

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KYGEVVI 2 g/2 g poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 2 g doxocitine en 2 g doxribtimine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

Wit tot witachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KYGEVVI is geïndiceerd voor de behandeling van genetisch vastgestelde thymidinekinase 2-deficiëntie (TK2-deficiëntie) bij pediatrische en volwassen patiënten bij wie de symptomen op of vóór de leeftijd van 12 jaar optraden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

KYGEVVI is bedoeld voor gebruik volgens de instructies en onder toezicht van specialistische beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaren zijn in het behandelen van patiënten met mitochondriale aandoeningen.

Dosering

De dosering van KYGEVVI is gebaseerd op het gewicht van de patiënt; herevaluatie van het gewicht dient door de voorschrijvende arts te worden uitgevoerd.

KYGEVVI wordt stapsgewijs verhoogd en gedoseerd op basis van de individuele verdraagbaarheid van de patiënt. De maximaal aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 400 mg/kg/dag doxocitine en 400 mg/kg/dag doxribtimine.

KYGEVVI moet elke dag in 3 gelijke doses met voedsel worden toegediend.

Tabel 1: aanbevolen doseringsschema voor KYGEVVI¹:

Initiële dosering	130 mg/kg/dag doxocitine en 130 mg/kg/dag doxribtimine
Dag 14, tussendosering	260 mg/kg/dag doxocitine en 260 mg/kg/dag doxribtimine
Dag 28, onderhoudsdosering	400 mg/kg/dag doxocitine en 400 mg/kg/dag doxribtimine

¹Bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie moet een langzamere stapsgewijze dosisverhoging (ten minste 4 weken tussen elke dosisverhoging) worden toegepast.

In tabel 2, 3, 4 en 5 worden het toepasselijke aantal sachets met KYGEVVI-poeder en het vereiste verdunningsvolume op basis van lichaamsgewicht weergegeven voor de aanbevolen doseringsniveaus.

Vertraagde of gemiste dosis

Indien een dosis gemist is, moet de dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Als de volgende dosis echter binnen de komende 2 uur gepland staat, mag de dosis niet worden ingenomen. De patiënt moet de volgende dosis dan op de gebruikelijke tijd innemen. Er mag geen dubbele of extra dosis worden ingenomen ter compensatie van de gemiste dosis.

Indien een dosis is uitgespuugd of als het onduidelijk is of het medicijn in zijn geheel is ingenomen, mag er niet nog een dosis worden ingenomen. Wacht tot de volgende geplande dosis.

Bijzondere patiënten

Ouderen

Er zijn geen specifieke farmacokinetische evaluaties uitgevoerd bij ouderen. Er wordt geen aanpassing van de dosis aanbevolen bij oudere patiënten op basis van beperkte gegevens bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Verminderde nierfunctie

Er is geen ervaring met het gebruik van doxycitine en doxribtimine bij patiënten met TK2-deficiëntie met een verminderde nierfunctie. Er wordt geen aanpassing van de dosis aanbevolen bij patiënten met een licht (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 60 en ≤ 90 ml/min/1,73 m²) verminderde nierfunctie. Er kunnen geen specifieke aanbevelingen voor de dosis worden gedaan voor patiënten met een matig (eGFR ≥ 30 en ≤ 59 ml/min/1,73 m²) of ernstig (eGFR ≥ 15 en ≤ 29 ml/min/1,73 m²) verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Wegens de mogelijkheid van hoge blootstelling bij patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2) moet een langzamere stapsgewijze dosisverhoging (ten minste 4 weken tussen elke dosisverhoging) worden toegepast om ervoor te zorgen dat de verdraagbaarheid van de dosis kan worden beoordeeld en om mogelijke veiligheidsrisico's van deze hoge blootstelling aan KYGEVVI te beperken.

Verminderde leverfunctie

Er is beperkte ervaring met het gebruik van doxycitine en doxribtimine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (criteria van het *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG)) (zie rubriek 4.4). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen voor aanpassing van de dosis te doen bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening

KYGEVVI is voor oraal gebruik.

De gereconstitueerde drank moet driemaal per dag met voedsel worden ingenomen in evenredig verdeelde doses, met ongeveer 6 ± 2 uur ertussen.

Tabel 2: de aanbevolen initiële dosering voor de bereiding en dosering van 130 mg/kg/dag doxycitine en 130 mg/kg/dag doxribtimine-drank op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse bereiding van drank		Individueel dosisvolume (ml) (driemaal per dag toegediend)
	Aantal sachets voor reconstitutie ^b	Watervolume (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

Tabel 2: de aanbevolen initiële dosering voor de bereiding en dosering van 130 mg/kg/dag doxycitine en 130 mg/kg/dag doxribtimine-drank op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse bereiding van drank		Individueel dosisvolume (ml) (driemaal per dag toegediend)
	Aantal sachets voor reconstitutie ^b	Watervolume (ml) ^a	
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
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

^aHet watervolume om het poeder te reconstituëren voor de bereiding van één dagvoorraad gereconstitueerde drank.
^bHet cijfer geeft het aantal sachets weer dat benodigd is voor de bereiding van één dagvoorraad gereconstitueerde drank.
^cHet volume van elke individuele dosis komt mogelijk niet overeen met het aangegeven totale dagelijkse watervolume wanneer het vermenigvuldigd wordt met drie. Dit is geen fout. Het uiteindelijke volume van de gereconstitueerde drank neemt toe nadat het poeder van het voorgeschreven aantal sachets aan het watervolume is toegevoegd.

Tabel 3: de aanbevolen tussendosering op dag 14 voor de bereiding en dosering van 260 mg/kg/dag doxycitine en 260 mg/kg/dag doxribtimine-drank op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse bereiding van drank		Individueel dosisvolume (ml) (driemaal per dag toegediend)
	Aantal sachets voor reconstitutie ^b	Watervolume (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

Tabel 3: de aanbevolen tussendosering op dag 14 voor de bereiding en dosering van 260 mg/kg/dag doxycitine en 260 mg/kg/dag doxribtimine-drank op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse bereiding van drank		Individueel dosisvolume (ml) (driemaal per dag toegediend)
	Aantal sachets voor reconstitutie ^b	Watervolume (ml) ^a	
85,0 - 92,9	11	440	155 ^c
93,0 - 109,9	13	520	175 ^c
110,0 - 120,0	15	600	200

^aHet watervolume om het poeder te reconstitueren voor de bereiding van één dagvoorraad gereconstitueerde drank.
^bHet cijfer geeft het aantal sachets weer dat benodigd is voor de bereiding van één dagvoorraad gereconstitueerde drank.
^cHet volume van elke individuele dosis komt mogelijk niet overeen met het aangegeven totale dagelijkse watervolume wanneer het vermenigvuldigd wordt met drie. Dit is geen fout. Het uiteindelijke volume van de gereconstitueerde drank neemt toe nadat het poeder van het voorgeschreven aantal sachets aan het watervolume is toegevoegd.

Tabel 4: de aanbevolen onderhoudsdosering op dag 28 voor de bereiding en dosering van 400 mg/kg/dag doxycitine en 400 mg/kg/dag doxribtimine-drank op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse bereiding van drank		Individueel dosisvolume (ml) (driemaal per dag toegediend)
	Aantal sachets voor reconstitutie ^b	Watervolume (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

^aHet watervolume om het poeder te reconstitueren voor de bereiding van één dagvoorraad gereconstitueerde drank.
^bHet cijfer geeft het aantal sachets weer dat benodigd is voor de bereiding van één dagvoorraad gereconstitueerde drank.
^cHet volume van elke individuele dosis komt mogelijk niet overeen met het aangegeven totale dagelijkse watervolume wanneer het vermenigvuldigd wordt met drie. Dit is geen fout. Het uiteindelijke volume van de gereconstitueerde drank neemt toe nadat het poeder van het voorgeschreven aantal sachets aan het watervolume is toegevoegd.

LET OP: Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over patiënten die meer wegen dan 85 kg. In het geval dat de patiënt meer weegt dan 85,0 kg overschrijdt het totale dagelijkse volume de 640 ml en moet **de individuele dosis drank driemaal per dag worden bereid** in plaats van dat de drank eenmaal per dag wordt bereid.

Wanneer het individuele dosisvolume de 225 ml overschrijdt, moet het worden verdeeld in twee afzonderlijke porties die direct na elkaar moeten worden ingenomen. Om elke portie nauwkeurig te meten en toe te dienen, moet het doseerbekertje uit de toedieningskit worden gebruikt.

Tabel 5: de aanbevolen onderhoudsdosering op dag 28 voor de bereiding en dosering van KYGEVVI-drank voor patiënten met een gewicht van >85,0 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Aantal sachets voor reconstitutie ^b	Watervolume (ml) ^a	Individueel dosisvolume (ml) (driemaal per dag toegediend)
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

^aHet watervolume om het poeder te reconstitueren voor de bereiding van gereconstitueerde drank.
^bHet cijfer geeft het aantal sachets weer dat benodigd is voor de bereiding van gereconstitueerde drank.
^cHet volume van elke individuele dosis komt mogelijk niet overeen met het aangegeven totale watervolume. Dit is geen fout. Het uiteindelijke volume van de gereconstitueerde drank neemt toe nadat het poeder van het voorgeschreven aantal sachets aan het watervolume is toegevoegd.

