

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KYGEVVI 2 g/2 g proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszетка zawiera 2 g doksecytyny i 2 g doksrybtyminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Proszek o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KYGEVVI jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem kinazy tymidynowej 2 (TK2d), u których objawy wystąpiły w wieku 12 lat lub wcześniej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy KYGEVVI jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem specjalistycznego personelu medycznego, mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami mitochondrialnymi.

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego KYGEVVI ustala się na podstawie masy ciała pacjenta; ponowna ocena masy ciała powinna zostać przeprowadzona przez lekarza przepisującego.

Dawkowanie i sposób podawania produktu leczniczego KYGEVVI ustala się na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta, do maksymalnej zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy.

Produkt leczniczy KYGEVVI należy przyjmować codziennie w 3 równych dawkach podczas posiłku.

Tabela 1: Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego KYGEVVI¹:

Dawka początkowa	130 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 130 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy
Dzień 14 – dawka pośrednia	260 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 260 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy
Dzień 28 – dawka podtrzymująca	400 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy

¹ W przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek należy stosować wolniejsze dostosowanie dawki (przynajmniej 4 tygodnie przerwy między kolejnymi zwiększeniami dawki).

Tabele 2, 3, 4 i 5 przedstawiają odpowiednią liczbę saszetek produktu leczniczego KYGEVVI zawierających proszek oraz wymaganą objętość rozcieńczenia w zależności od masy ciała dla zalecanych poziomów dawkowania.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej. Jeśli jednak do zaplanowanej pory przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, dawki pominiętej nie należy przyjmować. Pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki ani dawki dodatkowej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli pacjent wypluje dawkę lub jeśli nie ma pewności, czy cała dawka leku została przyjęta, nie należy przyjmować kolejnej dawki. Należy poczekać do pory przyjęcia następnej zaplanowanej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetycznych u osób w podeszłym wieku. Na podstawie ograniczonych danych dotyczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych, nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma doświadczenia w stosowaniu doksecytyny i doksrybtyminy u pacjentów z TK2d i zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnymi (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] ≥ 60 i ≤ 90 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Nie można podać konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (eGFR ≥ 30 i ≤ 59 ml/min/1,73 m²) lub ciężkimi (eGFR ≥ 15 i ≤ 29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Ze względu na możliwość wystąpienia dużego narażenia u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2) należy stosować wolniejsze miareczkowanie (co najmniej 4 tygodnie pomiędzy każdym zwiększeniem dawki), aby umożliwić ocenę tolerancji dawki i złagodzić potencjalne skutki dla bezpieczeństwa wynikające z dużego narażenia na KYGEVVI.

Zaburzenia czynności wątroby

Doświadczenie w stosowaniu doksecytyny i doksrybtyminy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki (kryteria National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)) (patrz punkt 4.4). Brak wystarczających danych umożliwiających zalecenie modyfikacji dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KYGEVVI jest przeznaczony do podania doustnego.

Przygotowany roztwór doustny należy przyjmować 3 razy na dobę w równych dawkach podzielonych, w trakcie posiłku, w odstępach około 6 ± 2 godzin.

Tabela 2: Zalecana dawka początkowa: 130 mg/kg mc./dobę doksecytyny oraz 130 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy w postaci roztworu doustnego; przygotowanie i dawkowanie w oparciu o masę ciała

Masa ciała (kg)	Przygotowanie dobowej ilości roztworu doustnego		Objętość pojedynczej dawki (ml) (podawanej 3 razy na dobę)
	Liczba saszetek do przygotowania roztworu ^b	Objętość wody (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 Objętość wody potrzebna do rozpuszczenia proszku w celu przygotowania jednodniowego zapasu roztworu doustnego.
^b Ta wartość wskazuje liczbę saszetek potrzebnych do przygotowania jednodniowego zapasu roztworu doustnego produktu leczniczego.
^c Objętość każdej pojedynczej dawki pomnożona przez trzy może nie odpowiadać podanej całkowitej dobowej objętości wody, nie jest to błąd. Końcowa objętość przygotowanego roztworu doustnego wzrośnie po dodaniu proszku z ze wskazanej liczby saszetek do objętości wody.

Tabela 3: Zalecana dawka pośrednia w 14. dniu: 260 mg/kg mc./dobę doksecytyny oraz 260 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy w postaci roztworu doustnego; przygotowanie i dawkowanie w oparciu o masę ciała.

Masa ciała (kg)	Przygotowanie dobowej ilości roztworu doustnego		Objętość pojedynczej dawki (ml) (podawanej 3 razy na dobę)
	Liczba saszetek do przygotowania roztworu ^b	Objętość wody (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

Tabela 3: Zalecana dawka pośrednia w 14. dniu: 260 mg/kg mc./dobę doksecytyny oraz 260 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy w postaci roztworu doustnego; przygotowanie i dawkowanie w oparciu o masę ciała.

Masa ciała (kg)	Przygotowanie dobowej ilości roztworu doustnego		Objętość pojedynczej dawki (ml) (podawanej 3 razy na dobę)
	Liczba saszetek do przygotowania roztworu ^b	Objętość wody (ml) ^a	
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 Objętość wody potrzebna do rozpuszczenia proszku w celu przygotowania jednodniowego zapasu roztworu doustnego.
^b Ta wartość wskazuje liczbę saszetek potrzebnych do przygotowania jednodniowego zapasu zrekonstruowanego roztworu doustnego.
^c Objętość każdej pojedynczej dawki pomnożona przez trzy może nie odpowiadać podanej całkowitej dobowej objętości wody, nie jest to błąd. Końcowa objętość zrekonstruowanego roztworu doustnego wzrośnie po dodaniu proszku z przepisanej liczby saszetek do objętości wody.

Tabela 4: Zalecana dawka podtrzymująca w 28. dniu: 400 mg/kg mc./dobę doksecytyny oraz 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy w postaci roztworu doustnego; przygotowanie i dawkowanie w oparciu o masę ciała

Masa ciała (kg)	Przygotowanie dobowej ilości roztworu doustnego		Objętość pojedynczej dawki (ml) (podawanej 3 razy na dobę)
	Liczba saszetek do przygotowania roztworu ^b	Objętość wody (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

Tabela 4: Zalecana dawka podtrzymująca w 28. dniu: 400 mg/kg mc./dobę doksecytyny oraz 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy w postaci roztworu doustnego; przygotowanie i dawkowanie w oparciu o masę ciała

Masa ciała (kg)	Przygotowanie dobowej ilości roztworu doustnego		Objętość pojedynczej dawki (ml) (podawanej 3 razy na dobę)
	Liczba saşetek do przygotowania roztworu ^b	Objętość wody (ml) ^a	
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 Objętość wody potrzebna do rozpuszczenia proszku w celu przygotowania jednodniowego zapasu roztworu doustnego.
^b Ta wartość wskazuje liczbę saşetek potrzebnych do przygotowania jednodniowego zapasu roztworu doustnego produktu leczniczego.
^c Objętość każdej pojedynczej dawki pomnożona przez trzy może nie odpowiadać podanej całkowitej dobowej objętości wody, nie jest to błąd. Końcowa objętość przygotowanego roztworu doustnego wzrośnie po dodaniu proszku ze wskazanej liczby saşetek do objętości wody.

UWAGA: Doświadczenie dotyczące pacjentów o masie ciała >85 kg jest bardzo ograniczone. W przypadku pacjenta o masie ciała >85,0 kg całkowita objętość dobowa przekroczy 640 ml i **pojedynczą dawkę** roztworu doustnego należy **przygotowywać trzy razy na dobę**, zamiast przygotowywać jednodniowy zapas roztworu doustnego. Jeżeli objętość pojedynczej dawki przekracza 225 ml, należy ją podzielić na dwie oddzielne porcje i przyjąć je bezpośrednio jedną po drugiej. Do dokładnego odmierzania i podawania każdej porcji należy używać miarki z zestawu do podawania.

Tabela 5: Przygotowanie i podawanie zalecanej dawki podtrzymującej w 28. dniu roztworu doustnego produktu leczniczego KYGEVVI w przypadku pacjentów o masie ciała >85,0 kg

Masa ciała (kg)	Liczba saşetek do przygotowania roztworu ^b	Objętość wody (ml) ^a	Objętość pojedynczej dawki (ml) (podawanej 3 razy na dobę)
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 Objętość wody potrzebna do rozpuszczenia proszku w celu przygotowania jednodniowego zapasu roztworu doustnego.
^b Ta liczba wskazuje liczbę saşetek potrzebnych do przygotowania roztworu doustnego produktu leczniczego.
^c Objętość każdej pojedynczej dawki może nie odpowiadać podanej całkowitej objętości wody, nie jest to błąd. Końcowa objętość przygotowanego roztworu doustnego wzrośnie po dodaniu proszku ze wskazanej liczby saşetek do objętości wody.

Jeżeli pacjent nie jest w stanie połykać, przepisana dawkę produktu leczniczego KYGEVVI można podać przez sondę pokarmową. Podając lek należy postępować zgodnie z instrukcją załączoną do sondy.

