uz dC un 4,00 h attiecībā uz dT. KYGEVVI jālieto kopā ar uzturu, lai nodrošinātu labāku doksecitīna un doksribtimīna biopiejamību un mazinātu PF mainīgumu nepastāvīgu devu dēļ pēc ēšanas un tukšā dūšā.

Izkliede

Doksecitīna un doksribtimīna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir samērā vāja (piesaistās mazāk par 10%).

Biotransformācija

Dezoksicitidīnu un dT galvenokārt noārda (katabolizē) attiecīgi citidīna dezamināze un timidīna fosforilāze līdz nukleobāzēm un 2-dezoksi- α -D-ribozes 1-fosfāta daļai. Dezoksicitidīna katabolisma starpprodukti ir dezoksiuridīns, uracils un dihidrouracils, bet gala produkti ir β -alanīns, amonjaks un CO_2 . Timīnu, dezoksitimidīna pirimidīna nukleobāzi, pēc tam katabolizē līdz dihidrotimīnam un galu galā līdz γ -amino-izosviestskābei un CO_2 . Doksecitīns un doksribtimīns nav zināmu CYP enzīmu substrāti.

Eliminācija

dC un dT masas balance pēc doksecitīna un doksribtimīna iekšķīgas lietošanas nav noteikta. Vielmaiņu aknās un ārpus aknām uzskata par galveno dC un dT klīrensa ceļu tādā koncentrācijā plazmā, kas ir saistīta ar ieteicamo doksecitīna un doksribtimīna devu diapazonu.

Veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas iekšķīgas doksecitīna un doksribtimīna devas lietošanas neskarta dC un dT izvadīšanas apjoms ar urīnu ir ļoti neliels (< 1% devas). Tomēr, ņemot vērā paredzamo zemo perorālo bioloģisko pieejamību, eliminācija caur nierēm varētu būt izteiktāka. Ieteicamajā devu diapazonā nemainīta dC un dT eliminācija caur nierēm, iespējams, ir mazsvarīgs ceļš.

Īpašas pacientu grupas

Atbilstoši populācijas farmakokinētikas analīzei vecums (diapazons: no 0,8 līdz 81 gadam), dzimums un rase nebija nozīmīgi mainīguma kovariāti doksecitīna un doksribtimīna farmakokinētikā; vecums bija nozīmīgs dT aprēķinātās sākotnējās plazmas koncentrācijas kovariāts. Devas pielāgošana vecuma, dzimuma un rases dēļ nav ieteicama.

Nieru darbības traucējumi

Īpašā klīniskajā pētījumā nieru darbības traucējumi bija saistīti ar nozīmīgu dC un dT sistēmiskas iedarbības palielināšanos (C_{max} , AUC_{0-t}) pēc vienas iekšķīgas doksecitīna un doksribtimīna 266,6 mg/kg devas lietošanas (133,3 mg/kg doksecitīna un 133,3 mg/kg doksribtimīna) pieaugušiem brīvprātīgajiem bez TK2d ar vidēji smagiem (aGFĀ $no \geq 30$ līdz ≤ 59 ml/min/1,73 m²) vai smagiem (aGFĀ $no \geq 15$ līdz ≤ 29 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar atbilstīgiem veseliem brīvprātīgajiem ar normālu nieru darbību. dC un dT sistēmiskai iedarbībai bija raksturīgs liels starpindividuālais mainīgums. Atbilstoši sākumstāvoklim koriģētais plazmas dC AUC_{0-t} (ģeometriskais vidējais lielums) bija par 122% (56,4, salīdzinot ar 25,4 ng*h/ml) un 66% (52,8, salīdzinot ar 31,8 ng*h/ml) lielāks dalībniekiem attiecīgi ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar atbilstīgu veselu pētījuma dalībnieku kontroles grupām. Atbilstoši sākumstāvoklim koriģētais plazmas dT AUC_{0-t} (ģeometriskais vidējais lielums) bija par 447% (23,7, salīdzinot ar 4,34 ng*h/ml) un 148% (31,5, salīdzinot ar 12,7 ng*h/ml) lielāks dalībniekiem attiecīgi ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar atbilstīgiem veseliem dalībniekiem. Visām grupām neskarta dC un dT izvadīšanas apjoms ar urīnu bija neliels (< 1% devas).

Tomēr paredzams, ka absolūtā perorālā bioloģiskā pieejamība būs zema, tādēļ, pamatojoties vienīgi uz urīna ekskrecijas datiem, nieru funkcijas ietekme var tikt novērtēta par zemu.

Aknu darbības traucējumi

Īpaši pētījumi, lai novērtētu doksecitīna un doksribtimīna farmakokinētiku aknu darbības traucējumu gadījumā, nav veikti.

Pediātriskā populācija

Pediātriskie pacienti ar TK2d klīniskās programmas ietvaros doksecitīnu un doksribtimīnu lietoja pēc tāda paša dozēšanas režīma (atbilstoši ķermeņa masai) kā pieaugušie. dC un dT iedarbības sistēmiskas atšķirības pediātriskajiem un pieaugušiem dalībniekiem, ņemot vērā starpindividuālo mainīgumu un pacientu ierobežoto skaitu, nebija acīmredzamas. Nevar izslēgt nobriešanas procesu ietekmi uz vielmaiņas ceļiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, kā arī toksisku ietekmi uz jaundzimušajiem dzīvniekiem neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Trušu pēcnācējiem biežāk novēroja paplašinātu aortu, šauru plaušu stumbru, deformētus krūškaula segmentus, nepilnīgi pārkaulojušos krūškaula segmentus un nepilnīgi pārkaulojušos kakla skriemeļu ķermeņus. Tomēr šīs malformācijas un skeleta anomālijas novēroja tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums krietni pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās, un tikai augļiem, kas dzimuši mātītēm ar maternālu toksicitāti. Turklāt žurkām nenovēroja embrija un augļa toksicitāti. Tāpēc šādu iedarbību klīniskajā lietošanā uzskata par maznozīmīgu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, šķīdumiem, pulveriem vai uzturu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

Pēc sagatavošanas

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Var uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Ja neizlieto 16 stundu laikā, šķīdums iekššķīgai lietošanai jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Laminēta folijas paciņa, kas ir izgatavota no PET/alumīnija/zema blīvuma polietilēna.