Indien de patiënt niet in staat is om te slikken, kan de voorgeschreven dosis KYGEVVI via een voedingssonde worden toegediend. Volg de instructies van de voedingssonde om het geneesmiddel toe te dienen.

- Bereid de drank met behulp van de aanbevolen toedieningskit.
- Los het voorgeschreven aantal sachets met poeder op in water dat op kamertemperatuur is.
 - Gebruik 40 ml water per sachet.
 - Niet mengen met andere geneesmiddelen, vloeistoffen, poeders of voedingsmiddelen.
- Bereid elke ochtend een dagvoorraad drank of bereid de oplossing voor elke individuele dosis afzonderlijk wanneer het totale dagelijkse volume de 640 ml overschrijdt bij patiënten met een gewicht van > 85,0 kg.
 - Giet eerst de voorgeschreven hoeveelheid water in de mengfles. Voeg vervolgens het poeder uit de sachets toe.
 - Sluit de mengfles met het doseerbekertje. Keer de mengfles vervolgens ten minste 20 maal om en weer rechtop om de inhoud te mengen.
 - Bewaar de mengfles na toediening van de drank bij kamertemperatuur of in de koelkast.
- Keer de mengfles vóór elke toediening ten minste driemaal langzaam om en weer rechtop.

Alle overgebleven drank moet worden afgevoerd nadat de derde dosis van de dag is ingenomen. Zie rubriek 6.6 voor gedetailleerde instructies over reconstitutie en toediening van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gestegen leverenzymen en leverfunctiestoornis/leverfalen zijn vastgesteld als klinische manifestatie van TK2-deficiëntie. In klinische onderzoeken zijn verhogingen van alanineaminotransferase [ALAT] en/of aspartaataminotransferase [ASAT] aangetroffen bij patiënten met TK2-deficiëntie na behandeling met KYGEVVI. Het transaminasegehalte moet voorafgaand aan de start van de behandeling worden gecontroleerd, en veranderingen in de leverfunctie moeten periodiek worden gemonitord tijdens de behandeling met KYGEVVI en in overeenstemming met de gebruikelijke patiëntenzorg.

Diarree is een symptoom dat verband houdt met TK2-deficiëntie en het is eveneens een bijwerking van KYGEVVI (zie rubriek 4.8). Diarree kan worden behandeld volgens de gebruikelijke patiëntenzorg, met inbegrip van anti-diarreemiddelen. Op basis van de ernst van de diarree moet de KYGEVVI-dosis verlaagd worden of tijdelijk worden stopgezet tot de diarree verbetert of terugkeert naar het uitgangsniveau. Daarna moet de dosis geleidelijk worden hervat (zie rubriek 4.2) tot een verdraagbaar dosisniveau.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn *in vivo* geen interactieonderzoeken uitgevoerd bij volwassenen of pediatrische patiënten. Bepaalde cytotoxische en antivirale geneesmiddelen (bv. cedazuridine, cisplatine, tipiracil, brivudine, stavudine, ribavirine, fludarabine) kunnen een wisselwerking met doxecitine en doxribtimine veroorzaken door enzymen aan te tasten die doxecitine of doxribtimine metaboliseren, of door nucleosidetransporteiwitten aan te tasten. Deze interacties zijn tot dusver niet vastgesteld bij patiënten met TK2-deficiëntie die met doxecitine en doxribtimine zijn behandeld. De klinische significantie ervan is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van doxecitine en doxribtimine bij zwangere vrouwen. Endogene pyrimidine-nucleosiden worden door de placenta getransporteerd via placentaire nucleosidetransporteiwitten, zodat aan de foetale behoefte aan nucleosiden wordt voldaan.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van KYGEVVI bij het plannen van een zwangerschap en tijdens de zwangerschap kan worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen het risico.

Borstvoeding

Het is niet bekend of doxecitine en doxribtimine in moedermelk worden uitgescheiden, maar endogene pyrimidine-nucleosiden en pyrimidine-nucleotiden komen van nature voor in moedermelk. Bij therapeutische doses van KYGEVVI worden er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. KYGEVVI kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De invloed van doxecitine en doxribtimine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Doxecitine en doxribtimine hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens uit klinische onderzoeken (MT-1621-101 en TK0102) bij 50 patiënten, die met een mediane duur van 78,2 maanden (min. 4; max. 157) zijn blootgesteld aan KYGEVVI, met een mediane onderhoudsdosis van 387,2 mg/kg/dag doxecitine en 387,2 mg/kg/dag doxribtimine (min. 170; max. 400).

De bijwerkingen die het meest werden gemeld, waren diarree (86%), braken (28%) en buikpijn (waaronder bovenbuikpijn) (26%).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken worden geclassificeerd op basis van de systeem/orgaanklassen volgens de gegevensbank MedDRA, de voorkeurstermen en de frequentie. De frequentie wordt vermeld op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). De lage prevalentie van TK2-deficiëntie en de geringe omvang van de veiligheidsdatabase voor het geneesmiddel staan niet toe dat er ongewenste reacties worden vastgesteld die als ‘zelden’ of ‘zeer zelden’ zijn geclassificeerd.

Tabel 6: Getabelleerde lijst met ongewenste reacties

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Ongewenste reactie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, Braken, Buikpijn (waaronder bovenbuikpijn)

Beschrijving van bepaalde ongewenste reacties

Gastro-intestinale stoornissen

Gastro-intestinale stoornissen, zoals diarree, braken en buikpijn (waaronder bovenbuikpijn) zijn zeer vaak gemelde bijwerkingen bij de behandeling met doxycitine en doxribtimine. In de samengevoegde veiligheidspopulatie ervoeren 37 van de 50 deelnemers (74%) diarree op een vroeg moment na de start van de behandeling (< 3 maanden). De meeste voorvallen van diarree waren licht tot matig in ernst, en waren over het algemeen zelfbeperkend of namen af na een tijdelijke verlaging van de dosis. Van de 133 voorvallen van diarree, vereiste 12% (16/133) een verlaging van de dosis met een mediane duur van 80 dagen (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Geen van de 50 deelnemers heeft de behandeling gestaakt vanwege gastro-intestinale stoornissen, waaronder diarree.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over symptomen die in verband worden gebracht met een overdosis.

Doses van 130 mg/kg/dag doxycitine en 130 mg/kg/dag doxribtimine stapsgewijs verhoogd tot een onderhoudsdosis van 400 mg/kg/dag doxycitine en 400 mg/kg/dag doxribtimine met een tussentijdse dosis van 260 mg/kg/dag doxycitine en 260 mg/kg/dag doxribtimine zijn in 3 gelijke dagelijkse doses toegediend tijdens klinische onderzoeken, zonder dosisbeperkende toxiciteit.

In het geval van een overdosis wordt het aanbevolen om de patiënten nauwgezet te monitoren op tekenen en symptomen van bijwerkingen en moet er onmiddellijk een geschikte symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige producten voor het spijsverteringskanaal en metabolisme, diverse producten voor het spijsverteringskanaal en metabolisme, ATC-code: A16AX29

Werkingsmechanisme

Het primaire werkingsmechanisme van doxycitine en doxribtimine is het integreren van de nucleosiden desoxycytidine (dC) en desoxythymidine (dT) in het mitochondriale desoxyribonucleïnezuur (DNA) van skeletspieren om het mitochondriaal DNA-kopienummer te herstellen en de skeletspierfunctie te verbeteren bij patiënten met TK2-deficiëntie. Doxycitine en doxribtimine maken waarschijnlijk gebruik van resterende TK2-activiteit en cytosolische

fosforyleringsroutes, zoals thymidinekinase 1 en desoxycytidinekinase, om de mitochondriale DNA-precursoren desoxycytidine-trifosfaat en desoxythymidine-trifosfaat in de mitochondriën te verhogen.

Farmacodynamische effecten

Er zijn geen formele farmacodynamische onderzoeken uitgevoerd naar doxecitine en doxribtimine. De effecten van doxecitine en doxribtimine op de elektrofysiologie van het hart zijn niet vastgesteld in een formeel klinisch onderzoek, omdat doxecitine en doxribtimine chemisch identiek zijn aan alom aanwezige endogene nucleosiden.

Klinische werkzaamheid

Gegevens uit twee klinische onderzoeken (MT-1621-101 en TK0102) zijn samengevoegd om de werkzaamheid en veiligheid van doxecitine en doxribtimine vast te stellen bij patiënten met genetisch vastgestelde TK2-deficiëntie.