- Roztwór doustny należy przygotować przy użyciu zalecanego zestawu do podawania produktu leczniczego.
- Rozpuścić wymaganą liczbę saşetek z proszkiem w wodzie o temperaturze pokojowej.
 - Na każdą saşetkę należy użyć 40 ml wody.
 - Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi, płynami, proszkami ani pokarmami.

- Codziennie rano należy przygotować jednodniową dawkę roztworu doustnego. W przypadku pacjentów o masie ciała >85,0 kg, dla których całkowita objętość dobowa przekracza 640 ml, przygotować pojedynczą dawkę roztworu każdej dawki.
 - Najpierw wlać odpowiednią ilość wody do butelki do mieszania. Następnie dodać proszek z saszetek.
 - Zamknąć butelkę do mieszania za pomocą miarki i wymieszać zawartość, obracając butelkę do góry dnem i z powrotem co najmniej 20 razy.
 - Po podaniu przechowywać butelkę z roztworem w temperaturze pokojowej lub w lodówce.
- Przed każdym podaniem powoli obrócić butelkę do góry dnem i z powrotem co najmniej 3 razy.

Pozostałości po przyjęciu trzeciej dawki w ciągu dnia należy wyrzucić.

Szczegółowe instrukcje dotyczące rekonstrukcji i podawania produktu leczniczego podano w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jako kliniczny objaw TK2d obserwowano podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych oraz zaburzenia czynności/niewydolność wątroby. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z TK2d po leczeniu produktem leczniczym KYGEVVI obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] i (lub) aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]. Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność aminotransferaz, a w trakcie leczenia produktem leczniczym KYGEVVI i zgodnie ze standardem leczenia należy okresowo kontrolować zmiany w czynności wątroby.

Biegunka jest objawem związanym z TK2d, a także znanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego KYGEVVI (patrz punkt 4.8). Biegunkę można leczyć zgodnie ze standardem leczenia, obejmującym leki przeciwbiegunkowe. W zależności od nasilenia biegunki dawkę produktu leczniczego KYGEVVI należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie produktu leczniczego do czasu ustąpienia biegunki lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie stopniowo zwiększać dawkę (patrz punkt 4.2) do poziomu dawki tolerowanej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji u pacjentów dorosłych i dzieci. Niektóre leki cytotoksyczne i przeciwwirusowe (np. cedazurydyna, cisplatyna, tipiracyl, brywudyna, stawudyna, rybawaryna, fludarabina) mogą wchodzić w interakcje z doksecytyną i doksrybtyminą, wpływając na enzymy metabolizujące doksecytynę lub doksrybtyminę, lub transportery nukleozydów. Nie zaobserwowano takich interakcji u pacjentów z TK2d leczonych doksecytyną i doksrybtyminą; ich znaczenie kliniczne jest nieznanne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania doksecytyny i doksrybtyminy u kobiet w ciąży są ograniczone. Endogenne nukleozydy pirymidynowe przenikają przez łożysko i są transportowane przez łożyskowe transportery nukleozydów, co pomaga zaspokoić zapotrzebowanie płodu na nukleozydy. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu leczniczego KYGEVVI w okresie planowania i w trakcie ciąży można rozważać, jeśli korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy doksecytyna i doksrybtymina przenikają do mleka ludzkiego, ale endogenne nukleozydy i nukleotydy pirymidynowe występują naturalnie w mleku ludzkim. W dawkach terapeutycznych produktu leczniczego KYGEVVI nie przewiduje się żadnych skutków u karmionego piersią noworodka. Produkt leczniczy KYGEVVI można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie oceniano wpływu doksecytyny i doksrybtyminy na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doksecytyna i doksrybtymina nie mają wpływu lub wywierają nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych (MT-1621-101 i TK0102) z udziałem 50 pacjentów, którzy byli narażeni na działanie leku KYGEVVI przez okres wynoszący średnio 78,2 miesiąca (min. 4, maks. 157), przy medianie dawki podtrzymującej wynoszącej 387,2 mg/kg mc./dobę doksetycyny i 387,2 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy (min. 170; maks. 400).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (86%), wymioty (28%), bóle brzucha (w tym ból w nadbrzuszu) (26%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane (ang. adverse reactions, ADR) zgłaszane w badaniach klinicznych są klasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz preferowanej terminologii i częstość występowania, zgodnie z następującymi kryteriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Mała częstość występowania TK2d i niewielki rozmiar bazy danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego nie pozwalają na wykrywanie działań niepożądanych należących do kategorii „rzadko” lub „bardzo rzadko”.

Tabela 6: Wykaz działań niepożądanych

Klasa układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, Wymioty, Ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak biegunka, wymioty i ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu) są działaniami niepożądanymi zgłaszanymi bardzo często podczas leczenia doksecytiną i doksrybtyminą. W zbiorczej populacji objętej badaniem dotyczącym bezpieczeństwa u 37 z 50 uczestników (74%) wystąpiła biegunka wkrótce po rozpoczęciu leczenia (< 3 miesiące). Większość przypadków biegunki miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i na ogół ustępowała

samoistnie lub po tymczasowym zmniejszeniu dawki. Spośród 133 przypadków biegunki, 12% (16/133) wymagało zmniejszenia dawki, a średni czas trwania redukcji dawki wyniosła 80 dni (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Żaden z 50 uczestników nie przerwał udziału w badaniu z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych w tym biegunki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących objawów związanych z przedawkowaniem.

W badaniach klinicznych podawano dawki 130 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 130 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy stopniowo zwiększane do dawki podtrzymującej 400 mg/kg mc./dobę i doksetycyny i 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy z dawką pośrednią 260 mg/kg mc./dobę doksetycyny i 260 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy w 3 równych dawkach dobowych, bez toksyczności wymagającej ograniczenia dawki.

W przypadku przedawkowania zaleca się ścisłą obserwację pacjentów w celu wykrycia wszelkich objawów działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX29

Mechanizm działania

Podstawowy mechanizm działania doksecytyny i doksrybtyminy polega na włączaniu nukleozydów deoksycytydyny (dC) i deoksytymidyny (dT) do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) mitochondriów mięśni szkieletowych w celu przywrócenia liczby kopii mitochondrialnego DNA i poprawy czynności mięśni szkieletowych u pacjentów z TK2d. Doksecytyna i doksrybtymina prawdopodobnie wykorzystują resztkową aktywność TK2, a także szlaki fosforylacji cytozolowej, takie jak kinaza tymidynowa 1 i kinaza deoksycytydynowa, w celu zwiększenia stężenia prekursorów mitochondrialnego DNA, trifosforanu deoksycytydyny i trifosforanu deoksytymidyny w mitochondriach.

Działanie farmakodynamiczne

Nie przeprowadzono udokumentowanych badań farmakodynamicznych dotyczących doksecytyny i doksrybtyminy. Wpływ doksecytyny i doksrybtyminy na elektrofizjologię serca nie został ustalony w udokumentowanym badaniu klinicznym, ponieważ doksecytyna i doksrybtymina są chemicznie identyczne z powszechnie występującymi endogennymi nukleozydami.

Skuteczność kliniczna

Dane z dwóch badań klinicznych (MT-1621-101 i TK0102) zostały połączone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doksecytyny i doksrybtyminy u pacjentów z genetycznie potwierdzonym TK2d.

Badanie MT-1621-101, retrospektywne badanie oparte na analizie dokumentacji medycznej, obejmowało dane 38 leczonych uczestników badania (dzieci i dorosłych) z rozpoznaniem TK2d, którzy byli leczeni nukleozydami/nukleotydami pirymidynowymi. TK0102 to jednoramienne badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby z udziałem uczestników z TK2d uprzednio leczonych nukleozydami/nukleotydami pirymidynowymi. W badaniu TK0102 wzięło udział łącznie 47 uczestników, 35 uczestników pochodziło z badania MT-1621-101. Po włączeniu do badania TK0102 uczestnicy rozpoczęli leczenie doksecytiną i doksrybtyminą (lub przeszli na takie leczenie).

Łącznie w badaniach MT-1621-101 i TK0102 uczestniczyło 39 uczestników, u których objawy TK2d pojawiły się w wieku ≤ 12 lat, a łącznie 26 pacjentów (67%) stanowili mężczyźni. Mediana wieku wystąpienia objawów TK2d wyniosła 1,89 roku (Q1, Q3 = 1,2, 2,7), a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 91,4 miesiąca (Q1, Q3 = 80,2, 117,8; wszystkich leczonych > 5 lat).

Porównano ważne etapy rozwoju motorycznego, wspomaganie wentylacji i wsparcie karmienia przed leczeniem i po leczeniu.

Ważne etapy rozwoju motorycznego

Utrata i odzyskanie ważnych etapów rozwoju motorycznego przed leczeniem i po leczeniu w leczonej podgrupie populacji badań MT-1621-101 + TK0102, u których objawy Tk2d wystąpiły w wieku ≤ 12 lat podsumowano w Tabeli 7.