Iepakojuma lielums: 30 paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana

- Doksecitīna un doksribtimīna šķīdumu iekšķīgai lietošanai sagatavojiet istabas temperatūrā.
- Izmantojiet sajaukšanas pudeli un mērkausiņu („dozēšanas sistēmu”) no ievadīšanas ierīces komplekta.
- Pulveri no noteiktā skaita paciņu izšķīdiniet istabas temperatūras ūdenī.
 - Katra paciņa satur 2 g doksecitīna un 2 g doksribtimīna.
 - Katrai paciņai lietojiet 40 ml ūdens.
- Katru rītu sagatavojiet vienai dienai nepieciešamo šķīdumu iekšķīgai lietošanai vai, ja kopējais dienas tilpums pārsniedz 640 ml pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > 85,0 kg, šķīdums katrai devai jāgatavo atsevišķi.
 - Vispirms sajaukšanas pudelē ielejiet noteikto daudzumu ūdens. Pēc tam pievienojiet pulveri no paciņām.
 - Ar mērkausiņu noslēdziet sajaukšanas pudeli un vismaz 20 reizes apgrieziet otrādi un atpakaļ, lai sajauktu maisījumu.
- Pēc sagatavošanas šķīdums iekšķīgai lietošanai jāizlieto 16 stundu laikā.
- Pirms katras lietošanas reizes sajaukšanas pudeli vismaz 3 reizes lēni apgrieziet otrādi un atpakaļ.
- Pēc dienas trešās devas lietošanas atlikušo šķīdumu izlejiet.

Barošanas zondes

KYGEVVI sagatavotais šķīdums iekšķīgai lietošanai sader ar visbiežāk pieejamajām barošanas zondēm (poliuretāna, polivinilhlorīda, silikona), kuru izmērs ir 4 frenči un lielāks un maksimālais garums ir 125 cm. Zondes skalošanai ir pietiekama viena skalošanas reize ar tādu tilpumu ūdens, kas ir vienāds ar zondes uzpildīšanas tilpumu. Ievērojiet barošanas zondes lietošanas norādījumus, lai ievadītu zāles.

Sagatavotais šķīdums ir opalescējošs un bezkrāsains, un tā augšā vai apakšā var būt nedaudz pulvera nogulšņu.

Skatīt lietošanas pamācību lietošanas instrukcijas beigās.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2013/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

DD/MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Atjauninātais RPP jāiesniedz līdz {*CHMP* noteiktais termiņš}.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): TK0109: aprakstīt ārstēšanas ar doksecitīnu un doksribtimīnu drošumu un klīniskos iznākumus pacientiem, kam ir timidīnkīnāzes 2 deficīts (TK2d), un tā simptomi parādījušies 12 gadu vecumā vai agrāk.	Katru gadu (ikgadēja atkārtota izvērtēšana)
Lai nodrošinātu atbilstošu Kygevvi drošuma un efektivitātes uzraudzību pacientiem ar timidīnkīnāzes 2 deficītu (TK2d), RAĪ katru gadu ir jāsniedz atjaunināta informācija par jebkādam jaunām ziņām attiecībā uz Kygevvi drošumu un efektivitāti.	Katru gadu (ikgadēja atkārtota izvērtēšana)

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KYGEVVI 2 g/2 g pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
doxycitinum/doxribtiminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 2 g doksecitīna un 2 g doksribtimīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
30 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc sagatavošanas.

Iespiest un pacelt, lai atvērtu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Sagatavots šķīdums iekšķīgai lietošanai: izlietot 16 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Sagatavots šķīdums iekšķīgai lietošanai: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Var uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2013/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

kygevv 2 g/2 g

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

KYGEVVI 2 g/2 g pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai
doxycitinum/doxribtimum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

KYGEVVI 2 g/2 g pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai *doxycitinum/doxribtiminum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir KYGEVVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms KYGEVVI lietošanas
3. Kā lietot KYGEVVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt KYGEVVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir KYGEVVI un kādam nolūkam to lieto

KYGEVVI satur aktīvās vielas doksecitīnu un doksribtimīnu. KYGEVVI ir zināms kā nukleozīdu terapija.

KYGEVVI lieto, lai bērniem un pieaugušajiem, kuriem tā simptomi parādījušies 12 gadu vecumā vai agrāk, ārstētu timidīnkināzes 2 deficītu (TK2d) — retas formas pārmantotu mitohondriālās DNS deplēcijas un delēcijas sindromu.

Mitohondriji ir šūnas daļas, kas ražo šūnas enerģiju, un tiem ir savs ģenētiskais materiāls, ko dēvē par mitohondriālo DNS. TK2d izraisa mutācijas (izmaiņas) gēnā, kas tiek dēvēts par TK2 un kas sniedz norādījumus sintezēt proteīnu, kas pazīstams kā timidīnkināze 2. Šis proteīns palīdz mitohondrijiem pareizi darboties. Mutācijas TK2 gēnā izraisa defektīva proteīna ražošanu. Rezultātā mitohondriji nespēj izgatavot pietiekamu skaitu savas DNS kopiju, kas pacientiem ar TK2d izraisa pakāpenisku enerģijas zudumu. TK2d galvenokārt ietekmē muskuļus, izraisot vājumu, īpaši muskuļos, kas vajadzīgi kustībām, elpošanai un norīšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms KYGEVVI lietošanas

Nelietojiet KYGEVVI šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms KYGEVVI lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, jo ārstēšanas ar KYGEVVI laikā var paaugstināties aknu funkcionālo izmeklējumu rādītāji. Ārsts pārbaudīs Jums aknas gan pirms ārstēšanas ar KYGEVVI, gan tās laikā.
- Jums ir caureja, jo iespējams, ka ārstam būs jāpielāgo Jūsu deva.

Citas zāles un KYGEVVI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, kas spēj iznīcināt šūnas, piemēram, vēža šūnas, un pretvīrusu zāles (piemēram, cedazuridīnu, cisplatīnu, tipiracilu, brivudīnu, stavudīnu, ribavarīnu, fludarabīnu)

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

KYGEVVI iedarbība grūtniecības laikā nav zināma, tāpēc nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, ja vien ārsts īpaši to neiesaka.

Ja plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā, lai gan nav sagaidāma ietekme uz bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai gandrīz neietekmē transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

3. Kā lietot KYGEVVI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze mitohondriālu traucējumu ārstēšanā.

KYGEVVI devas

- KYGEVVI deva ir atbilstoša ķermeņa masai. Ārsts pateiks, cik paciņu un kāds tilpums ūdens Jums jāizmanto dienai nepieciešamās devas pagatavošanai.
- Ieteicamā dienas sākuma deva ir 130 mg doksecitīna un 130 mg doksribtimīna uz katru ķermeņa masas kg dienā.
- Ārsts var pielāgot Jums devu atbilstoši tam, cik labi to panesat.
- Ārsts var mainīt paciņu skaitu, lai sasniegtu ieteicamo devu atbilstoši ķermeņa masas izmaiņām.
- Šīs zāles vienmēr lietojiet kopā ar uzturu.