In MT-1621-101, een retrospectieve dossierstudie, werden gegevens verzameld van 38 behandelde pediatrische en volwassen onderzoeksdeelnemers met TK2-deficiëntie die werden behandeld met pyrimidine-nucleosiden of pyrimidine-nucleotiden. TK0102 is een open-label, éénarmig klinisch onderzoek bij deelnemers met TK2-deficiëntie die eerder zijn behandeld met pyrimidine-nucleosiden of pyrimidine-nucleotiden. In totaal werden 47 onderzoeksdeelnemers opgenomen in TK0102; waarvan 35 afkomstig uit MT-1621-101. De deelnemers begonnen na inschrijving in studie TK0102 met een behandeling met (of schakelden over naar) doxecitine en doxribtimine.

De MT-1621-101 en TK0102 studies omvatten samen 39 deelnemers die bij het eerste optreden van symptomen van TK2-deficiëntie ≤ 12 jaar oud waren. In totaal waren 26 patiënten (67%) man; de mediane leeftijd bij het eerste optreden van symptomen van TK2-deficiëntie was 1,89 jaar (Q1; Q3 = 1,2; 2,7) en de mediane behandelingsduur was 91,4 maanden (Q1; Q3 = 80,2; 117,8; allen >5 jaar behandeld).

Motorische ontwikkelingsmijlpalen, beademingsondersteuning en voedingsondersteuning werden vergeleken voor en na de behandeling.

Motorische mijlpalen

Het verlies en herstel van motorische ontwikkelingsmijlpalen vóór en na behandeling van de MT-1621-101- en TK0102-behandelde populatie-subgroep met een leeftijd bij het eerste optreden van symptomen van TK2-deficiëntie van ≤ 12 jaar wordt samengevat in tabel 7.

Tabel 7: Verloren en herstelde motorische ontwikkelingsmijlpalen, leeftijd bij eerste optreden van symptomen van TK2-deficiëntie ≤ 12 jaar, MT-1621-101 en TK0102 evalueerbare populatie

	VERLOREN		HERSTELD	
	Vóór start van behandeling ^(a)	Na start van behandeling ^(b)	Vóór start van behandeling ^(c)	Na start van behandeling ^(d)
≥ 1 mijlpaal	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Motorische ontwikkelingsmijlpaal				
Hoofd rechtop houden , zonder hulp	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Rechtop zitten , zonder hulp	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Staan , met hulp	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
zonder hulp	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Lopen , met hulp	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
zonder hulp	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)

Tabel 7: Verloren en herstelde motorische ontwikkelingsmijlpalen, leeftijd bij eerste optreden van symptomen van TK2-deficiëntie ≤ 12 jaar, MT-1621-101 en TK0102 evalueerbare populatie

	VERLOREN		HERSTELD	
	Vóór start van behandeling ^(a)	Na start van behandeling ^(b)	Vóór start van behandeling ^(c)	Na start van behandeling ^(d)
Traplopen , met hulp	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
zonder hulp	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Rennen	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a)Voor het overzicht vóór de behandeling staat de noemer voor het aantal deelnemers dat aanvankelijk een motorische ontwikkelingsmijlpaal bereikte in de periode vóór de behandeling.

^(b)Voor het overzicht na de behandeling staat de noemer voor het aantal deelnemers dat aanvankelijk een motorische ontwikkelingsmijlpaal bereikte vóór de behandeling en deze niet heeft verloren vóór de behandeling of voor deelnemers die een motorische ontwikkelingsmijlpaal bereikten na de behandeling.

^(c)De noemer staat voor het aantal deelnemers dat aanvankelijk een motorische ontwikkelingsmijlpaal bereikte en deze mijlpaal heeft verloren in de periode vóór de behandeling.

^(d)De noemer staat voor het aantal deelnemers dat een motorische ontwikkelingsmijlpaal heeft verloren vóór de behandeling en deze niet heeft hersteld vóór de behandeling of voor deelnemers die een ontwikkelingsmijlpaal verloren hebben na de behandeling.

Beademings- en voedingsondersteuning

In de MT-1621-101- en TK0102-behandelde populatie met een leeftijd bij het eerste optreden van symptomen van TK2-deficiëntie van ≤ 12 jaar, hebben 18/39 (46%) deelnemers voorafgaand aan de start van de behandeling beademingsondersteuning gestart en heeft geen van de deelnemers de beademingsondersteuning gestaakt. Na de start van de behandeling zijn 5/21 (24%) deelnemers begonnen met beademingsondersteuning, terwijl 5/23 (22%) deelnemers de beademingsondersteuning hebben gestaakt.

Wat betreft voedingsondersteuning hadden 12/39 (31%) deelnemers voorafgaand aan de start van de behandeling een voedingssonde. Na de start van de behandeling zijn 4/28 (14%) deelnemers begonnen met voedingsondersteuning, waarbij 2 van deze deelnemers de voedingsondersteuning vervolgens weer hebben gestaakt.

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van doxocitine en doxribtimine zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers, bij deelnemers met een matig en ernstig verminderde nierfunctie en bij pediatrische en volwassen deelnemers met TK2-deficiëntie. De farmacokinetische eigenschappen van doxocitine en doxribtimine zijn gekarakteriseerd door een matige tot hoge intra- en interindividuele variabiliteit.

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van doxocitine en doxribtimine bij mensen is onbekend, maar zal naar verwachting laag zijn (< 10%). Na de orale toediening van doxocitine en doxribtimine worden de gemiddelde piekconcentraties (C_{max}) van dC en dT binnen ongeveer 1,5 uur (T_{max}) bereikt in nuchtere toestand. Systemische blootstellingen (baseline-aangepaste C_{max} en AUC_{0-t}) na oplopende enkelvoudige orale doses van doxocitine en doxribtimine (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg en 266,6 mg/kg) nemen bij gezonde vrijwilligers op een minder dan dosisproportionele manier toe voor dC (geometrisch gemiddelde [%geoCV] AUC_{0-t} -waarden van respectievelijk 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] en 30,79 [76,5] ng*uur/ml) en op een meer dan dosisproportionele manier voor dT (geometrisch gemiddelde [%geoCV] AUC_{0-t} -waarden van respectievelijk 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] en 91,15 [94,1] ng*uur/ml).

De toediening van 266,6 mg/kg doxectine en doxribtimine bij een calorierijke maaltijd met een hoog vetgehalte verhoogde de baseline-aangepaste C_{max} en AUC_{0-t} met respectievelijk 79% en 137% voor plasma-dC, en met respectievelijk 27% en 74% voor plasma-dT in vergelijking met de nuchtere toestand, waaruit een significant voedeffect blijkt. De calorierijke maaltijd met een hoog vetgehalte had de neiging om de T_{max} van dC en dT te verlengen tot mediane waarden van respectievelijk 2,02 uur voor dC en 4,00 uur voor dT.

KYGEVVI moet met voedsel worden ingenomen om een hogere biologische beschikbaarheid van doxectine en doxribtimine te waarborgen en om de farmacokinetische variabiliteit als gevolg van een inconsistente dosering in gevoede en nuchtere toestand te minimaliseren.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van doxectine en doxribtimine is relatief zwak (minder dan 10% gebonden).

Biotransformatie

Desoxycytidine en dT worden voornamelijk afgebroken (gekataboliseerd) door respectievelijk cytidine-deaminase en thymidine-fosforylase tot de nucleobasen en het 2-desoxy- α -D-ribose 1-fosfaatgedeelte. Tussenproducten van het desoxycytidine-katabolisme zijn desoxyuridine, uracil en dihydro-uracil met als eindproducten β -alanine, ammoniak en CO_2 . Thymine, de pyrimidine-nucleobase van desoxythymidine, wordt vervolgens gekataboliseerd tot dihydrothymine en uiteindelijk tot γ -amino-isoboterzuur en CO_2 . Doxectine en doxribtimine zijn geen substraten van bekende CYP-enzymen.

Eliminatie

De massabalans van dC en dT na orale toediening van doxectine en doxribtimine is niet vastgesteld. Het hepatisch en extrahepatisch metabolisme wordt beschouwd als de belangrijkste route voor klaring van dC en dT bij plasmaconcentraties die relevant zijn voor het voorgestelde dosisbereik van doxectine en doxribtimine.

De urinaire uitscheiding van intacte dC en dT is uiterst laag (< 1% van de dosis) bij gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige orale toediening van doxectine en doxribtimine. Rekening houdend met de verwachte lage orale biologische beschikbaarheid, zou de renale eliminatie echter meer uitgesproken kunnen zijn. Renale eliminatie van ongewijzigde dC en dT is waarschijnlijk een minder belangrijke route bij het voorgestelde dosisbereik.