Tabela 7: Utracone i odzyskane ważne etapy rozwoju ruchowego, wiek wystąpienia w momencie wystąpienia objawów TK2d ≤ 12 lat, dostępna do oceny populacja badania MT-1621-101 + TK0102

	UTRACONE		ODZYSKANE	
	Przed rozpoczęciem leczenia ^(a)	Po rozpoczęciu leczenia ^(b)	Przed rozpoczęciem leczenia ^(c)	Po rozpoczęciu leczenia ^(d)
≥ 1 umiejętność	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Umiejętność w zakresie ważnych etapów rozwoju motorycznego				
Trzymanie głowy prosto, bez pomocy	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Siedzenie prosto, bez pomocy	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Stanie, z pomocą	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
bez pomocy	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Chodzenie, z pomocą	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
bez pomocy	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Wchodzenie po schodach, z pomocą	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
bez pomocy	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Bieganie	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

^(a) W podsumowaniu okresu przed leczeniem mianownik oznacza liczbę uczestników, którzy pierwotnie osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego w okresie poprzedzającym leczenie.

^(b) W podsumowaniu po leczeniu mianownik oznacza liczbę uczestników, którzy początkowo osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego przed leczeniem i nie utracili go przed leczeniem lub osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego po leczeniu.

^(c) Mianownik przedstawia liczbę uczestników, którzy początkowo osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego i utracili go w okresie poprzedzającym leczenie.

^(d) Mianownik przedstawia liczbę uczestników, którzy utracili ważny etap rozwoju motorycznego przed leczeniem i nie odzyskali go przed leczeniem lub utracili ważny etap rozwoju motorycznego po leczeniu.

Wspomaganie wentylacji i wsparcie karmienia

W populacji leczonej w badaniach MT-1621-101 + TK0102, u której objawy TK2d wystąpiły w wieku ≤ 12 lat, przed rozpoczęciem leczenia u 18 z 39 uczestników (46%) konieczne było rozpoczęcie wspomaganie wentylacji, i u żadnego z uczestników nie odstawiono tego wsparcia. Po rozpoczęciu

wentylację wspomaganą rozpoczęto u zaledwie 5 z 21 (24%) uczestników, podczas gdy u 5 z 23 (22%) odstawiono wspomaganą wentylację.

Jeśli chodzi o wsparcie żywieniowe, przed rozpoczęciem leczenia 12 z 39 uczestników (31%) miało założoną sondę pokarmową. Po rozpoczęciu leczenia 4 z 28 uczestników (14%) rozpoczęło korzystanie ze wsparcia karmienia, z czego 2 osoby następnie zaprzęstały stosowania wsparcia po rozpoczęciu leczenia.

Wyjątkowe okoliczności

Pozwolenie na dopuszczenie tego produktu leczniczego do obrotu wydano w „wyjątkowych okolicznościach”.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie tej choroby nie udało się dotychczas uzyskać pełnej informacji na temat tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków będzie co roku dokonywać przeglądu wszelkich nowych informacji, które mogą stać się dostępne, a charakterystyka produktu leczniczego będzie aktualizowana jeśli będzie to konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne doksecytyny i doksrybtyminy badano u zdrowych ochotników, uczestników z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u dzieci i dorosłych z TK2d. Farmakokinetyka doksecytyny i doksrybtyminy charakteryzowała się umiarkowaną do dużej zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną.

Wchłanianie

Całkowita biodostępność doksecytyny i doksrybtyminy po podaniu doustnym u ludzi nie jest znana, ale przypuszcza się, że jest mała (<10%). Po doustnym podaniu doksecytyny i doksrybtyminy na czczo średnie stężenia maksymalne (C_{max}) dC i dT osiągane są w ciągu około 1,5 godziny (T_{max}). Ekspozycja ogólnoustrojowa (skorygowana względem wyjściowej wartości C_{max} i AUC_{0-t}) po podaniu doustnym pojedynczych dawek doksecytyny i doksrybtyminy (86,6 mg/kg mc., 173,4 mg/kg mc. i 266,6 mg/kg mc.) zdrowym ochotnikom zwiększa się w sposób mniejszy niż proporcjonalny do dawki dla dC (średnia geometryczna [%geoCV] wartości AUC_{0-t} odpowiednio 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] i 30,79 [76,5] ng*h/ml) i w sposób bardziej niż proporcjonalny do dawki dla dT (średnia geometryczna [%geoCV] wartości AUC_{0-t} odpowiednio 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] i 91,15 [94,1] ng*h/ml).

Podanie dawki 266,6 mg/kg mc. doksecytyny i doksrybtyminy z wysokoenergetycznym posiłkiem zwiększyło skorygowane o wartość wyjściową C_{max} i AUC_{0-t} odpowiednio o 79% i 137% w przypadku dC w osoczu i o 27% i 74% w przypadku dT w osoczu w porównaniu ze stanem na czczo, co potwierdza istotny wpływ pożywienia. Wysokoenergetyczny posiłek wydłużał T_{max} dC i dT odpowiednio do mediany wartości wynoszącej 2,02 godziny w przypadku dC i 4,00 godziny w przypadku dT.

Produkt leczniczy KYGEVVI należy przyjmować podczas posiłku, aby zapewnić większą biodostępność doksecytyny i doksrybtyminy oraz zminimalizować zmienność farmakokinetyki spowodowaną niespójnym dawkowaniem w trakcie jedzenia i na czczo.

Dystrybucja

Wiązanie doksecytyny i doksrybtyminy z białkami osocza jest stosunkowo słabe (mniej niż 10%).

Metabolizm

Deoksycytydyna i dT są rozkładane (katabolizowane) głównie przez deaminazę cytydyny i fosforylaze tymidyny do zasad nukleinowych i grupy 2-deoksy- α -D-rybozy 1-fosforanowej. Produktami pośrednimi katabolizmu deoksycytydyny są deoksyurydyna, uracyl i dihydrouracyl, a produktami końcowymi β -alanina, amoniak i CO_2 . Tymina, zasada pirymidynowa deoksytymidyny, jest następnie

katabolizowana do dihydrotyminy, a ostatecznie do kwasu γ -amino-izomasłowego i CO_2 .
Doksecytyna i doksrybtymina nie są substratami znanych enzymów CYP.

Eliminacja

Nie określono bilansu masowego dC i dT po doustnym podaniu doksecytyny i doksrybtyminy. Uważa się, że metabolizm wątrobowy i pozawątrobowy stanowi główną drogę eliminacji dC i dT przy stężeniach w osoczu odpowiadających proponowanemu zakresowi dawek doksecytyny i doksrybtyminy.

Wydalenie niezmienionych dC i dT z moczem u zdrowych ochotników po jednorazowym podaniu doksecytyny i doksrybtyminy jest wyjątkowo małe (<1% dawki). Jednakże biorąc pod uwagę przewidywaną małą biodostępność po podaniu doustnym, eliminacja nerkowa może być bardziej wyraźna. Eliminacja niezmienionych dC i dT drogą nerkową jest prawdopodobnie szlakiem drugorzędny w proponowanym zakresie terapeutycznym.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wiek (zakres: 0,8–81 lat), płeć i rasa nie były istotnymi współzmiennymi zmienności farmakokinetyki doksecytyny i doksrybtyminy; wiek był istotną zmienną towarzyszącą szacowanego wyjściowego stężenia dT w osoczu. Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku, płci i rasy.

Niewydolność nerek

W dedykowanym badaniu klinicznym stwierdzono, że zaburzenia czynności nerek wiązały się ze znacznym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej (C_{\max} , AUC_{0-t}) dC i dT po jednorazowym doustnym podaniu 266,6 mg/kg mc. doksecytyny i doksrybtyminy (133,3 mg/kg mc. doksecytyny i 133,3 mg/kg mc. doksrybtyminy) u dorosłych ochotników bez TK2d z umiarkowanymi (eGFR od ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m²) lub ciężkimi (eGFR od ≥ 15 do ≤ 29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na dC i dT charakteryzowała się dużą zmiennością międzyosobniczą. Skorygowana o wartość wyjściową wartość AUC_{0-t} dC w osoczu (średnia geometryczna) była odpowiednio o 122% (56,4 w porównaniu z 25,4 ng*h/ml) i 66% (52,8 w porównaniu z 31,8 ng*h/ml) wyższa u uczestników z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną zdrowych uczestników badania. Skorygowana o wartość wyjściową wartość AUC_{0-t} dT w osoczu (średnia geometryczna) była odpowiednio o 447% (23,7 w porównaniu z 4,34 ng*h/ml) i 148% (31,5 w porównaniu z 12,7 ng*h/ml) wyższa u uczestników z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z dobranymi zdrowymi uczestnikami. Wydalenie z moczem niezmienionych dC i dT jest małe (<1% dawki) we wszystkich grupach. Jednakże przewiduje się, że bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym będzie mała, dlatego wpływ czynności nerek może być niedoszacowany, jeśli ocenia się go wyłącznie na podstawie danych dotyczących wydalania z moczem.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających farmakokinetykę doksecytyny i doksrybtyminy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Dzieciom z TK2d uczestniczącym w programie klinicznym podawano doksecytynę i doksrybtyminę według takiego samego schematu dawkowania (zależnego od masy ciała) jak osobom dorosłym. Biorąc pod uwagę zmienność osobniczą i ograniczoną liczbę uczestników, nie zaobserwowano ogólnoustrojowych różnic w ekspozycji na dC i dT pomiędzy uczestnikami w grupie dzieci i pacjentów dorosłych. Nie można wykluczyć wpływu procesów dojrzewania na szlaki metaboliczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój oraz toksyczności dla dzieci nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U potomstwa królików zaobserwowano zwiększoną częstość występowania poszerzonej aorty, zwężenia pnia płucnego, zdeformowanych mostków, niecałkowicie skostniałych mostków i niecałkowicie skostniałych trzonów kręgów szyjnych. Niemniej jednak wady rozwojowe i zmiany szkieletowe zaobserwowano przy ekspozycji znacznie przekraczającej maksymalną ekspozycję u ludzi i wystąpiły one wyłącznie u płodów urodzonych przez matki, u których wystąpiło toksyczne działanie na matkę.