KYGEVVI sagatavošana

- Lai pagatavotu gatavo šķīdumu iekšķīgai lietošanai, izmantojiet ieteikto dozēšanas sistēmu (sajaukšanas pudeli un mērkausiņu).
- KYGEVVI sagatavošanai drīkst izmantot tikai istabas temperatūras ūdeni (robežās no 15°C līdz 25°C).
- Nesajauciet KYGEVVI pulveri ar citām zālēm, šķīdumiem, pulveriem vai uzturu.
- Jums uzmanīgi jāizlasa un tā jāievēro iekļautā „**Lietošanas pamācība**” par to, kā sagatavot un lietot KYGEVVI.

KYGEVVI lietošana

- Iekšķīgi (perorāli) 3 reizes dienā vienādi sadalītās devās ar aptuveni 6 stundu ±2 stundu starplaiku.
- KYGEVVI ir jālieto kopā ar uzturu.
- Ja deva ir izlaista vai ja neesat pārliecināts, ka esat lietojis visas zāles, nelietojiet vēl vienu devu. Nogaidiet līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.
- Ja nepieciešams, šīs zāles var ievadīt caur barošanas zondi barošanas laikā vai pēc tās (skatīt punktu „Barošanas zondes izmantošana”).

Barošanas zondes izmantošana

- KYGEVVI šķīdums iekšķīgai lietošanai sader ar visbiežāk pieejamajām barošanas zondēm (poliuretāna, polivinilhlorīda, silikona), kuru izmērs ir 4 frenči un maksimālais garums ir 125 cm.
- KYGEVVI noteikti jāievada barošanas laikā vai pēc tās.
- Ja KYGEVVI lietojat vai dodat caur barošanas zondi, noteikti ievērojiet ražotāja norādījumus. Papildinformāciju lūdziet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja esat lietojis KYGEVVI vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jūs nejauši esat lietojis lielāku KYGEVVI devu nekā parakstītā, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot KYGEVVI

Ja esat izlaidis KYGEVVI devu, tā jālieto, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja līdz nākamajai plānotajai devai atlikušas ne vairāk par 2 stundām, nav jālieto izlaistā deva un nākamā deva Jums jālieto parastajā laikā. Nedrīkst lietot dubultu vai papildu devu, lai aizvietotu izlaistu devu.

Ja pārtraucat lietot KYGEVVI

Ārstēšanas ar šīm zālēm pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt simptomu atjaunošanos. Pirms KYGEVVI lietošanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts, iespējams, gribēs Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Caureja
- Vemšana
- Sāpes vēderā

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt KYGEVVI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Sagatavotais šķīdums

Pēc sagatavošanas šķīdums jāizlieto 16 stundu laikā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Var uzglabāt ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C). Nesasaldēt.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KYGEVVI satur

- Aktīvās vielas ir doksecitīns un doksribtimīns. Viena paciņa satur 2 g doksecitīna un 2 g doksribtimīna.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b).

KYGEVVI ārējais izskats un iepakojums

KYGEVVI ir balts vai gandrīz balts pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā. Katrā kastītē ir 30 paciņas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas pamācība

Satura radītājs

- **Lietošanas pamācība**
 - Svarīga informācija
- **Pirms lietošanas**
 - KYGEVVI sagatavošanai un lietošanai vai ievadīšanai nepieciešamie piederumi
- **Svarīga informācija**
 - Kas Jums jāzina pirms KYGEVVI sagatavošanas un lietošanas vai ievadīšanas
- **Vienai dienai nepieciešamā KYGEVVI sagatavošana**
 - Piederumu sagatavošana
 - Ūdens nomērīšana un pulvera paciņu pievienošana
 - Zāļu sajaukšana un pārbaude
- **Dozēšanas metodes**
 - Kā nomērīt atsevišķo devu
- **Atsevišķās devas, kas ir vienādas ar 50 ml vai lielākas**
 - Atsevišķās devas nomērīšana un lietošana vai došana
- **Atsevišķās devas, kas ir mazākas par 50 ml**
 - Atsevišķās devas nomērīšana un lietošana vai došana
- **Starp atsevišķajām devām**
 - Nokopšana pēc pirmās un otrās atsevišķās devas
- **Nokopšana dienas beigās**
 - Izliešana un nokopšana pēc trešās atsevišķās devas
- **Mērkausiņa apkope**
 - Blīves aizstāšana, ja tā ir nozaudēta vai bojāta
- **Kontaktinformācija**
 - Sazināšanās ar veselības aprūpes sniedzēju vai farmaceitu

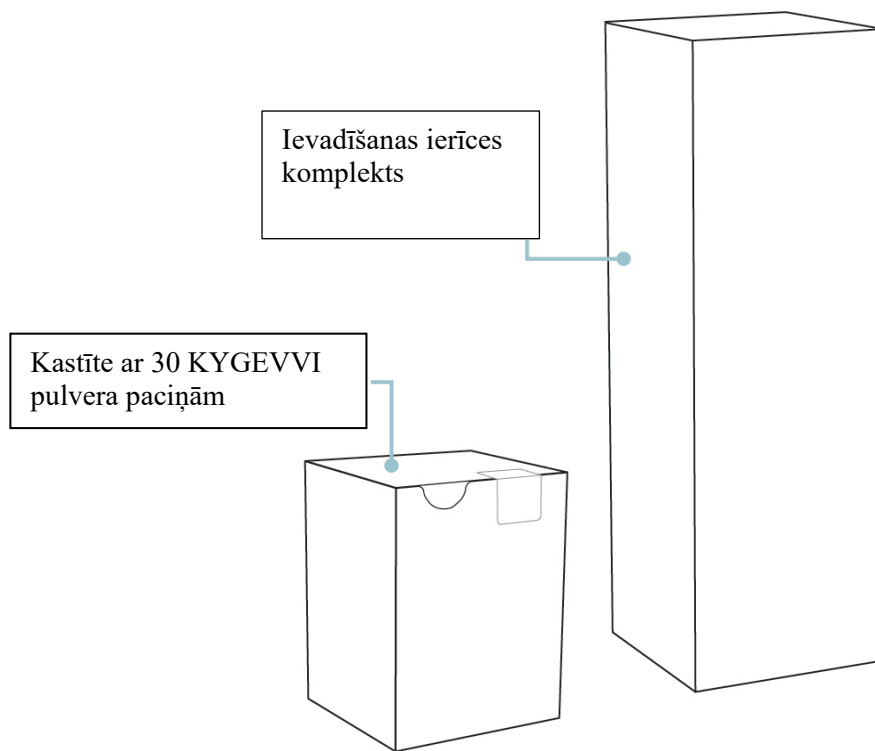
Lietošanas pamācība

Svarīga informācija

Šajā lietošanas pamācībā ir informācija par to, kā sagatavot un lietot „vai dot” vienai dienai nepieciešamo KYGEVVI.