Bijzondere patiënten

Op basis van farmacokinetische analyse van de populatie waren leeftijd (bereik: 0,8 tot 81 jaar), geslacht en ras geen significante covariabelen van de variabiliteit in de farmacokinetische eigenschappen van doxectine en doxribtimine; leeftijd was een significante covariabele van de geschatte baseline plasmaconcentraties van dT. Er wordt geen dosisaanpassing op basis van leeftijd, geslacht of ras aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

In een speciaal hiervoor opgezet klinisch onderzoek werd een verminderde nierfunctie in verband gebracht met een substantiële toename van de systemische blootstellingen (C_{max} , AUC_{0-t}) van dC en dT na een enkelvoudige orale toediening van 266,6 mg/kg doxectine en doxribtimine (133,3 mg/kg doxectine en 133,3 mg/kg doxribtimine) bij volwassen vrijwilligers zonder TK2-deficiëntie met een matig (eGFR tussen ≥ 30 en ≤ 59 ml/min/1,73 m²) of ernstig (eGFR tussen ≥ 15 en ≤ 29 ml/min/1,73 m²) verminderde nierfunctie in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie. De systemische blootstellingen aan dC en dT werden gekenmerkt door een hoge interindividuele variabiliteit. De baseline-aangepaste plasma-dC AUC_{0-t} (geometrisch gemiddelde) was 122% (56,4 t.o.v. 25,4 ng*uur/ml) en 66% (52,8 t.o.v. 31,8 ng*uur/ml) hoger bij deelnemers met respectievelijk een matig en een ernstig verminderde nierfunctie in vergelijking met

gematchte gezonde onderzoeksdeelnemers uit controlegroepen. De baseline-aangepaste plasma-dT AUC_{0-t} (geometrisch gemiddelde) was 447% (23,7 t.o.v. 4,34 ng*uur/ml) en 148% (31,5 t.o.v. 12,7 ng*uur/ml) hoger bij deelnemers met respectievelijk een matig en een ernstig verminderde nierfunctie in vergelijking met gematchte gezonde deelnemers. De urinaire uitscheiding van intacte dC en dT was bij alle groepen laag (< 1% van de dosis). De absolute orale biologische beschikbaarheid zal naar verwachting echter laag zijn en daarom kan de invloed van de nierfunctie worden onderschat op basis van gegevens over de urinaire uitscheiding alleen.

Verminderde leverfunctie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetische eigenschappen van doxecitine en doxribtimine bij een verminderde leverfunctie te evalueren.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met TK2-deficiëntie die deelnamen aan het klinische programma kregen doxecitine en doxribtimine toegediend volgens hetzelfde doseringsschema (gebaseerd op lichaamsgewicht) als bij volwassenen. Systematische verschillen in blootstellingen aan dC en dT waren niet duidelijk tussen pediatrische en volwassen deelnemers, gezien de interindividuele variabiliteit en het beperkte aantal deelnemers. Een invloed van rijpingsprocessen in de metabolische routes kan niet worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, en juveniele toxiciteit.

Bij de nakomelingen van konijnen werd een verhoogde incidentie van verwijde aorta, vernauwing van de truncus pulmonalis, misvormde sternbrae, onvolledig verbeende sternbrae en onvolledige verbeende cervicale wervelcentra vastgesteld. Deze misvormingen en skeletale variaties werden echter aangetroffen bij blootstellingen die veel hoger lagen dan bij de maximale menselijke blootstelling en ze traden alleen op bij foetussen van konijnen met maternale toxiciteit. Bovendien werd er geen embryo-foetale toxiciteit bij ratten aangetroffen. Deze effecten worden derhalve beschouwd als weinig relevant voor het klinische gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij colloïdaal silicium (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen, vloeistoffen, poeders of voedingsmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie

Bewaren beneden 25 °C. Kan worden bewaard in een koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Als de drank niet binnen 16 uur wordt gebruikt, moet deze worden afgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelamineerd foliesachet vervaardigd uit PET/alu/polyethyleen met lage dichtheid.

De verpakking bevat 30 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding

- Bereid de drank met doxecitine en doxribtimine bij kamertemperatuur.
- Gebruik de mengfles en het doseerbekertje (het ‘doseringsstelsel’) uit de toedieningskit.
- Los het voorgeschreven aantal poedersachets op in water op kamertemperatuur.
 - Elk sachet bevat 2 g doxecitine en 2 g doxribtimine.
 - Gebruik 40 ml water per sachet.
- Bereid elke ochtend een dagvoorraad drank of bereid de oplossing voor elke individuele dosis afzonderlijk wanneer het totale dagelijkse volume de 640 ml overschrijdt bij patiënten met een gewicht van > 85,0 kg.
 - Giet eerst de voorgeschreven hoeveelheid water in de mengfles. Voeg vervolgens het poeder uit de sachets toe.
 - Sluit de mengfles met het doseerbekertje. Keer de mengfles vervolgens ten minste 20 maal om en weer rechtop om de inhoud te mengen.
- Zodra de drank is bereid, moet deze binnen 16 uur worden ingenomen.
- Keer de mengfles vóór elke toediening ten minste driemaal langzaam om en weer rechtop.
- Gooi alle overgebleven drank weg nadat de derde dosis van de dag is ingenomen.

Voedingssondes

KYGEVVI gereconstitueerde drank kan worden gebruikt met de meeste algemeen verkrijgbare voedingssondes (polyurethaan, polyvinylchloride, silicone) vanaf maat 4 French en groter, met een maximumlengte van 125 cm. Om de sonde door te spoelen, is één spoelstap met een volume water dat gelijk is aan het voorvulvolume van de sonde voldoende. Volg de instructies van de voedingssonde om het geneesmiddel toe te dienen.

De gereconstitueerde drank is opaalachtig en kleurloos en kan wat poederresten op de bodem of bovenin bevatten.

Raadpleeg de meegeleverde instructies voor gebruik onderaan de bijsluiter.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/2013/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD/MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Een aanpassing van het RMP dient te worden ingediend voor {door het CHMP vastgestelde deadline}.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (<i>Non-interventional post-authorisation safety study</i> , PASS): TK0109: om de veiligheid en klinische resultaten te beschrijven van de behandeling met doxecitine en doxribtimine bij patiënten met thymidinekinase 2-deficiëntie (TK2-deficiëntie) met een eerste optreden van symptomen op of vóór 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)
Om een adequate monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van Kygevvii bij de behandeling van patiënten met thymidinekinase 2-deficiëntie (TK2-deficiëntie) te waarborgen, verstrekt de vergunninghouder jaarlijkse updates over alle nieuwe informatie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van Kygevvii.	Jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KYGEVVI 2 g/2 g poeder voor drank
doxycitine/doxribtimine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 2 g doxycitine en 2 g doxribtimine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor drank
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik na reconstitutie.

Indrukken en optillen om te openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gereconstitueerde drank: binnen 16 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gereconstitueerde drank: Bewaren beneden 25 °C. Kan worden bewaard in een koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma S.A. (logo)
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/2013/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kygevv 2 g/2 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

KYGEVVI 2 g/2 g poeder voor drank
doxycitine/doxribtimine
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

KYGEVVI 2 g/2 g poeder voor drank doxecitine/doxribtimine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KYGEVVI en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KYGEVVI en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

KYGEVVI bevat de werkzame stoffen doxecitine en doxribtimine. KYGEVVI staat bekend als een nucleosidentherapie.

KYGEVVI wordt gebruikt om thymidinekinase 2-deficiëntie (TK2d) te behandelen bij kinderen en volwassenen bij wie klachten van de ziekte zijn begonnen op of voor de leeftijd van 12 jaar. TK2d is een zeldzame vorm van een erfelijk mitochondriaal DNA-depletie- en -deletiesyndroom. Mitochondriën zijn delen van de cel die de energie van die cel maken. Ze bevatten hun eigen genetische materiaal dat mitochondriaal DNA wordt genoemd. TK2d wordt veroorzaakt door mutaties (veranderingen) in een gen dat TK2 heet. TK2 geeft instructies voor het aanmaken van een eiwit dat thymidinekinase 2 wordt genoemd. Dit eiwit helpt de mitochondriën goed te laten werken. Veranderingen in het TK2-gen leiden tot de aanmaak van een kapot eiwit. Daardoor kunnen de mitochondriën niet genoeg kopieën van hun eigen DNA maken. Dat leidt tot een geleidelijk verlies van energie bij patiënten met TK2d. TK2d beschadigt vooral de spieren en veroorzaakt zwakte, vooral in de spieren die worden gebruikt voor beweging, ademen en slikken.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u KYGEVVI inneemt als:

- u leverproblemen heeft of heeft gehad, omdat een toename in leverfunctietests kan plaatsvinden tijdens behandeling met KYGEVVI. Uw arts controleert uw lever zowel vóór als tijdens de behandeling met KYGEVVI.

- u diarree heeft, omdat uw arts misschien uw dosis moet aanpassen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast KYGEVVI nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen om sommige cellen, zoals kankercellen, te bestrijden en geneesmiddelen tegen een virus (bijvoorbeeld cedazuridine, cisplatine, tipiracil, brivudine, stavudine, ribavirine, fludarabine)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De invloed van KYGEVVI op de zwangerschap is niet bekend. Daarom mag u dit geneesmiddel niet innemen als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent. Behalve als uw arts u dit specifiek adviseert.

Bent u van plan borstvoeding te geven? Vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk komt, hoewel er geen invloed op de baby wordt verwacht.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of bijna geen invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

De behandeling moet worden gestart en regelmatig worden gecontroleerd door een arts die ervaring heeft in de behandeling van mitochondriale ziekten.