Ponadto, nie stwierdzono toksyczności dla zarodka i płodu u szczurów. W związku z tym uznaje się, że efekty te mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, płynami, proszkami ani pokarmami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Po przygotowaniu roztworu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Można przechowywać w lodówce (2–8°C). Nie zamrażać.

Jeśli roztwór doustny nie zostanie zużyty w ciągu 16 godzin, należy go wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Laminowana saszetka foliowa wykonana z tworzywa PET/Aluminium/polietylenu o niskiej gęstości.

Opakowanie zawiera 30 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie

- Roztwór doustny doksecytyny i doksrybtyminy należy przygotowywać w temperaturze pokojowej.

- Należy użyć butelki do mieszania i miarki („systemu dozującego”) dostarczonych w zestawie do podawania produktu leczniczego.
- Rozpuścić wymaganą liczbę saszetek z proszkiem w wodzie o temperaturze pokojowej.
 - Każda saszетка zawiera 2 g doksecytyny i 2 g doksrybtyminy.
 - Na każdą saszetkę należy użyć 40 ml wody.
- Codziennie rano należy przygotować jednodniową dawkę roztworu doustnego. W przypadku pacjentów o masie ciała >85,0 kg, jeśli całkowita objętość dobową przekracza 640 ml, należy osobno przygotować pojedynczą dawkę roztworu każdej dawki.
 - Najpierw wlać odpowiednią ilość wody do butelki do mieszania. Następnie dodać proszek z saszetek.
 - Zamknąć butelkę do mieszania za pomocą miarki i wymieszać zawartość, obracając butelkę do góry dnem i z powrotem co najmniej 20 razy.
- Po przygotowaniu roztwór doustny należy zażyć w ciągu 16 godzin.
- Przed każdym podaniem powoli obrócić butelkę do góry dnem i z powrotem co najmniej 3 razy.
- Pozostałości po przyjęciu trzeciej dawki w ciągu dnia należy wyrzucić.

Sondy pokarmowe

Doustny roztwór produktu leczniczego KYGEVVI jest kompatybilny z najczęściej dostępnymi sondami pokarmowymi (poliuretanowymi, z polichloroku winylu, silikonowymi) od rozmiaru 4 Fr w górę i o maksymalnej długości 125 cm. Do przepłukania sondy wystarczy jednokrotne przepłukanie objętością wody równą objętości napełniania sondy. Podając lek należy postępować zgodnie z instrukcją załączoną do sondy.

Przygotowany roztwór jest opalizujący i bezbarwny, może zawierać pozostałości proszku na dnie lub górze.

Należy zapoznać się z instrukcją użycia znajdującą się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/2013/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

DD/MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Catalent Niemcy Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1 i 2
73614, Schorndorf
Badenia-Wirtembergia
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać {zgodnie z planem uzgodnionym z CHMP}.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): TK0109: opisanie bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej leczenia doksecytiną i doksrybtyminą u pacjentów z niedoborem kinazy tymidynowej 2 (Tk2d), u których objawy wystąpiły w wieku 12 lat lub wcześniej.	Co roku (z ponowną oceną co roku)
W celu zapewnienia odpowiedniej kontroli bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Kygevi w leczeniu pacjentów z niedoborem kinazy tymidynowej 2 (TK2d), podmiot odpowiedzialny będzie corocznie przekazywał aktualizacje dotyczące wszelkich nowych informacji w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Kygevi.	Co roku (z ponowną oceną co roku)

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KYGEVVI 2 g/2 g proszek do sporządzania roztworu doustnego
doksecytyna + doksrybtymina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszетка zawiera 2 g doksecytyny i 2 g doksrybtyminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu doustnego
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po przygotowaniu roztworu.

Wcisnąć i unieść, aby otworzyć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Roztwór doustny po przygotowaniu: Zużyć w ciągu 16 godzin.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Roztwór doustny po przygotowaniu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Można przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/2013/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJE PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

kygevv 2 g/2 g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KYGEVVI 2 g/2 g proszek do sporządzania roztworu doustnego
doksecytyna + doksrybtymina
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

KYGEVVI 2 g/2 g proszek do sporządzania roztworu doustnego doksecytyna + doksrybtymina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie lub pielęgniарce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KYGEVVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KYGEVVI
3. Jak stosować lek KYGEVVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KYGEVVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KYGEVVI i w jakim celu się go stosuje

Lek KYGEVVI zawiera substancje czynne doksecytynę i doksrybtyminę. Lek KYGEVVI jest znany jako terapia nukleotydoma.

Lek KYGEVVI stosuje się u dzieci i dorosłych, u których objawy wystąpiły w wieku 12 lat lub wcześniej w leczeniu niedoboru kinazy tymidynowej 2 (TK2d), rzadkiej postaci dziedzicznego zespołu deplekcji i delecji mitochondrialnego DNA.

Mitochondria to części komórki, które wytwarzają potrzebną jej energię i zawierają własny materiał genetyczny, mitochondrialne DNA. TK2d jest spowodowany mutacjami (zmianami) w genie zwanym TK2, który zawiera instrukcje do wytwarzania białka zwanego kinazą tymidynową 2. Białko to wspomaga prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów. Mutacje w genie TK2 prowadzą do produkcji wadliwego białka, w efekcie czego mitochondria nie są w stanie wytworzyć wystarczającej liczby kopii własnego DNA, co stopniowo powoduje spadek energii u pacjentów z TK2d. Choroba atakuje głównie mięśnie, wywołując ich osłabienie, szczególnie tych odpowiedzialnych za ruch, oddychanie i połykanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KYGEVVI

Kiedy nie stosować leku KYGEVVI

- Jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KYGEVI należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- Pacjent ma lub miał problemy dotyczące wątroby, ponieważ podczas leczenia lekiem KYGEVI może dojść do podwyższenia wyników prób wątrobowych. Lekarz będzie kontrolował pracę wątroby zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i w trakcie stosowania leku KYGEVI.
- Jeśli pacjent ma biegunkę, ponieważ lekarz może zdecydować o modyfikacji dawki.

Lek KYGEVI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków:

- leki zdolne do zabijania komórek, takich jak komórki nowotworowe, oraz leki przeciwwirusowe (np. cedazurydyna, cisplatyna, tipiracyl, brywudyna, stawudyna, rybawaryna, fludarabina).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie są znane skutki stosowania leku KYGEVI w czasie ciąży. Dlatego, o ile lekarz wyraźnie nie zaleci inaczej, nie należy stosować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

Jeśli pacjentka planuje karmić piersią, powinna skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem tego leku. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki, choć nie przewiduje się, aby miał wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma żadnego lub prawie żadnego wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek KYGEVI

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie musi zostać rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób mitochondrialnych.

Dawkowanie leku KYGEVI

- Dawka leku KYGEVI zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta, ile saszetek i ile wody należy użyć do przygotowania dobowej dawki leku.
- Zalecana dzienna dawka początkowa wynosi 130 mg doksecyliny i 130 mg doksrybtyminy na każdy kg masy ciała na dobę.
- Lekarz może dostosować dawkę w zależności od tego, jak dobrze jest tolerowana przez pacjenta.
- Lekarz może zmienić liczbę saszetek, aby uzyskać zalecaną dawkę w zależności od zmian masy ciała.
- Lek należy zawsze przyjmować podczas posiłku.

Przygotowanie leku KYGEVI

- Do przygotowania roztworu doustnego należy używać zalecanego systemu do podawania leku (butelki do mieszania i miarki).
- Lek KYGEVI można przygotowywać wyłącznie używając wody o temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C).

- Nie należy mieszać proszku leku KYGEVVI z innymi lekami, płynami, proszkami ani pokarmem.
- Należy uważnie przeczytać i stosować załączoną „Instrukcję użycia” dotyczącą sposobu przygotowania i przyjmowania leku KYGEVVI.