Pirms KYGEVVI lietošanas vai ievadīšanas un katru reizi, kad saņemat jaunu iepakojumu, izlasiet šo lietošanas pamācību. Iespējams, tajā būs jauna informācija. Šī informācija neaizstāj konsultācijas ar veselības aprūpes sniedzēju par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

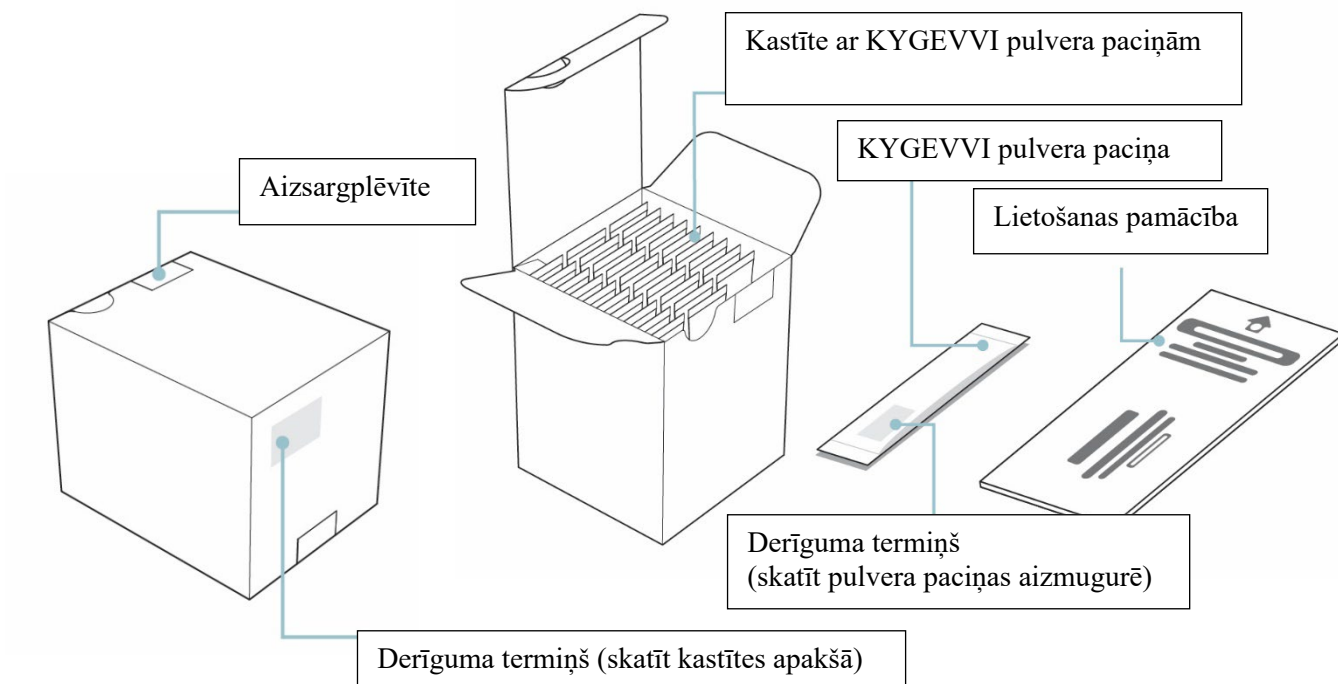
Kad Jums pirmo reizi parakstīs KYGEVVI, Jums izsniegs kastīti(-es) ar 30 KYGEVVI pulvera paciņām un ievadīšanas ierīces komplektu (skatīt **A attēlu**).