KYGEVVI doseren

- De KYGEVVI-dosis hangt af van uw gewicht. Uw arts laat u weten hoeveel zakjes (sachets) en hoeveel water u moet gebruiken voor de bereiding van uw dagvoorraad.
- De geadviseerde startdosis is 130 mg doxycitine en 130 mg doxribtimine voor elke kg lichaamsgewicht per dag.
- Uw arts kan uw dosis aanpassen afhankelijk van hoe goed u deze verdraagt.
- Uw arts kan het aantal sachets veranderen om de geadviseerde dosis te bereiken. Dit hangt af van veranderingen in uw gewicht.
- Neem dit geneesmiddel altijd met eten in.

KYGEVVI bereiden

- Gebruik de geadviseerde materialen om te doseren (de mengfles en het doseerbekertje) om de gemengde drank te bereiden.
- KYGEVVI mag alleen worden bereid met water op kamertemperatuur (tussen 15 °C en 25 °C).
- Meng KYGEVVI-poeder niet met andere geneesmiddelen, vloeistoffen, poeders of eten.
- Lees en volg heel goed de **'Instructies voor gebruik'** over het bereiden en innemen van KYGEVVI, die als bijlage is toegevoegd.

KYGEVVI innemen

- Via de mond (oraal), 3 keer per dag, in gelijk verdeelde doses, met ongeveer 6 uur (maximaal 2 uur meer of minder) ertussen.
- U moet KYGEVVI met eten innemen.
- Mist u een dosis of weet u niet zeker of u het geneesmiddel helemaal heeft ingenomen? Neem dan geen andere dosis in. Wacht tot de volgende geplande dosis.
- Dit geneesmiddel kan, als dat nodig is, via een voedingssonde worden toegediend met of na het eten (zie de rubriek ‘Gebruik van een voedingssonde’).

Gebruik van een voedingssonde

- KYGEVVI-drink kan worden gebruikt met de meeste algemeen verkrijgbare voedingssondes (polyurethaan, polyvinylchloride, silicone) met maat 4 French en groter, met een maximale lengte van 125 cm.
- Zorg dat KYGEVVI met of na het eten wordt toegediend.
- Als u KYGEVVI inneemt of toedient via een voedingssonde, moet u de instructies van de fabrikant volgen. Neem voor meer informatie contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Denkt u dat u per ongeluk een hogere KYGEVVI-dosis heeft ingenomen dan aan u is voorgeschreven? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Is dit binnen 2 uur voor de volgende geplande dosis? Sla dan de gemiste dosis over en neem de volgende dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele of extra dosis om een gemiste dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het tijdelijk of helemaal stoppen van de behandeling met dit geneesmiddel kan ertoe leiden dat uw klachten terugkomen. Neem contact op met uw arts voordat u de behandeling met KYGEVVI stopt. Uw arts bespreekt met u de mogelijke bijwerkingen en risico's. Het is ook mogelijk dat uw arts u heel goed en regelmatig wil controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Diarree
- Overgeven (misselijk voelen)
- Buikpijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het sachet en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gereconstitueerde oplossing

Na de reconstitutie moet de oplossing binnen 16 uur worden gebruikt.

Bewaren beneden 25 °C. Kan worden bewaard in een koelkast (tussen 2 °C en 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn doxecitine en doxribtimine. 1 zakje (sachet) bevat 2 g doxecitine en 2 g doxribtimine.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij colloïdaal silicium (E551) en magnesiumstearaat (E470b).

Hoe ziet KYGEVVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KYGEVVI is een wit tot witachtig poeder voor drank, verpakt in een sachet. Elke doos bevat 30 sachets.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies voor gebruik

Inhoudsopgave

- **Instructies voor gebruik**
 - Belangrijke informatie
- **Voordat u begint**
 - De nodige materialen voor het bereiden en innemen of toedienen van KYGEVVI
- **Belangrijke informatie**
 - Wat u moet weten voordat u KYGEVVI bereidt en inneemt of toedient
- **Uw dagvoorraad KYGEVVI bereiden**
 - De nodige materialen klaarzetten
 - Water afmeten en poedersachets toevoegen
 - Het geneesmiddel mengen en controleren
- **Manieren om te doseren**
 - Uw individuele dosis afmeten
- **Individuele doses van 50 ml of meer**
 - Uw individuele dosis afmeten en innemen of toedienen
- **Individuele doses van minder dan 50 ml**
 - Uw individuele dosis afmeten en innemen of toedienen
- **Tussen individuele doses**
 - Schoonmaken na de eerste en tweede individuele dosis
- **Schoonmaken aan het einde van de dag**
 - Afgieten en schoonmaken na de derde individuele dosis
- **Onderhoud van het doseerbekertje**
 - De verloren of beschadigde afdichting vervangen
- **Contactgegevens**
 - Neem contact op met uw zorgverlener of apotheker

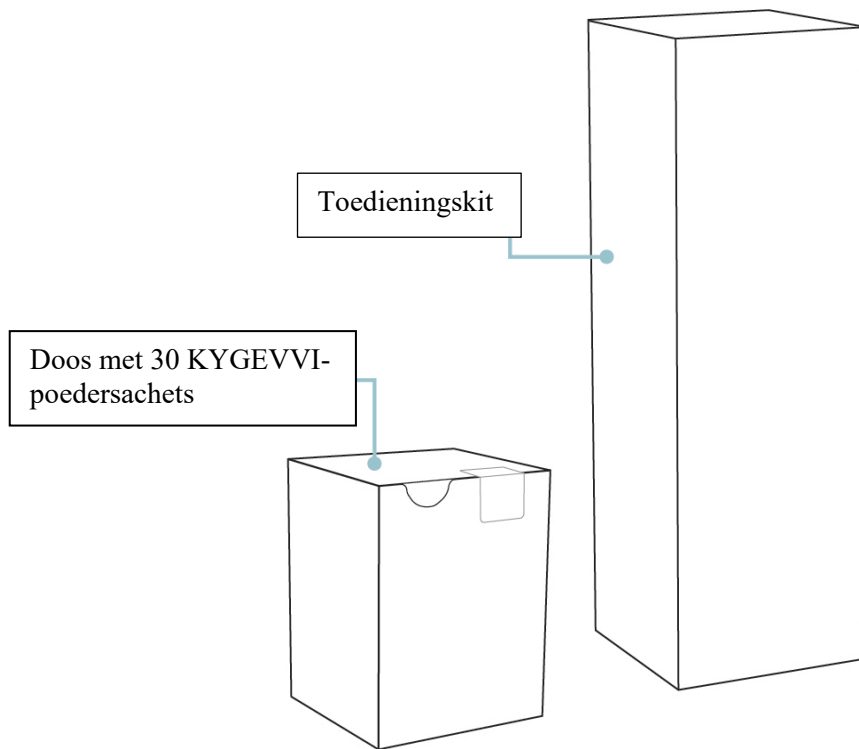
Instructies voor gebruik

Belangrijke informatie

Deze gebruiksaanwijzingen bevatten informatie over het bereiden en innemen of toedienen van een dagvoorraad KYGEVVI.

Lees deze gebruiksaanwijzingen voordat u KYGEVVI inneemt of toedient en elke keer dat u een navulling krijgt. Er kan nieuwe informatie beschikbaar zijn. Deze informatie is niet bedoeld als vervanging van een gesprek met uw zorgverlener over uw medische toestand of behandeling.

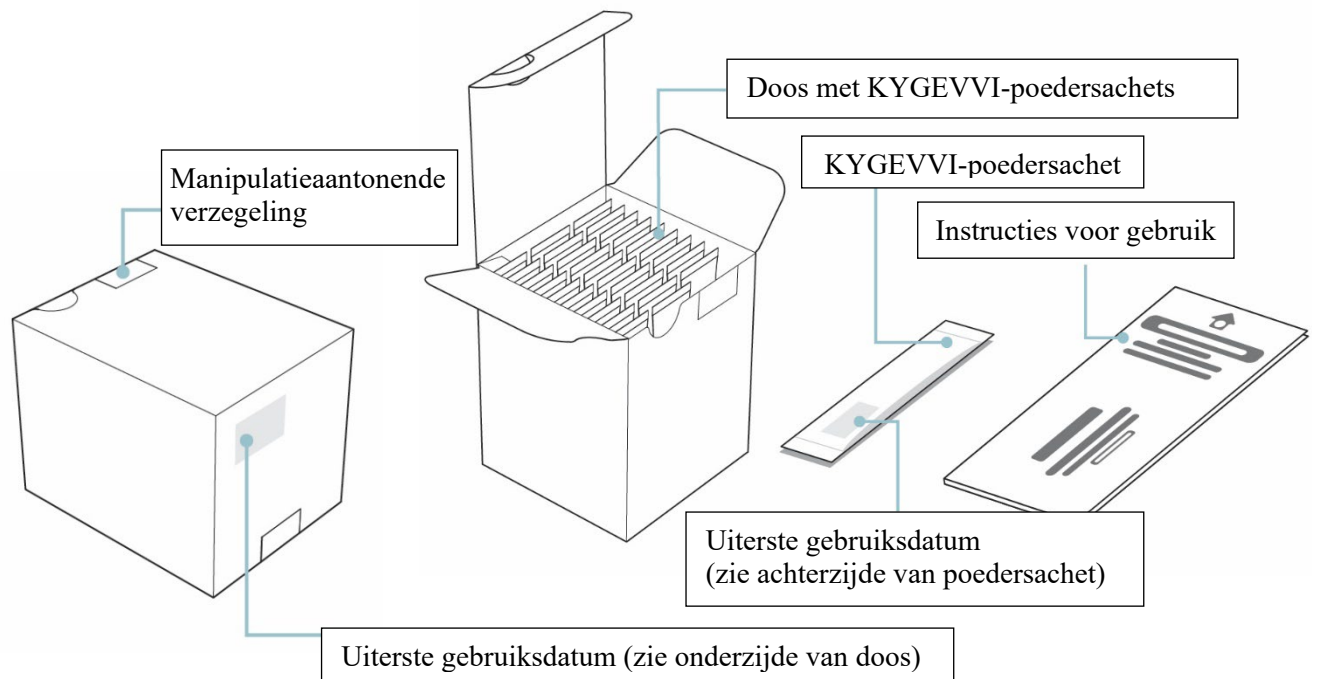
Wanneer u KYGEVVI voor het eerst krijgt voorgeschreven, ontvangt u de doos/dozen met 30 KYGEVVI-poedersachets en de toedieningskit (zie **afbeelding A**).