Stosowanie leku KYGEVVI

- Lek należy stosować doustnie 3 razy na dobę w równych dawkach, w odstępach około 6 godzin \pm 2 godziny,
- Lek KYGEVVI należy przyjmować podczas posiłku.
- W przypadku pominięcia dawki lub wątpliwości, czy została przyjęta cała dawka leku, nie należy przyjmować kolejnej dawki. Należy poczekać do pory przyjęcia następnej zaplanowanej dawki.
- W razie konieczności lek ten można podawać przez sondę pokarmową w trakcie podawania lub po podaniu pokarmu (patrz punkt „Stosowanie sondy pokarmowej”).

Stosowanie sondy pokarmowej

- Roztwór doustny leku KYGEVVI jest zgodny z większością powszechnie dostępnych sond pokarmowych (z poliuretanu, polichlorku winylu, silikonu) w rozmiarze 4 Fr i o maksymalnej długości 125 cm.
- Należy upewnić się, że lek KYGEVVI jest podawany w trakcie podawania lub po podaniu pokarmu.
- W razie stosowania leku KYGEVVI przez sondę pokarmową należy postępować zgodnie z instrukcjami producenta. Aby uzyskać więcej informacji, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KYGEVVI

W razie podejrzenia przypadkowego zastosowania większej niż zalecana dawki leku KYGEVVI, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku KYGEVVI

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją natychmiast, gdy pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli jednak do zaplanowanej pory przyjęcia następnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, dawki pominiętej nie należy przyjmować. Pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki ani dawki większej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KYGEVVI

Przerwanie stosowania lub odstawienie tego leku może spowodować nawrót objawów. Przed odstawieniem leku KYGEVVI należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz omówi możliwe działania niepożądane i ryzyka. Lekarz może również chcieć poddać pacjenta ścisłej obserwacji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Biegunka,
- Wymioty (nudności),
- Ból brzucha (w jamie brzusznej)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KYGEVVI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce lub pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania leku.

Roztwór po przygotowaniu roztworu

Po przygotowaniu roztwór należy zużyć w ciągu 16 godzin.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Można przechowywać w lodówce (2°C i 8°C). Nie zamrażać.

Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KYGEVVI

- Substancjami czynnymi leku są doksecytyna i doksrybtymina. Jedna saszetka zawiera 2 g doksecytyny i 2 g doksrybtyminy.
- Pozostałe składniki to krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian (E470b).

Jak wygląda lek KYGEVVI i co zawiera opakowanie

KYGEVVI to biały lub prawie biały proszek do sporządzania roztworu doustnego, dostarczany w saszetkach. W każdym pudełku znajduje się 30 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

Wytwórca

Catalent Niemcy Schorndorf GmbH
Steinbeisstrasse 1-2
Schorndorf, Badenia-Wirtembergia, 73614
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Instrukcja użycia

Spis treści

- **Instrukcja użycia**
 - Ważne informacje
- **Przed rozpoczęciem**
 - Materiały potrzebne do przygotowania i stosowania lub podawania KYGEVVI
- **Ważne informacje**
 - Ważne informacje przed przygotowaniem i przyjęciem lub podaniem leku KYGEVVI
- **Przygotowywanie jednodniowego zapasu leku KYGEVVI**
 - Przygotować materiały
 - Odmierzyć wodę i dodać do saszetki z proszkiem
 - Wymieszać i sprawdzić lek
- **Metody dawkowania**
 - Odmierzanie dawki indywidualnej
- **Dawki pojedyncze równe lub większe niż 50 ml**
 - Należy odmierzyć i przyjąć lub podać dawkę indywidualną
- **Dawki indywidualne mniejsze niż 50 ml**
 - Należy odmierzyć i przyjąć lub podać dawkę indywidualną
- **Pomiędzy dawkami indywidualnymi**
 - Należy wyczyścić po pierwszej i drugiej dawce indywidualnej
- **Czyszczenie na koniec dnia**
 - Należy wylać i wyczyścić po trzeciej dawce indywidualnej
- **Konserwacja miarki**
 - Należy wymienić uszczelkę w przypadku jej zgubienia lub uszkodzenia
- **Informacje kontaktowe**
 - Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą

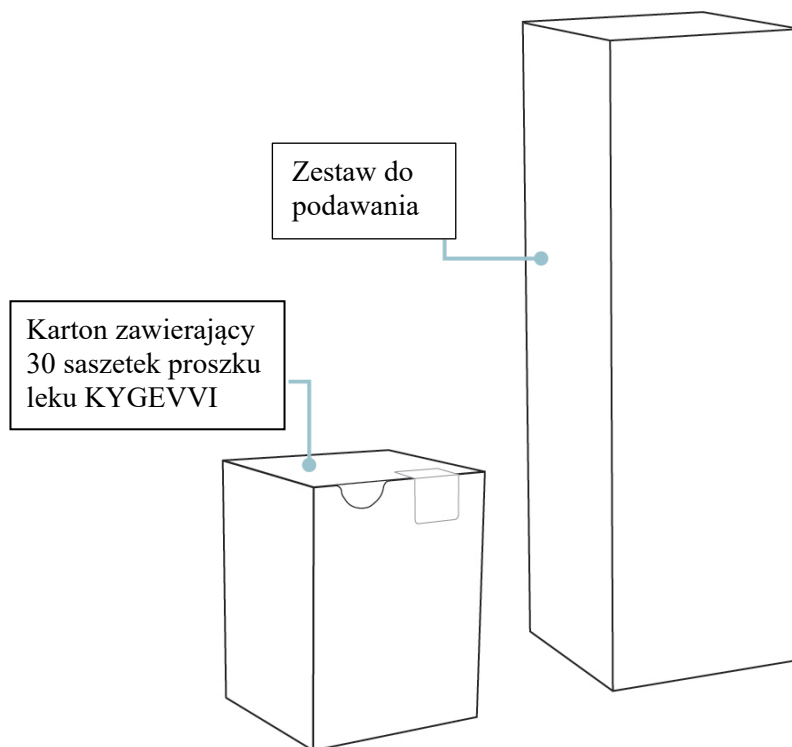
Instrukcja użycia

Ważne informacje

Niniejsza instrukcja użycia zawiera informacje na temat sposobu przygotowania i przyjmowania „lub podawania” jednodniowego zapasu leku KYGEVVI.

Przed zażyciem lub podaniem leku KYGEVVI oraz zawsze po otrzymaniu recepty, należy przeczytać tę instrukcję użycia. Mogą pojawić się nowe informacje. Informacje te nie zastępują rozmowy z lekarzem na temat stanu zdrowia pacjenta lub leczenia.

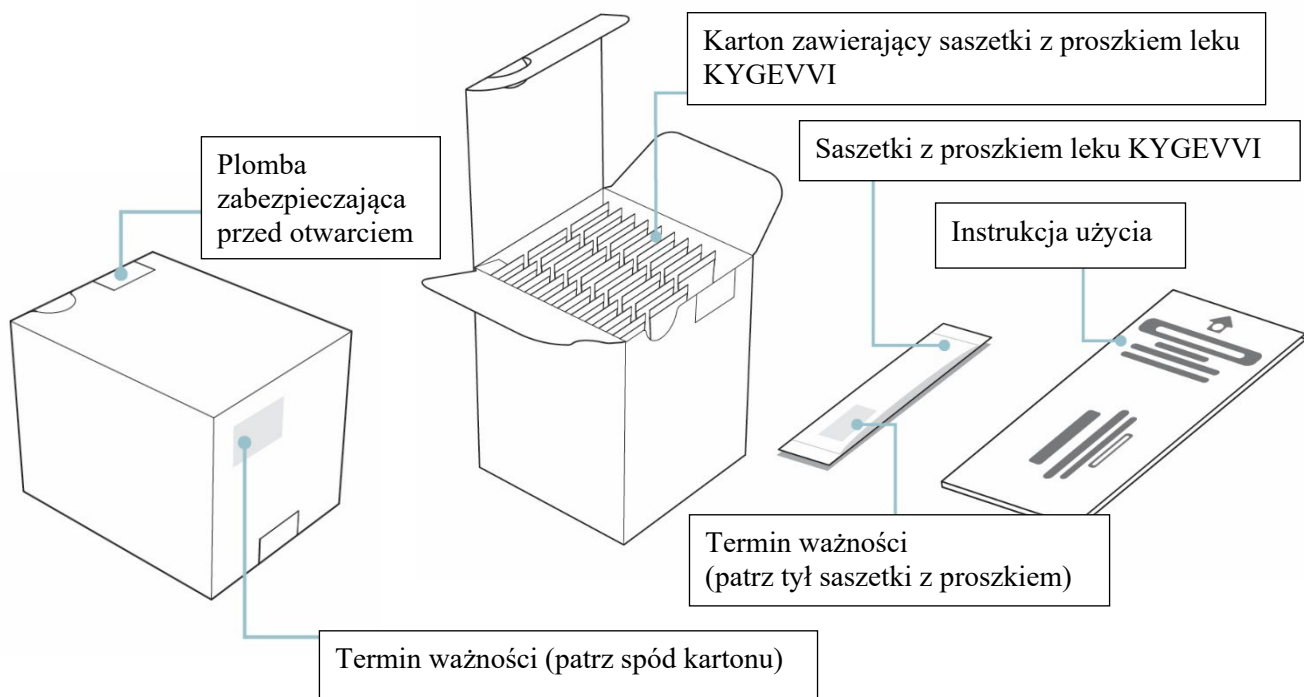
W przypadku pierwszego przepisania leku KYGEVVI pacjent otrzyma pudełko(-a) zawierające 30 saszetek proszku leku KYGEVVI oraz zestaw do podawania (patrz **Rysunek A**).