A attēls

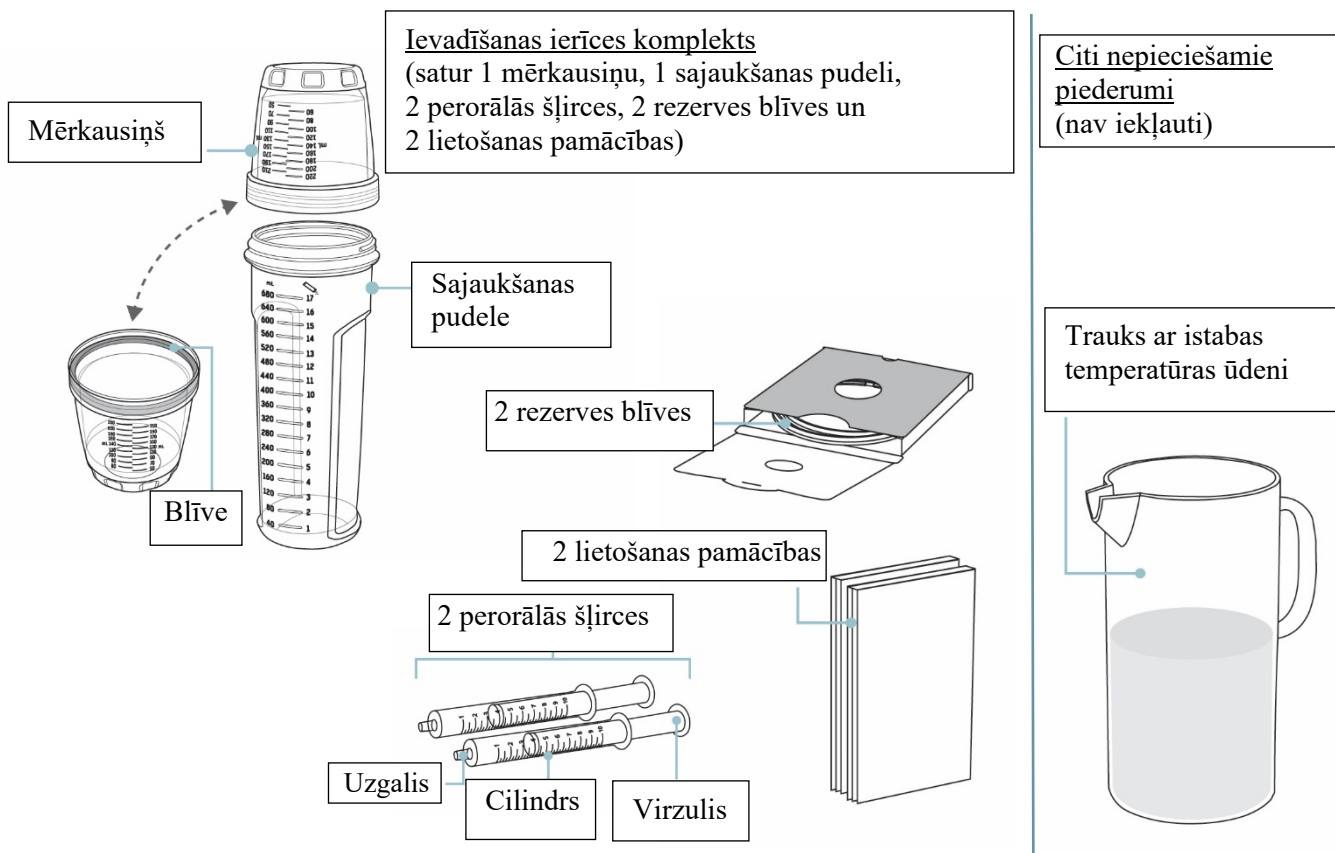
Pirms lietošanas

KYGEVVI sagatavošanai un lietošanai vai ievadīšanai nepieciešamie piederumi Kastīte ar 30 KYGEVVI pulvera paciņām



Pirms lietošanas

KYGEVVI sagatavošanai un lietošanai vai ievadīšanai nepieciešamie piederumi

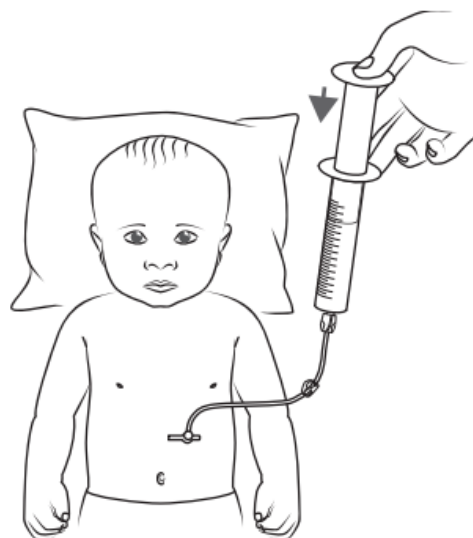


Svarīga informācija

Kas Jums jāzina pirms KYGEVVI sagatavošanas un lietošanas vai ievadīšanas

- Jūs sagatavosiet **vienai dienai nepieciešamo** KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai, kas jālieto **3 vienādās devās** dienas gaitā (aptuveni ar **6 stundu** starplaiku).
- Ja Jūsu vai pacienta, kuru aprūpējat, ķermeņa masa pārsniedz 85,0 kg, ārsts var teikt, ka 3 dienas devas Jums jāgatavo atsevišķi. Šādā gadījumā ir svarīgi konsultēties ar ārstu par detalizētajām sagatavošanas darbībām.
- KYGEVVI drīkst sagatavot un dot tikai pieaugušie.
- Izmantojiet tikai ievadīšanas ierīces komplektā iekļauto mērkausiņu, sajaukšanas pudeli un perorālās šļirces.
- Katrā ievadīšanas ierīces komplektā ir divas perorālās šļirces. Otru perorālo šļirci glabājiet rezervei.
- Pirms pirmās lietošanas reizes izskalojiet un nosusiniet sajaukšanas pudeli un mērkausiņu. **Nelietojiet** mērkausiņu, sajaukšanas pudeli vai perorālo šļirci, ja tā ir netīra vai bojāta.
- Katru ievadīšanas ierīces komplektu drīkst izmantot 6 mēnešus. Ja Jums ir nepieciešama apmaiņa, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.
- Sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju vai farmaceitu par apmaiņu, ja sajaukšanas pudele, mērkausiņš vai perorālā šļirce ir bojāta, vai ja nav atzīmju vai tās vairs nav salasāmas.
- **Nelietojiet** pulvera paciņas, ja kastītes aizsargplēvīte ir atplēsta.
- KYGEVVI pulveri sajauciet tikai ar istabas temperatūras ūdeni. **Nesajauciet** KYGEVVI pulveri ar aukstu vai karstu ūdeni, piena pulveriem vai citiem šķīdumiem vai uzturu. Pēc 3 atsevišķo devu lietošanas KYGEVVI šķīdums iekšķīgai lietošanai var palikt pāri. Katras dienas beigās visu atlikušo KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai izlejiet (likvidējiet).
- Ja pirms lietošanas pulveris izbirst no paciņas, **nelietojiet** paciņu. Izmetiet to un lietojiet jaunu KYGEVVI pulvera paciņu.

KYGEVVI šķīdums iekšķīgai lietošanai sader ar vairumu barošanas zonžu. Izpildiet šajā pamācībā aprakstītās darbības, lai sagatavotu vienai dienai nepieciešamo KYGEVVI, pēc tam rīkojieties saskaņā ar barošanas zondes pamācību, lai KYGEVVI dotu, izmantojot barošanas zondi.



Vienai dienai nepieciešamā KYGEVVI sagatavošana

Piederumu sagatavošana

1. darbība

- a) Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- b) Sajaukšanas pudeli, mērkausiņu un perorālo šļirci (ja tāda ir nepieciešama atsevišķās devas nomērīšanai) novietojiet uz tīras, labi apgaismotas, līdzenas darba virsmas. Ja mērkausiņš ir nostiprināts uz sajaukšanas pudeles, noskrūvējiet to no sajaukšanas pudeles un nolieciet atsevišķi (skatīt **B attēlu**).
- c) Pirmo reizi atverot KYGEVVI kastīti, atplēsiet aizsargplēvēti.
- d) Izņemiet no kastītes vienai dienai nepieciešamā KYGEVVI noteikto skaitu pulvera paciņu.
- e) **Neatveriet** KYGEVVI pulvera paciņas līdz 2. darbībai.

Piezīme. Sajaukšanas pudeles priekšpusē ir atzīmes ar soli 40 ml, katrs solis atbilst vienai zāļu paciņai.