Afbeelding A

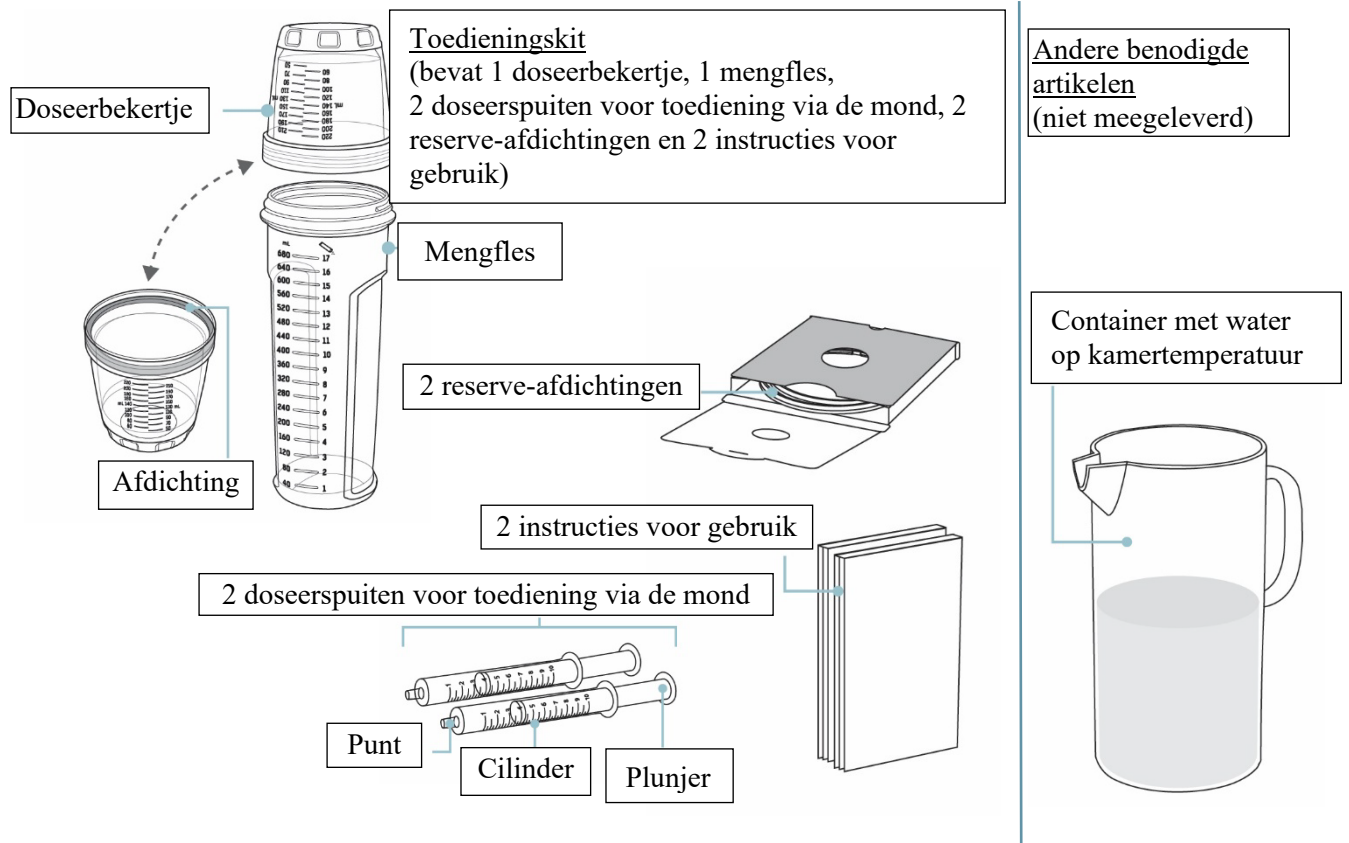
Voordat u begint

De nodige materialen voor het bereiden en innemen of toedienen van KYGEVVI Doos met 30 KYGEVVI-poedersachets



Voordat u begint

De nodige materialen voor het bereiden en innemen of toedienen van KYGEVVI

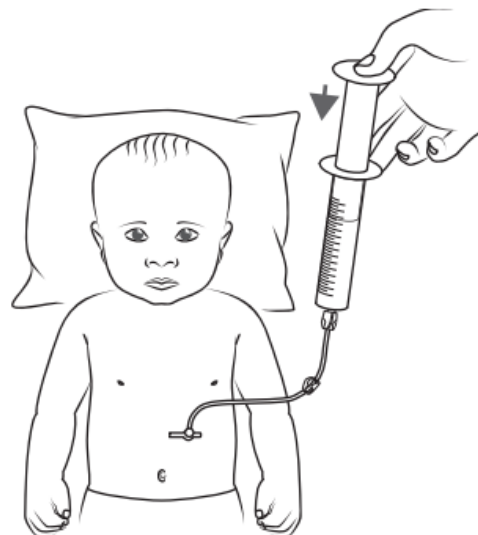


Belangrijke informatie

Wat u moet weten voordat u KYGEVVI bereidt en inneemt of toedient

- U moet een **dagvoorraad** KYGEVVI-drank bereiden die u in **3 gelijke doses** door de dag heen (met ongeveer **6 uur** ertussen) moet innemen.
- Als u, of de patiënt die u verzorgt, meer weegt dan 85 kg kan uw arts u vertellen dat u uw 3 doses per dag los van elkaar moet bereiden. Als dit het geval is, is het belangrijk dat u met uw arts over de precieze bereidingsstappen praat.
- KYGEVVI mag alleen worden bereid en toegediend door volwassenen.
- Gebruik alleen het doseerbekertje, de mengfles en de doseerspuiten voor toediening via de mond die bij uw toedieningskit zijn inbegrepen.
- Elke toedieningskit bevat twee doseerspuiten voor toediening via de mond. Bewaar de tweede doseerspuit voor toediening via de mond als reservespuit.
- Spoel en droog de mengfles en het doseerbekertje voordat u ze voor de eerste keer gebruikt. Gebruik het doseerbekertje, de mengfles of de doseerspuit voor toediening via de mond **niet** als ze er vervuild of beschadigd uitzien.
- Elke toedieningskit kan 6 maanden lang worden gebruikt. Neem contact op met uw zorgverlener wanneer u een vervangende kit nodig heeft.
- Neem contact op met uw zorgverlener of apotheker voor een vervanging als uw mengfles, doseerbekertje of doseerspuit voor toediening via de mond is beschadigd of als de streepjes ontbreken of niet meer leesbaar zijn.
- Gebruik de poedersachets **niet** als het manipulatieaantonend stickertje op de doos is doorbroken.
- Meng KYGEVVI-poeder alleen met water op kamertemperatuur. Meng KYGEVVI-poeder **niet** met koud of heet water, melkpoeders of andere vloeistoffen of eten. Het is mogelijk dat u KYGEVVI-drank over heeft nadat u 3 individuele doses heeft ingenomen. Gooi overgebleven KYGEVVI-drank weg (voer het af) aan het einde van elke dag.
- Als poeder uit een sachet wordt gemorst vóór gebruik, mag u het sachet **niet** gebruiken. Gooi het weg en gebruik een nieuw KYGEVVI-poedersachet.

KYGEVVI-drank kan met de meeste voedingssondes worden gebruikt. Volg de stappen in dit instructieboekje om uw dagvoorraad KYGEVVI te bereiden. Volg daarna de instructies voor de voedingssonde om KYGEVVI toe te dienen via een voedingssonde.



Uw dagvoorraad KYGEVVI bereiden

De nodige materialen klaarzetten

Stap 1.