Rysunek A

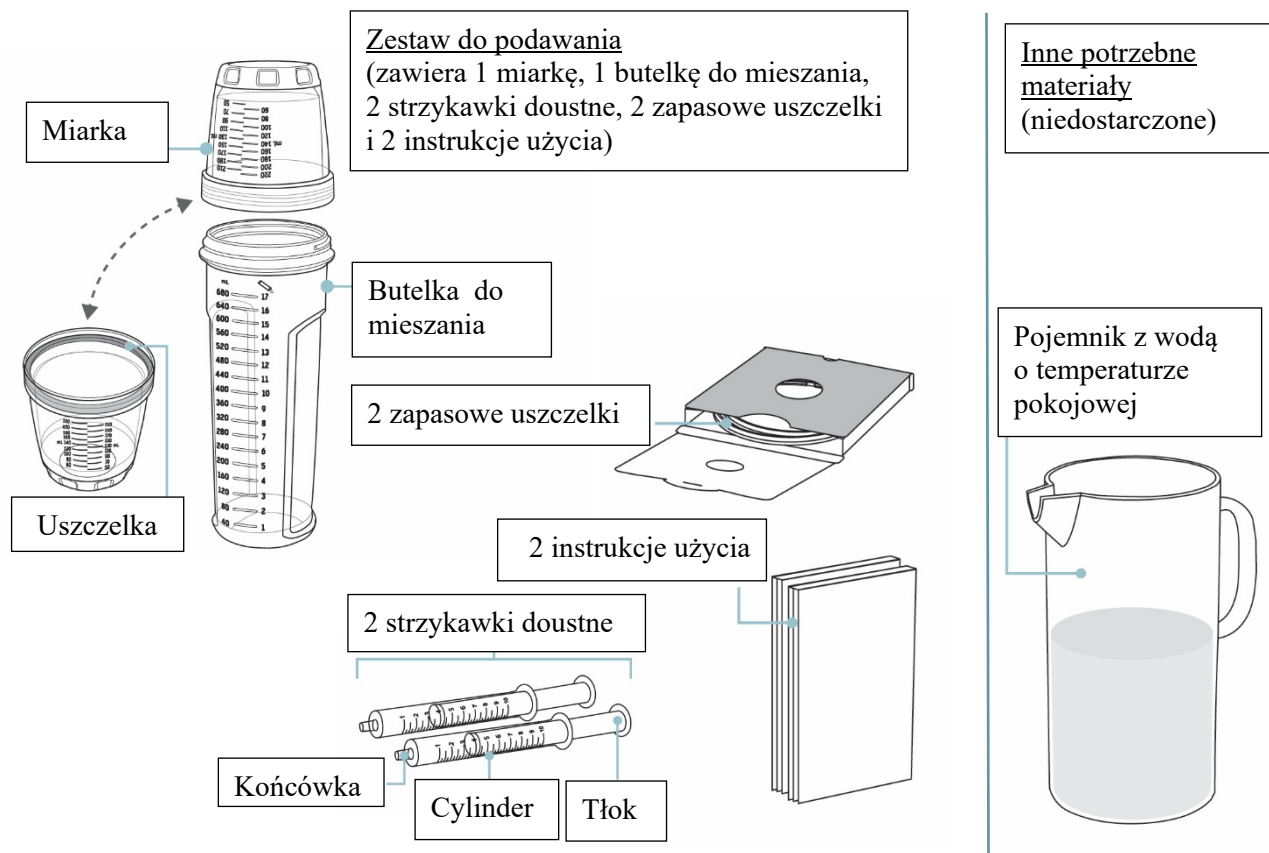
Przed rozpoczęciem

Materiały potrzebne do przygotowania i stosowania lub podawania KYGEVVI Pudełko zawierające 30 saszetek proszku leku KYGEVVI



Przed rozpoczęciem

Materiały potrzebne do przygotowania i stosowania lub podawania KYGEVVI

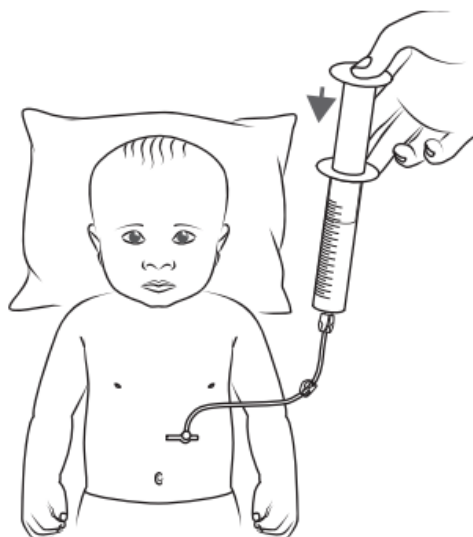


Ważne informacje

Ważne informacje przed przygotowaniem i przyjęciem lub podaniem leku KYGEVVI

- Należy przygotować **jednodniowy zapas** roztworu doustnego leku KYGEVVI, który należy przyjąć w **3 równych dawkach** w ciągu całego dnia (w odstępie około **6 godzin**).
- Jeśli pacjent waży więcej niż 85,0 kg, lekarz może zalecić oddzielne przygotowywanie 3 dobowych dawek leku. W takim przypadku ważne jest, aby omówić z lekarzem szczegółowy sposób przygotowania.
- Lek KYGEVVI powinien być przygotowywany i podawany wyłącznie przez osoby dorosłe.
- Należy używać wyłącznie miarki, butelki do mieszania i strzykawek doustnych dostarczonych w zestawie do podawania leku.
- Każdy zestaw do podawania leku zawiera dwie strzykawki doustne. Drugą strzykawkę doustną należy zachować jako zapasową.
- Przed pierwszym użyciem butelkę mieszającą oraz miarkę należy wypłukać i osuszyć. **Nie** używać miarki, butelki do mieszania lub strzykawki doustnej, jeśli wydają się brudne lub uszkodzone.
- Każdy zestaw do podawania leku można stosować przez 6 miesięcy. Jeśli potrzebny jest zestaw zamienny, należy skontaktować się z lekarzem.
- Jeśli butelka do mieszania, miarka lub strzykawka doustna uległy uszkodzeniu, nie mają oznaczeń lub są one nieczytelne, należy się skontaktować z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania zestawu zamiennego.
- **Nie** używać saszetek z proszkiem, jeśli zabezpieczenie przed otwarciem na pudełku jest naruszone.
- Proszek leku KYGEVVI należy mieszać wyłącznie z wodą o temperaturze pokojowej. **Nie mieszać** proszku leku KYGEVVI z zimną lub gorącą wodą, mlekiem w proszku lub innymi płynami lub pokarmami. Po przyjęciu 3 oddzielnych dawek mogą pozostać resztki roztworu doustnego leku KYGEVVI. Wszelkie resztki roztworu doustnego leku KYGEVVI należy wyrzucić (usunąć) pod koniec każdego dnia.
- Jeżeli proszek wysypie się z saszetki przed użyciem, **nie należy** używać tej saszetki. Należy ją wyrzucić i użyć nowej saszetki z proszkiem leku KYGEVVI.

Roztwór doustny leku KYGEVVI jest zgodny z większością sond pokarmowych. Należy postępować zgodnie z instrukcjami zawartymi w tej instrukcji, aby przygotować jednodniową dawkę leku KYGEVVI, a następnie przestrzegać instrukcji dotyczącej podawania leku przez sondę.



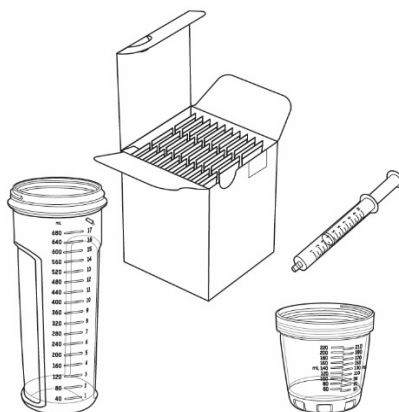
Przygotowywanie jednodniowego zapasu leku KYGEVVI

Przygotować materiały

Krok 1

- a) Dokładnie umyć ręce mydłem i wodą.
- b) Umieścić butelkę do mieszania, miarkę i strzykawkę doustną (jeśli jest potrzebna do odmierzenia indywidualnej dawki) na czystej, dobrze oświetlonej płaskiej powierzchni roboczej. Jeżeli miarka jest przymocowana do butelki do mieszania, odkręcić ją od butelki do mieszania i odłożyć (patrz **Rysunek B**).
- c) Przy pierwszym otwarciu opakowania leku KYGEVVI należy zerwać plombę zabezpieczającą.
- d) Wyjąć z pudełka odpowiednią liczbę saszetek z proszkiem KYGEVVI, potrzebną do przygotowania jednodniowego zapasu leku KYGEVVI. Jednodniowy zapas leku KYGEVVI zostanie podzielony na 3 pojedyncze dawki.
- e) **Nie** otwierać saszetek z proszkiem KYGEVVI do czasu uzyskania gotowości do wykonania kroku 2.