Mērkausiņa priekšpusē un aizmugurē ir atzīmes ik pēc 10 ml, kas savstarpējas nobīdes dēļ nodrošina mērījumus pa 5 ml.



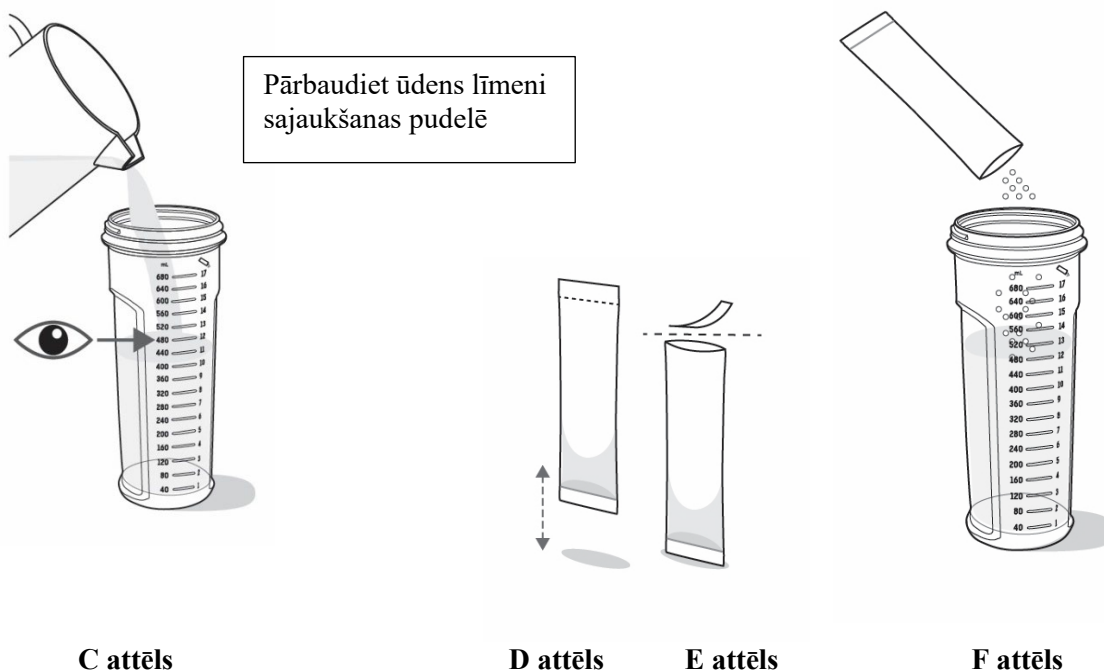
B attēls

Vienai dienai nepieciešamā KYGEVVI sagatavošana

Ūdens nomērīšana un pulvera paciņu pievienošana

2. darbība

- a) Uz līdzenas virsmas sajaukšanas pudelē ielejiet noteikto daudzumu istabas temperatūras ūdens (skatīt **C attēlu**).
 - **Nelejiet** ūdeni mērkausiņā.
 - **Svarīgi!** Pirms šīs darbības sajaukšanas pudelē **nepievienojiet** pulveri no paciņām.
- b) Pārbaudiet, vai sajaukšanas pudelē ūdens ir iepildīts līdz atzīmei, kas atbilst veselības aprūpes sniedzēja norādītajam daudzumam. Atzīmei jāatbilst arī paciņu skaitam, kas vajadzīgas vienai dienai nepieciešamajam daudzumam (skatīt **C attēlu**).
- c) Pārbaudiet, vai esat noskaitījuši un atlikuši pareizo skaitu KYGEVVI pulvera paciņu, kas vajadzīgas vienai dienai nepieciešamajam daudzumam, kā norādīts receptē.
- d) Pulvera maisiņu uzsitiet pa cietu virsmu, lai pulveris nosēstos paciņas apakšā zem punktētās līnijas (skatīt **D attēlu**).
- e) Rūpīgi nolokiet un noplēsiet vai nogrieziet paciņas daļu pa punktēto līniju (skatīt **E attēlu**). Ja pulveris izbirst, **nelietojiet** to. Pulvera paciņu izmetiet un lietojiet jaunu paciņu.
- f) Visu pulvera paciņas saturu ieberiet sajaukšanas pudelē, kurā ir ūdens. Uzmanieties, lai pulvera paciņa neiekristu sajaukšanas pudelē (skatīt **F attēlu**).
- g) Sajaukšanas pudelē vienā reizē ieberiet pulveri tikai no 1 paciņas. Ar katru pulvera paciņu atkārtojiet **2.d** līdz **2.f darbību**, līdz esat iebēris pulveri no noteiktā paciņu skaita, kas vajadzīgas vienai dienai nepieciešamajam daudzumam.



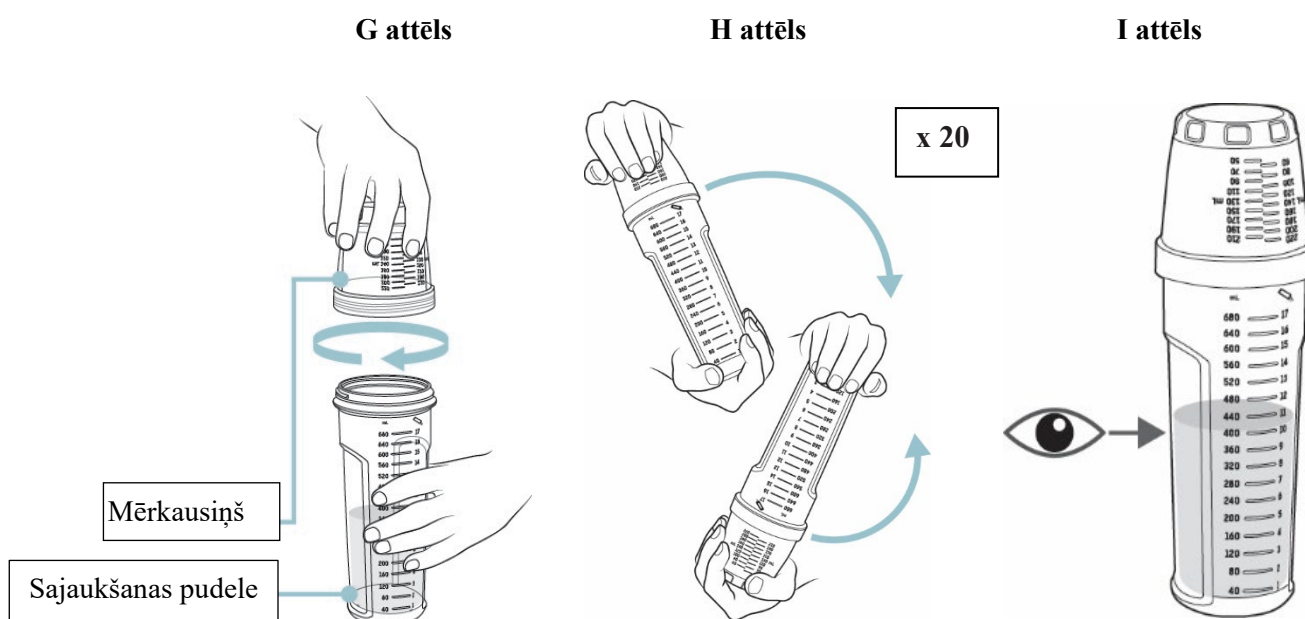
Vienai dienai nepieciešamā KYGEVVI sagatavošana