- a) Was uw handen heel goed met zeep en water.
- b) Plaats de mengfles, het doseerbekertje en de doseerspuit voor toediening via de mond (als u er een nodig heeft om uw individuele dosis af te meten) op een schoon, goed verlicht, vlak werkoppervlak. Als het doseerbekertje aan de mengfles vastzit, schroeft u het los van de mengfles en zet u het neer (zie **afbeelding B**).
- c) Wanneer u de KYGEVVI-doos voor het eerst opent, doorbreekt u het manipulatieaantonend stickertje.
- d) Verwijder het voorgeschreven aantal KYGEVVI-poedersachets dat u nodig heeft voor uw dagvoorraad KYGEVVI uit de doos. Uw dagvoorraad KYGEVVI wordt verdeeld in 3 individuele doses.
- e) Open de KYGEVVI-poedersachets **niet** tot u aan stap 2 begint.

Let op: De voorkant van de mengfles bevat streepjes in stappen van 40 ml. Elke stap komt overeen met 1 sachet met geneesmiddel.

De voorkant en achterkant van het doseerbekertje bevat streepjes in stappen van 10 ml, die versprongen zijn om metingen in stappen van 5 ml mogelijk te maken.



Afbeelding B

Uw dagvoorraad KYGEVVI bereiden

Water afmeten en poedersachets toevoegen

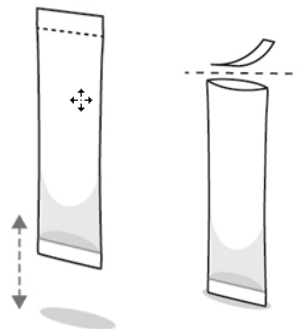
Stap 2.

- a) Giet op een vlak oppervlak de voorgeschreven hoeveelheid water op kamertemperatuur in de mengfles (zie **afbeelding C**).
 - Giet het water **niet** in het doseerbekertje.
 - **Belangrijk:** Voeg voor deze stap **geen** poedersachets toe aan de mengfles.
- b) Controleer of de mengfles is gevuld met water tot aan het streepje dat overeenkomt met de hoeveelheid die aan u is voorgeschreven door uw zorgverlener. Het streepje moet ook overeenkomen met het aantal sachets dat u nodig heeft voor uw dagvoorraad (zie **afbeelding C**).
- c) Controleer of u het juiste aantal KYGEVVI-poedersachets heeft geteld voor uw dagvoorraad, zoals aangegeven op uw voorschrift.
- d) Tik met het poedersachet op een hard oppervlak om het poeder naar de bodem van het sachet te laten zakken, weg van de stippellijn (zie **afbeelding D**).
- e) Vouw het sachet voorzichtig langs de stippellijn en scheur of knip deze door op de stippellijn (zie **afbeelding E**). Als u poeder morst, mag u het **niet** gebruiken. Gooi het poedersachet weg en gebruik een nieuw sachet.
- f) Giet de hele inhoud van het poedersachet in de mengfles met water. Wees voorzichtig dat u het poedersachet niet in de mengfles laat vallen (zie **afbeelding F**).
- g) Giet slechts 1 poedersachet tegelijk in de mengfles. Herhaal **stap 2d** tot en met **2f** voor elk poedersachet. Doe dit tot u het voorgeschreven aantal poedersachets voor uw dagvoorraad erin hebt gegoten.

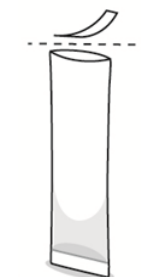


Afbeelding C

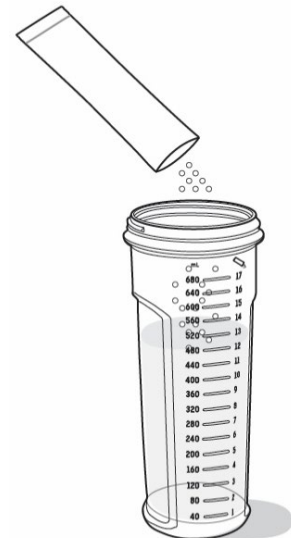
Controleer het waterpeil
in de mengfles



Afbeelding D



Afbeelding E



Afbeelding F

Uw dagvoorraad KYGEVVI bereiden

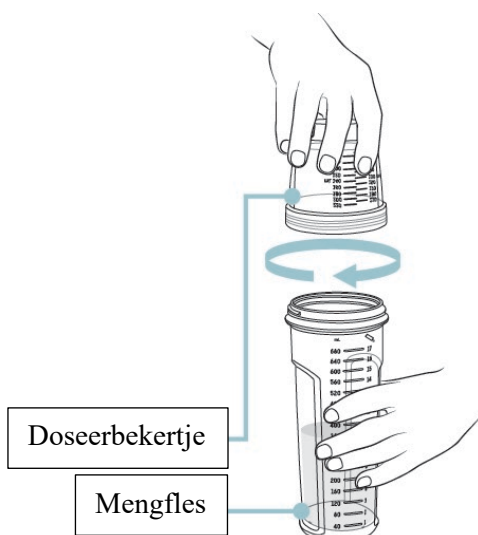
Het geneesmiddel mengen en controleren

Stap 3.

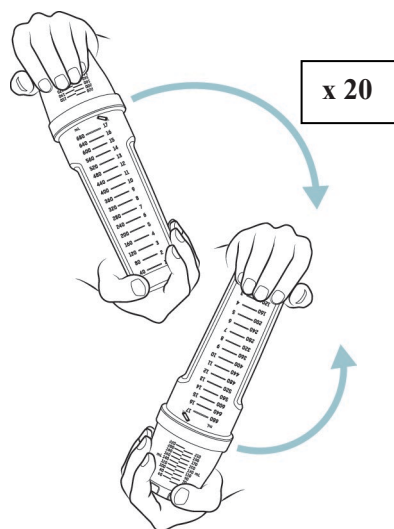
- Schroef het doseerbekertje stevig op de mengfles (zie **afbeelding G**).
- Plaats één hand op het uiteinde van de mengfles en de andere hand op het uiteinde van het doseerbekertje. Draai de fles langzaam ondersteboven en weer rechtop. **Herhaal dit minimaal 20 keer** (zie **afbeelding H**).
- Controleer de oplossing. Ziet u klontjes? Blijf de fles dan draaien tot ze verdwijnen (zie **afbeelding I**).
- De oplossing zal niet helder zijn en er zullen wat restjes poeder op de bodem of aan de bovenkant zitten. Dit is normaal.

U heeft nu uw dagvoorraad KYGEVVI-drank voor **3 individuele doses** bereid of uw individuele dosis als uw arts u heeft verteld om uw individuele doses los van elkaar te bereiden. Neem KYGEVVI-drank in met een snack of maaltijd.

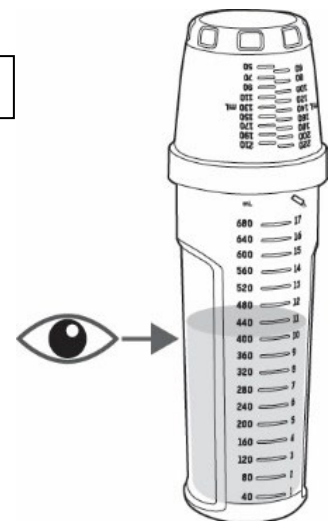
Afbeelding G



Afbeelding H



Afbeelding I



Manieren om te doseren

Uw individuele dosis afmeten

Er zijn 2 verschillende manieren om KYGEVVI-drank in te nemen of toe te dienen. Dat hangt af van uw individuele dosis. Gebruik de tabel hieronder om te bepalen welke stappen u moet volgen:

Doses van 50 ml of meer	Doses van minder dan 50 ml (het doseerbekertje wordt alleen gebruikt voor het bereiden van de dosis)
<p data-bbox="268 562 545 591">Voorbeeld van 100 ml</p>  <p data-bbox="336 831 480 860">Volg stap 4</p>	<p data-bbox="715 562 976 591">Voorbeeld van 14 ml</p>  <p data-bbox="772 831 916 860">Volg stap 5</p>

Individuele doses van 50 ml of meer

Uw individuele dosis afmeten en innemen of toedienen

U moet het doseerbekertje gebruiken om uw individuele dosis af te meten en in te nemen of toe te dienen.

Stap 4. Individuele doses van 50 ml of meer

- a) Controleer of het doseerbekertje stevig is gesloten op de mengfles. Meng de al bereide drank door de mengfles minimaal 3 keer langzaam ondersteboven te draaien en weer rechtop te zetten.
- b) Schroef het doseerbekertje los van de mengfles en plaats het op een vlak oppervlak.
- c) Giet KYGEVVI-drink van de mengfles in het doseerbekertje tot de drank bij het streepje op het doseerbekertje is dat overeenkomt met uw voorgeschreven individuele dosis (zie **afbeelding J**).
Let op: Uw dosis kan verschillen van de dosis in afbeelding J.
- d) Drink alle drank uit het doseerbekertje of dien het toe (zie **afbeelding K**).
- e) Wanneer het tijd is voor de **tweede of derde individuele dosis** herhaalt u **stap 4a** tot en met **4d** voor elke individuele dosis.
- f) Na de **eerste of tweede individuele dosis** gaat u verder naar **stap 6** voor instructies over hoe u de materialen schoonmaakt en de KYGEVVI-drink bewaart. Na de **derde individuele dosis** gaat u verder naar **stap 7** voor instructies over hoe u de materialen schoonmaakt en de KYGEVVI-drink weggooit.