Uwaga: Z przodu butelki do mieszania znajdują się oznaczenia podziałki co 40 ml, każda podziałka odpowiada jednej saszetce leku. Miarka ma oznaczenia z przodu i z tyłu co 10 ml, przesunięcie w celu zapewnienia dokładności pomiaru co 5 ml.



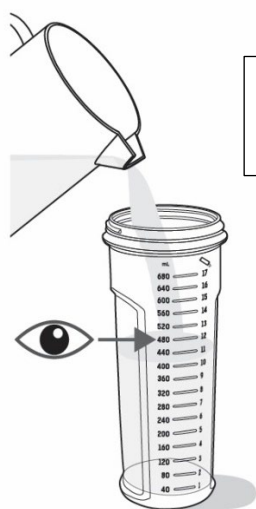
Rysunek B

Przygotowywanie jednodniowego zapasu leku KYGEVVI

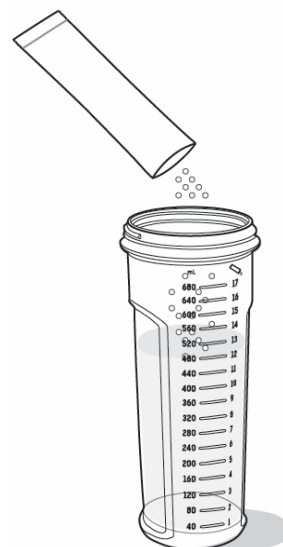
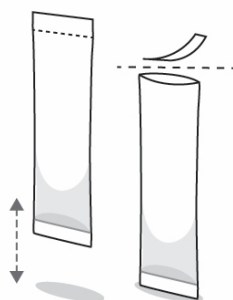
Odmierzyć wodę i dodać saszetki z proszkiem

Krok 2

- Na płaskiej powierzchni wlać do butelki do mieszania odpowiednią ilość wody o temperaturze pokojowej (patrz **Rysunek C**).
 - Nie** wlewać wody do miarki.
 - Ważne: Nie** dodawać proszku z saszetek do butelki do mieszania przed wykonaniem tego kroku.
- Sprawdzić, czy butelka do mieszania jest napełniona wodą do poziomu oznaczenia, które odpowiada ilości zalecanej przez lekarza. Oznaczenie powinno również odpowiadać liczbie saszetek potrzebnych do przygotowania jednodniowego zapasu (patrz **Rysunek C**).
- Sprawdzić, czy przygotowano odpowiednią liczbę saszetek z proszkiem leku KYGEVVI na jeden dzień, tak jak podano na receptę.
- Postukać saszetką z proszkiem o twardą powierzchnię, aby proszek osiadł na dnie saszetki, z dala od linii przerywanej (patrz **Rysunek D**).
- Ostrożnie złożyć i rozerwać lub przeciąć wzdłuż linii przerywanej (patrz **Rysunek E**). Jeśli proszek się rozsypie, **nie** należy go używać. Wyrzucić saszetkę z proszkiem i użyć nowej.
- Wsypać całą zawartość saszetki z proszkiem do butelki z wodą. Uważać, aby nie wrzucić saszetki z proszkiem do butelki do mieszania (patrz **Rysunek F**).
- Do butelki do mieszania należy wsypać jednorazowo tylko zawartość 1 saszetki z proszkiem. Powtórzyć **kroki od 2d do 2f** dla każdej saszetki z proszkiem, do momentu wsypania przepisanej liczby saszetek z proszkiem celem przygotowania jednodniowego zapasu leku.



Sprawdzić poziom wody
w butelce do mieszania



Rysunek C

Rysunek D Rysunek E

Rysunek F

Przygotowywanie jednodniowego zapasu leku KYGEVVI

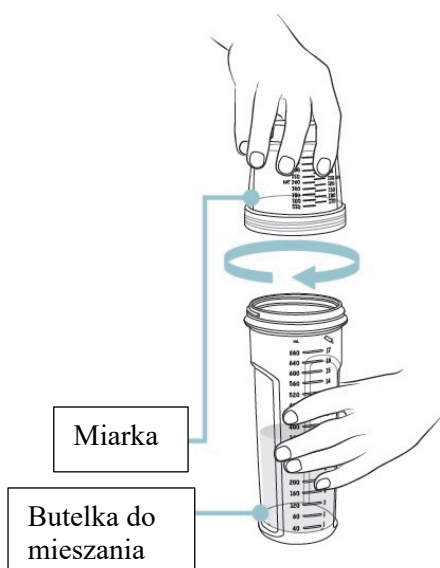
Wymieszać i sprawdzić lek

Krok 3

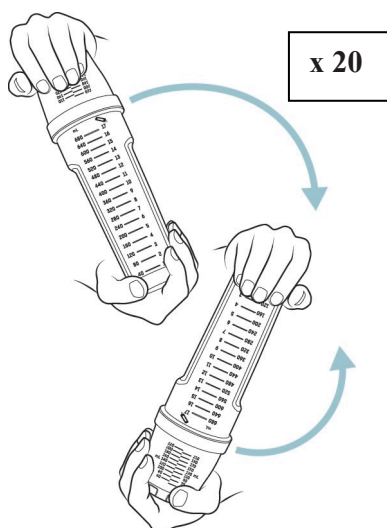
- Przykręcić mocno miarkę do butelki do mieszania (patrz **Rysunek G**).
- Umieścić jedną rękę na końcu butelki do mieszania, a drugą rękę na końcu miarki. Powoli obrócić butelkę do góry dnem i z powrotem. **Powtórzyć co najmniej 20 razy** (patrz **Rysunek H**).
- Obejrzeć roztwór. W razie zauważenia jakichkolwiek grudek, należy obracać butelkę dalej, aż grudki znikną (patrz **Rysunek I**).
- Roztwór będzie mętny i będzie miał resztki proszku na dnie lub górze. Jest to normalne.

Jednodniowy zapas roztworu doustnego leku KYGEVVI na który składają się **3 pojedyncze dawki** lub indywidualna dawka, jeśli lekarz zalecił przygotowanie indywidualnych dawek osobno, jest teraz gotowy. Roztwór doustny leku KYGEVVI należy przyjmować z przekąską lub podczas posiłku.

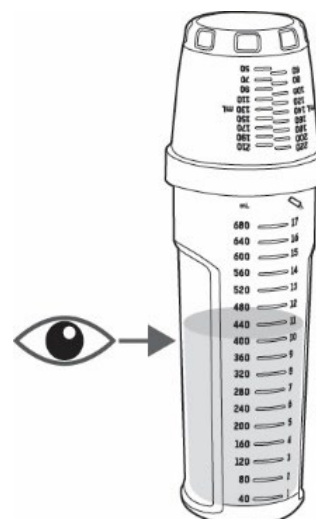
Rysunek G



Rysunek H





Rysunek I



Metody dawkowania

Odmierzanie dawki indywidualnej

Istnieją 2 różne metody przyjmowania lub podawania roztworu doustnego leku KYGEVVI, w zależności od indywidualnej dawki. Aby sprawdzić, jakie kroki należy wykonać, należy skorzystać z poniższej tabeli:

Dawki równe lub większe niż 50 ml	Dawki mniejsze niż 50 ml (miarka używana wyłącznie do przygotowania dawki)
<p data-bbox="304 524 512 555">Przykład 100 ml</p>  <p data-bbox="304 831 512 862">Wykonać krok 4</p>	<p data-bbox="767 524 959 555">Przykład 14 ml</p>  <p data-bbox="767 831 959 862">Wykonać krok 5</p>

Dawki pojedyncze równe lub większe niż 50 ml

Należy odmierzyć i przyjąć lub podać dawkę indywidualną

Do odmierzenia i przyjęcia bądź podania indywidualnej dawki należy użyć miarki.