Zāļu sajaukšana un pārbaude

3. darbība

- Mērkausiņu cieši uzskrūvējiet sajaukšanas pudelei (skatīt **G attēlu**).
- Vienu plaukstu novietojiet sajaukšanas pudeles galā un otru plaukstu — mērkausiņa galā. Pudeli lēnām apgrieziet otrādi un atpakaļ. **Atkārtojiet vismaz 20 reizes** (skatīt **H attēlu**).
- Pārbaudiet šķīdumu. Ja redzami kunkuļi, turpiniet grozīt pudeli, līdz tie izzūd (skatīt **I attēlu**).
- Šķīdums būs duļķains, un tā augšā vai apakšā būs nedaudz pulvera nogulšņu, tas ir normāli.

Tagad Jūs esat sagatavojis vienai dienai nepieciešamo KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai **3 atsevišķām devām** vai atsevišķo devu, ja ārsts Jums teicis atsevišķās devas gatavot atsevišķi. KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai lietojiet kopā ar uzkodu vai maltīti.



Dozēšanas metodes

Kā nomērīt atsevišķo devu

Ir 2 atšķirīgas metodes, kā lietot vai dot KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai, tas ir atkarīgs no atsevišķās devas. Skatiet nākamajā tabulā, lai noteiktu, kura darbība Jums jāizpilda.

Devas, kas ir vienādas ar 50 ml vai lielākas	Devas, kas ir mazākas par 50 ml (mērkausiņu izmanto tikai devas sagatavošanai)
<p style="text-align: center;">Piemērs 100 ml</p>  <p style="text-align: center;">Izpildiet 4. darbību</p>	<p style="text-align: center;">Piemērs 14 ml</p>  <p style="text-align: center;">Izpildiet 5. darbību</p>

Atsevišķās devas, kas ir vienādas ar 50 ml vai lielākas

Atsevišķās devas nomērīšana un lietošana vai došana

Lai nomērītu un lietotu vai dotu atsevišķo devu, Jums būs jāizmanto mērkausiņš.

4. darbība Atsevišķās devas, kas ir vienādas ar 50 ml vai lielākas

- Pārbaudiet, vai mērkausiņš uz sajaukšanas pudeles ir cieši noslēgts, un sajauciet jau sagatavoto šķīdumu iekšķīgai lietošanai, sajaukšanas pudeli vismaz 3 reizes lēni apgriežot otrādi un atpakaļ.
- Mērkausiņu noskrūvējiet no sajaukšanas pudeles un novietojiet uz līdzenas virsmas.
- KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai no sajaukšanas pudeles leļiet mērkausiņā, līdz tas sasniedz Jums parakstītās atsevišķās devas atzīmi uz mērkausiņa (skatīt **J attēlu**). **Piezīme.** Jūsu deva var atšķirties no J attēlā parādītās devas.
- Izdzeriet vai dodiet no mērkausiņa visu šķīdumu iekšķīgai lietošanai (skatīt **K attēlu**).
- Kad pienācis laiks lietot **otro vai trešo atsevišķo devu**, katrai atsevišķajai devai atkātojiet **4.a līdz 4.d darbību**.
- Pēc **pirmās vai otrās atsevišķās devas** lietošanas pārejiet uz **6. darbību**, kur ir norādījumi par to, kā tīrīt piederumus un uzglabāt KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Pēc **trešās atsevišķās devas** lietošanas pārejiet uz **7. darbību**, kur ir norādījumi par to, kā tīrīt piederumus un izmest KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai.



J attēls



K attēls

Atsevišķās devas, kas ir mazākas par 50 ml

Atsevišķās devas nomērīšana un lietošana vai došana

5. darbība. Atsevišķās devas, kas ir mazākas par 50 ml

Lai nomērītu un lietotu vai dotu atsevišķo devu, Jums būs jāizmanto mērkausiņš un perorālā šļirce

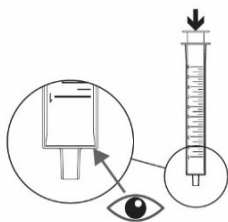
- Sajauciet jau sagatavoto šķīdumu iekšķīgai lietošanai, sajaukšanas pudeli vismaz 3 reizes lēni apgriežot otrādi un atpakaļ.
- Mērkausiņu noskrūvējiet no sajaukšanas pudeles un novietojiet uz līdzenas virsmas.
- Mērkausiņā ielejiet nedaudz vairāk par šķīduma iekšķīgai lietošanai daudzumu, kas vajadzīgs Jums parakstītajai atsevišķajai devai (skatīt **L attēlu**).
- Perorālās šļirces virzuli nospiediet līdz galam uz leju, lai, mērot devu, perorālajā šļircē nebūtu gaisa (skatīt **M attēlu**).

Ja šķīdumu iekšķīgai lietošanai dodat maziem bērniem, viņi jānosēdina un jānotur vietā, lai izvairītos no riska, ka šķīdums iekšķīgai lietošanai aiztek pa nepareizo vadu vai bērns aizrijas.

- Perorālās šļirces uzgali ievietojiet mērkausiņā, kurā ir šķīdums iekšķīgai lietošanai. Piepildiet perorālo šļirci, virzuli velkot atpakaļ, līdz tas sasniedz atzīmi uz perorālās šļirces, kas atbilst Jums parakstītajai atsevišķajai devai (skatīt **N attēlu**). Atbilstoši Jūsu atsevišķajai devai **5.e darbība**, iespējams, būs jāatkārto.