Afbeelding J



Afbeelding K

Individuele doses van minder dan 50 ml

Uw individuele dosis afmeten en innemen of toedienen

Stap 5. Individuele doses van minder dan 50 ml

U moet het doseerbekertje en de doseerspuit voor toediening via de mond gebruiken om uw individuele dosis af te meten en in te nemen of toe te dienen.

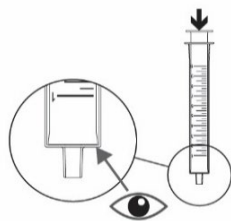
- a) Meng de al bereide drank door de mengfles minimaal 3 keer langzaam ondersteboven te draaien en weer rechtop te zetten.
- b) Schroef het doseerbekertje los van de mengfles en plaats het op een vlak oppervlak.
- c) Giet iets meer dan de hoeveelheid drank die u nodig heeft voor uw voorgeschreven individuele dosis in het doseerbekertje (zie **afbeelding L**).
- d) Druk de plunjer van de doseerspuit voor toediening via de mond helemaal in om zeker te weten dat er geen lucht in de doseerspuit zit wanneer de dosis wordt afgemeten (zie **afbeelding M**).

Dient u de drank toe aan jonge kinderen? Dan moeten zij zitten en vastgehouden worden om ervoor te zorgen dat de drank niet in de luchtpijp komt en dat ze zich niet verslikken.

- e) Plaats de punt van de doseerspuit voor toediening via de mond in het doseerbekertje met de drank. Vul de doseerspuit voor toediening via de mond door de plunjer terug te trekken. Doe dit tot de drank bij het streepje op de doseerspuit is dat overeenkomt met uw voorgeschreven individuele dosis (zie **afbeelding N**). **Stap 5e** moet mogelijk worden herhaald. Dat hangt af van uw individuele dosis.



Afbeelding L

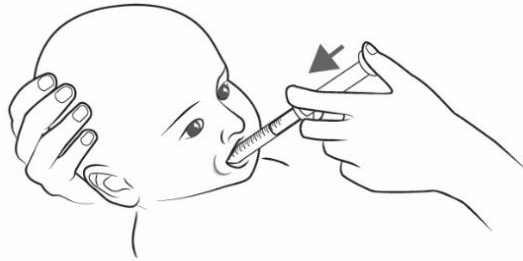


Afbeelding M



Afbeelding N

- f) Plaats de punt van de doseerspuit in de mond. Richt de punt naar de binnenzijde van een van de wangen (zie **afbeelding O**).
- g) Druk de plunjer langzaam volledig in tot de doseerspuit voor toediening via de mond leeg is (zie **afbeelding O**).



Afbeelding O

- h) Is uw voorgeschreven dosis meer dan 10 ml? Herhaal dan **stap 5d** tot en met **5g** totdat u de hele individuele dosis heeft ingenomen of toegediend.
- i) Giet overgebleven drank uit het doseerbekertje terug in de mengfles.
- j) Wanneer het tijd is voor de **tweede of derde individuele dosis** herhaalt u **stap 5a** tot en met **5i** voor elke individuele dosis.
- k) Na de **eerste of tweede individuele dosis** gaat u verder naar **stap 6** voor instructies over hoe u de materialen schoonmaakt en KYGEVVI bewaart. Na de **derde individuele dosis** gaat u verder naar **stap 7** voor instructies over hoe u de materialen schoonmaakt en KYGEVVI weggooit.

Tussen individuele doses
Schoonmaken na de eerste en tweede individuele dosis

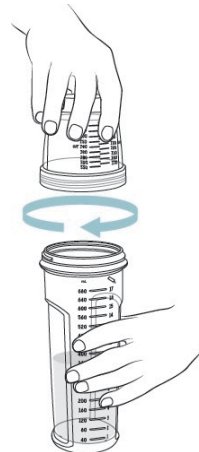
Stap 6.

Nadat u klaar bent met de eerste of tweede individuele dosis:

- Spoel het doseerbekertje na elk gebruik met koud water (zie **afbeelding P**).
- Droog het doseerbekertje met een schone, droge doek.
- Als het doseerbekertje droog is, schroeft u het doseerbekertje stevig op de mengfles (zie **afbeelding Q**). Bewaar de mengfles bij kamertemperatuur of in de koelkast tot het tijd is voor de volgende individuele dosis.
- Als u de doseerspuit voor toediening via de mond heeft gebruikt, maak deze dan schoon met koud water:
 - Spoel de doseerspuit voor toediening via de mond met koud water door de spuit met water te vullen en het weer naar buiten te duwen (zie **afbeelding R**). Verwijder daarna de plunjer uit de cilinder. Spoel de plunjer en cilinder (zie **afbeelding R**) onder lopend kraanwater tot de spuit schoon is.
 - Laat de cilinder en plunjer van de doseerspuit voor toediening via de mond aan de open lucht drogen. Zijn de cilinder en plunjer van de doseerspuit voor toediening via de mond droog? Plaats dan de plunjer terug in de cilinder.
- Was het doseerbekertje of de doseerspuit voor toediening via de mond **niet** in de vaatwasmachine.



Afbeelding P



Afbeelding Q



Afbeelding R

Schoonmaken aan het einde van de dag

Afgieten en schoonmaken na de derde individuele dosis

Stap 7.

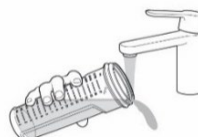
Nadat u de derde individuele dosis heeft ingenomen of toegediend, spoelt u overgebleven KYGEVVI-drank weg in de gootsteen.

Bewaar KYGEVVI-drank **niet** voor een andere dag.

- Verwijder de afdichting van het doseerbekertje om het heel goed te kunnen schoonmaken (zie **afbeelding S**).
- Maak de mengfles, het doseerbekertje en de afdichting handmatig schoon met zeep en warm water. Gebruik een borstel om resten die in de mengfles of het doseerbekertje zijn achtergebleven te verwijderen (zie **afbeelding T**).
- Droog de mengfles, het doseerbekertje en de afdichting met een schone doek. Plaats de droge afdichting terug in het doseerbekertje met de **dunne zijde van de afdichting** naar de groef gericht.
- Als u de doseerspuit voor toediening via de mond heeft gebruikt, maak deze dan schoon met koud water:
 - Spoel de doseerspuit voor toediening via de mond met koud water door de spuit met water te vullen en het weer naar buiten te duwen (zie **afbeelding U**). Verwijder daarna de plunjer uit de cilinder. Spoel de plunjer en cilinder onder lopend kraanwater tot de spuit schoon is (zie **afbeelding U**).
 - Laat de cilinder en plunjer van de doseerspuit voor toediening via de mond aan de open lucht drogen. Zijn de cilinder en plunjer van de doseerspuit voor toediening via de mond droog? Plaats dan de plunjer terug in de cilinder.
- Was de mengfles, het doseerbekertje, de afdichting of de doseerspuit voor toediening via de mond **niet** in de vaatwasmachine.
- Bewaar alle nodige materialen op een schone, droge plaats waar kinderen niet bij kunnen, zodat ze de volgende dag kunnen worden gebruikt.



Afbeelding S



Afbeelding T



Afbeelding U



Onderhoud van het doseerbekertje

De verloren of beschadigde afdichting vervangen

De afdichting van het doseerbekertje vervangen

Bent u de afdichting van het doseerbekertje verloren? Of merkt u een lek als de mengfles en het doseerbekertje stevig zijn gesloten? Vervang dan de afdichting door een van de 2 reserveafdichtingen die bij de toedieningskit zijn inbegrepen. Volg deze stappen om de afdichting te vervangen:

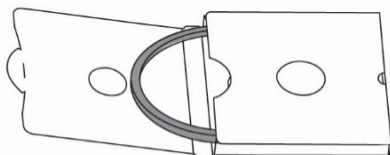
- Verwijder de afdichting in het doseerbekertje (zie **afbeelding V**). Sla deze stap over als de afdichting verloren is geraakt.
- Was de groef van het doseerbekertje met warm water (zie **afbeelding W**).
- Haal een nieuwe afdichting uit de doos met reserveafdichtingen (zie **afbeelding X**).
- Plaats de afdichting in de groef van het doseerbekertje met de **dunne zijde van de afdichting** naar de groef gericht (zie **afbeelding Y**).



Afbeelding V



Afbeelding W



Afbeelding X



Afbeelding Y

Neem contact op met uw zorgverlener of apotheker als u vragen heeft over de gebruiksaanwijzingen die hierboven staan.

BIJLAGE IV
CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.