Krok 4. Dawki pojedyncze równe lub większe niż 50 ml

- Sprawdzić, czy miarka jest szczelnie zamknięta na butelce do mieszania, a następnie wymieszać przygotowany już roztwór doustny, powoli obracając butelkę do mieszania do góry dnem i z powrotem co najmniej 3 razy.
- Odkręcić miarkę z butelki do mieszania i położyć ją na płaskiej powierzchni.
- Wlać roztwór doustny leku KYGEVVI z butelki do mieszania do miarki, aż osiągnie on oznaczenie na miarce odpowiadające przepisanej dawce indywidualnej (patrz **Rysunek J**).
Uwaga: Przyjmowana dawka może być inna, niż dawka przedstawiona na Rysunku J.
- Wypić lub podać doustnie cały roztwór z miarki (patrz **Rysunek K**).
- W porze przyjęcia **drugiej lub trzeciej dawki indywidualnej** należy powtórzyć **Kroki od 4a do 4d** dla każdej indywidualnej dawki.
- Po **pierwszej lub drugiej dawce indywidualnej** należy przejść do **Kroku 6**, aby uzyskać instrukcje dotyczące czyszczenia zestawu do przygotowania leku jak i przechowywania roztworu doustnego leku KYGEVVI. Po **trzeciej dawce indywidualnej** należy przejść do **Kroku 7**, aby uzyskać instrukcje dotyczące czyszczenia zestawu do przygotowywania leku jak i usuwania roztworu doustnego leku KYGEVVI.



Rysunek J



Rysunek K

Dawki indywidualne mniejsze niż 50 ml

Należy odmierzyć i przyjąć lub podać dawkę indywidualną

Krok 5 – dawki indywidualne mniejsze niż 50 ml

Do odmierzenia i przyjęcia bądź podania indywidualnej dawki należy użyć miarki i strzykawki doustnej.

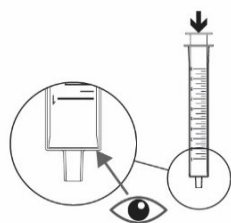
- a) Wymieszać przygotowany już roztwór doustny, powoli obracając butelkę do mieszania do góry dnem i z powrotem co najmniej 3 razy.
- b) Odkręcić miarkę z butelki do mieszania i położyć ją na płaskiej powierzchni.
- c) Do miarki należy wlać nieco więcej roztworu doustnego niż ilość potrzebna do uzyskania przepisanej dawki indywidualnej (patrz **Rysunek L**).
- d) Wcisnąć tłok strzykawki doustnej do końca, aby upewnić się, że podczas odmierzania dawki w strzykawce doustnej nie ma powietrza (patrz **Rysunek M**).

Podając roztwór doustny małym dzieciom, należy je posadzić i przytrzymać, aby uniknąć ryzyka, że roztwór doustny dostanie się do tchawicy zamiast przelyku lub, że dziecko się zakrztusi.

- e) Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w miarce z roztworem doustnym. Napelnić strzykawkę doustną, odciągając tłok do tyłu, aż osiągnie on oznaczenie na strzykawce doustnej odpowiadające zalecanej dawce indywidualnej (patrz **Rysunek N**). Może być konieczne powtórzenie **Kroku 5e** w zależności od indywidualnej dawki.



Rysunek L



Rysunek M



Rysunek N

- f) Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w jamie ustnej i skierować ją w stronę wewnętrznej strony policzka (patrz **Rysunek O**).
- g) Powoli wciskać tłok do końca, aż strzykawka doustna będzie pusta (patrz **Rysunek O**).



Rysunek O

- h) Jeśli przepisana dawka jest większa niż 10 ml, należy powtarzać **Kroki od 5d do 5g** aż do momentu przyjęcia lub podania pełnej dawki indywidualnej.
- i) Pozostały roztwór doustny z miarki należy wlać do butelki do mieszania.
- j) W porze przyjęcia **drugiej lub trzeciej dawki indywidualnej** należy powtórzyć **Kroki od 5a do 5i** dla każdej indywidualnej dawki.
- k) Po **pierwszej lub drugiej dawce indywidualnej** należy przejść do **Kroku 6**, aby uzyskać instrukcje dotyczące czyszczenia zestawu do przygotowania leku jak i przechowywania leku KYGEVVI. Po **trzeciej dawce indywidualnej** należy przejść do **Kroku 7**, aby uzyskać instrukcje dotyczące czyszczenia zestawu do przygotowywania leku jak i usuwania leku KYGEVVI.

Pomiędzy dawkami indywidualnymi Wyczyścić po pierwszej i drugiej dawce indywidualnej

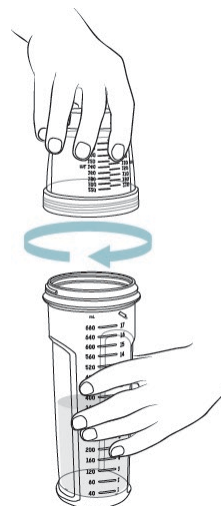
Krok 6.

Po przyjęciu pierwszej lub drugiej dawki indywidualnej:

- Po każdym użyciu opłukać miarkę zimną wodą (patrz **Rysunek P**).
- Wytrzeć miarkę do sucha czystym, suchym ręcznikiem.
- Po wyschnięciu miarki należy ją mocno przykręcić do butelki do mieszania (patrz **Rysunek Q**) i przechowywać w temperaturze pokojowej lub w lodówce do momentu przyjęcia kolejnej dawki.
 - Jeżeli użyto strzykawki doustnej, należy umyć ją zimną wodą:
 - Przepłukać strzykawkę doustną zimną wodą, napełniając ją wodą i wypychając wodę ze strzykawki (patrz **Rysunek R**). Następnie wyjąć tłok z cylindra i przepłukiwać tłok i cylinder (patrz **Rysunek R**) pod bieżącą wodą, aż będą czyste.
 - Pozostawić cylinder strzykawki doustnej i tłok do wyschnięcia na świeżym powietrzu. Po wyschnięciu cylindra strzykawki doustnej i tłoka należy ponownie umieścić tłok w cylindrze.
- Miarki i strzykawki doustnej **nie** wolno myć w zmywarce.



Rysunek P



Rysunek Q



Rysunek R

Czyszczenie na koniec dnia

Wylać i wyczyścić po trzeciej dawce indywidualnej

Krok 7

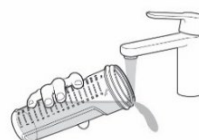
Po zażyciu lub podaniu trzeciej dawki leku wszelkie pozostałości roztworu doustnego leku KYGEVVI należy wylać do zlewu.

Nie należy zostawiać roztworu doustnego leku KYGEVVI na kolejny dzień.

- Zdjąć uszczelkę z miarki, aby dokładnie ją wyczyścić (patrz **Rysunek S**).
- Butelkę do mieszania i miarkę należy umyć ręcznie mydłem i ciepłą wodą. Za pomocą szczoteczki usunąć wszelkie pozostałości w butelce do mieszania lub miarce (patrz **Rysunek T**).
- Butelkę do mieszania oraz miarkę i uszczelkę wysuszyć czystym ręcznikiem. Założyć suchą uszczelkę z powrotem na miarkę z **ciłą stroną uszczelki** skierowaną do wewnątrz.
- Jeżeli użyto strzykawki doustnej, należy umyć ją zimną wodą:
 - Przepłukać strzykawkę doustną zimną wodą, napełniając ją wodą i wypychając wodę ze strzykawki (patrz **Rysunek U**). Następnie wyjąć tłok z cylindra oraz spłukiwać tłok i cylinder pod bieżącą wodą, aż będą czyste (patrz **Rysunek U**).
 - Pozostawić cylinder strzykawki doustnej i tłok do wyschnięcia na świeżym powietrzu. Po wyschnięciu cylindra strzykawki doustnej i tłoka należy ponownie umieścić tłok w cylindrze.
- Butelki do mieszania, miarki i strzykawki doustnej **nie** wolno myć w zmywarce.
- Przechowywać wszystkie materiały w czystym, suchym miejscu, niedostępnym dla dzieci, w celu wykorzystania kolejnego dnia.



Rysunek S



Rysunek T



Rysunek U



Konserwacja miarki

Wymienić uszczelkę w przypadku jej zgubienia lub uszkodzenia

Wymiana uszczelki miarki

W przypadku zagubienia uszczelki miarki lub zauważenia wycieku przy szczelnie zamkniętej butelce do mieszania i miarce, należy wymienić uszczelkę na jedną z dwóch zapasowych uszczelki dołączonych do zestawu do podawania leku. Aby wymienić uszczelkę, należy wykonać następujące czynności:

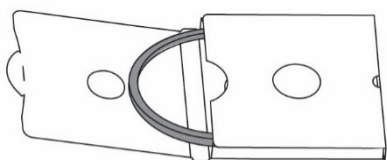
- Zdjąć uszczelkę z miarki (patrz **Rysunek V**). Ten krok należy pominąć, jeśli uszczelka została zagubiona.
- Umyć wgłębienie w miarce ciepłą wodą (patrz **Rysunek W**).
- Wyjąć nową uszczelkę z pudełka z uszczelkami zapasowymi (patrz **Rysunek X**).
- Włożyć uszczelkę we wgłębienie w miarce, kierując **cienną stroną uszczelki** do wgłębienia (patrz **Rysunek Y**).



Rysunek V



Rysunek W



Rysunek X



Rysunek Y

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących niniejszej instrukcji użycia, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ
DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEZ EUROPEJSKĄ
AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.