L attēls



M attēls



N attēls

- f) Perorālās šļirces uzgali ievietojiet mutē un vērsiet uz viena vai otra vaiga iekšpusi (skatīt **O attēlu**).
- g) Lēnām spiediet virzuli līdz perorālās šļirces galam, līdz tā ir tukša (skatīt **O attēlu**).



O attēls

- h) Ja Jums parakstītā deva pārsniedz 10 ml, atkārtojiet **5.d** līdz **5.g darbību**, līdz esat lietojis vai iedevis pilnu atsevišķo devu.
- i) Visu atlikušo šķīdumu iekšķīgai lietošanai no mērkausiņa ielejiet atpakaļ sajaukšanas pudelē.
- j) Kad pienācis laiks lietot **otro vai trešo atsevišķo devu**, katrai atsevišķajai devai atkārtojiet **5.a** līdz **5.i darbību**.
- k) Pēc **pirmās vai otrās atsevišķās devas** lietošanas pārejiet uz **6. darbību**, kur ir norādījumi par to, kā tīrīt piederumus un uzglabāt KYGEVVI. Pēc **trešās atsevišķās devas** lietošanas pārejiet uz **7. darbību**, kur ir norādījumi par to, kā tīrīt piederumus un izmest KYGEVVI.

Starp atsevišķajām devām Nokopšana pēc pirmās un otrās atsevišķās devas

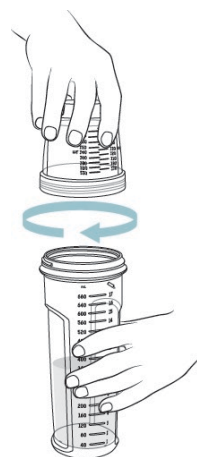
6. darbība

Kad pabeigta pirmās vai otrās atsevišķās devas lietošana, rīkojieties, kā aprakstīts tālāk.

- Pēc katras lietošanas reizes mērkausiņu izskalojiet ar aukstu ūdeni (skatīt **P attēlu**).
- Nosusiniet mērkausiņu ar tīru, sausu dvieli.
- Kad mērkausiņš ir sauss, to cieši uzskrūvējiet sajaukšanas pudelei (skatīt **Q attēlu**) un glabājiet istabas temperatūrā vai ledusskapī, līdz pienāk laiks lietot nākamo atsevišķo devu.
 - Ja lietojāt perorālo šļirci, iztīriet to ar aukstu ūdeni.
 - Izskalojiet perorālo šļirci ar aukstu ūdeni, to piepildot ar ūdeni, ko pēc tam izstumiet ārā (skatīt **R attēlu**). Pēc tam no cilindra izņemiet virzuli un cilindru un virzuli skalojiet (skatīt **R attēlu**) ar tekošu krāna ūdeni, līdz tie ir tīri.
 - Atstājiet perorālās šļirces cilindru un virzuli, lai tie nožūst. Kad perorālās šļirces cilindrs un virzulis ir sauss, virzuli ievietojiet atpakaļ cilindrā.
 - Mērkausiņu un perorālo šļirci **nemazgājiet** trauku mazgājamajā mašīnā.



P attēls



Q attēls



R attēls

Nokopšana dienas beigās

Izliešana un nokopšana pēc trešās atsevišķās devas

7. darbība

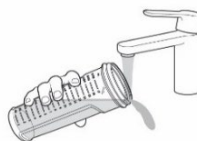
Kad esat lietojis vai iedevis trešo atsevišķo devu, atlikušo KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai izlejiet izlietnē.

KYGEVVI šķīdumu iekšķīgai lietošanai **nesaglabā**jiet citai dienai.

- Noņemiet mērkausiņa blīvi, lai to kārtīgi notīrītu (skatīt **S attēlu**).
- Sajaukšanas pudeli, mērkausiņu un blīvi mazgājiet ar rokām siltā ziepjūdenī. Visas sajaukšanas pudelē vai mērkausiņā palikušās atliekas notīriet ar suku (skatīt **T attēlu**).
- Sajaukšanas pudeli, mērkausiņu un blīvi nosusiniet ar tīru dvieli. Sauso blīvi ievietojiet atpakaļ mērkausiņā ar **tās plāno pusi** pret gropi.
- Ja lietojāt perorālo šļirci, iztīriet to ar aukstu ūdeni.
 - Izskalojiet perorālo šļirci ar aukstu ūdeni, to piepildot ar ūdeni, ko pēc tam izstumiet ārā (skatīt **U attēlu**). Pēc tam no cilindra izņemiet virzuli un cilindru un virzuli skalojiet ar tekošu krāna ūdeni, līdz tie ir tīri (skatīt **U attēlu**).
 - Atstājiet perorālās šļirces cilindru un virzuli, lai tie nožūst. Kad perorālās šļirces cilindrs un virzulis ir sauss, virzuli ievietojiet atpakaļ cilindrā.
- Sajaukšanas pudeli, mērkausiņu, blīvi un perorālo šļirci **nemazgājiet** trauku mazgājamajā mašīnā.
- Visus piederumus glabājiet tīrā, sausā vietā bērniem nepieejamā vietā lietošanai nākamajā dienā.



S attēls



T attēls



U attēls



Mērkausiņa apkope

Blīves aizstāšana, ja tā ir nozaudēta vai bojāta

Mērkausiņa blīves maiņa

Ja mērkausiņa blīve ir nozaudēta vai pamanāt noplūdi, kad sajaukšanas pudele un mērkausiņš ir cieši noslēgti, nomainiet blīvi, izmantojot vienu no divām rezerves blīvēm no ievadišanas ierīces komplekta. Lai nomainītu blīvi, izpildiet šīs darbības.

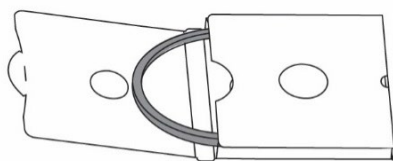
- Noņemiet mērkausiņa blīvi (skatīt **V attēlu**). Izlaidiet šo darbību, ja blīve ir nozaudēta.
- Mērkausiņa gropi izmazgājiet ar siltu ūdeni (skatīt **W attēlu**).
- No rezerves blīvju kastītes izņemiet jaunu blīvi (skatīt **X attēlu**).
- Blīvi ievietojiet mērkausiņa gropē ar **tās plāno pusi** pret gropi (skatīt **Y attēlu**).



V attēls



W attēls



X attēls



Y attēls

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo lietošanas pamācību, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju vai farmaceitu.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.