

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

KYGEVVI 2 g/2 g prášok na perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno vrečko obsahuje 2 g doxecitínu a 2 g doxribtimínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek KYGEVVI je indikovaný na liečbu pediatrických a dospelých pacientov s geneticky potvrdeným deficitom tymidinkinázy 2 (*thymidine kinase 2 deficiency*, TK2d), u ktorých sa príznaky objavili vo veku 12 rokov alebo skôr.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek KYGEVVI je určený na používanie podľa pokynov a pod dohľadom špecializovaných zdravotníckych pracovníkov so skúsenosťami v liečbe pacientov s mitochondriálnymi poruchami.

Dávkovanie

Dávkovanie lieku KYGEVVI je založené na telesnej hmotnosti pacienta; opätovné posúdenie hmotnosti má vykonávať predpisujúci lekár.

Liek KYGEVVI sa titruje a dávkuje na základe individuálnej znášanlivosti pacienta až do maximálnej odporúčanej udržiavacej dávky 400 mg/kg/deň doxecitínu a 400 mg/kg/deň doxribtimínu.

Liek KYGEVVI sa má podávať každý deň v 3 rovnakých dávkach s jedlom.

Tabuľka 1: Odporúčaná schéma dávkovania lieku KYGEVVI¹:

Počiatková dávka	130 mg/kg/deň doxecitínu a 130 mg/kg/deň doxribtimínu
14. deň, prechodná dávka	260 mg/kg/deň doxecitínu a 260 mg/kg/deň doxribtimínu
28. deň, udržiavacia dávka	400 mg/kg/deň doxecitínu a 400 mg/kg/deň doxribtimínu

¹U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa má použiť pomalšie titrovanie (najmenej 4 týždne medzi jednotlivými zvýšeniami dávky).

Tabuľky 2, 3, 4 a 5 uvádzajú príslušný počet vreciek s práškom KYGEVVI a požadovaný objem riedenia podľa telesnej hmotnosti pre odporúčané úrovne dávkovania.

Oneskorená alebo vynechaná dávka

Ak dôjde k vynechaniu dávky, je potrebné dávku užiť čo najskôr. Ak však do nasledujúcej dávky zostávajú 2 hodiny alebo menej, dávka sa nemá užiť. Pacient má užiť ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Nemá sa užiť dvojitá ani dodatočná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak dôjde k vyplutiu dávky alebo ak nie je isté, či sa užil všetok liek, nemá sa užiť náhradná dávka. Počkejte do ďalšej plánovanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Špecifické farmakokinetické hodnotenia u starších pacientov neboli vykonané. Na základe obmedzených údajov o pacientoch vo veku 65 rokov a starších sa u starších pacientov neodporúča žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

S používaním doxycitínu a doxribtimínu u pacientov s TK2d s poruchou funkcie obličiek nie sú žiadne skúsenosti. U pacientov s miernou (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] ≥ 60 a ≤ 90 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne závažnou (eGFR ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m²) alebo závažnou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek nie je možné poskytnúť špecifické odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na možnosť vysokej expozície u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2) je potrebné použiť pomalšie titrovanie (najmenej 4 týždne medzi jednotlivými zvýšeniami dávky), aby bolo možné posúdiť znášanlivosť dávky a zmierniť potenciálne bezpečnostné dôsledky tejto vysokej expozície lieku KYGEVVI.

Porucha funkcie pečene

Skúsenosti s používaním doxycitínu a doxribtimínu u pacientov s poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (podľa kritérií *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii dostatočné údaje na poskytnutie odporúčania na úpravu dávky.

Spôsob podávania

Liek KYGEVVI je určený na perorálne použitie.

Rekonštituovaný perorálny roztok sa má užívať s jedlom 3-krát denne v rovnako rozdelených dávkach s odstupom približne 6 hodín \pm 2 hodiny.

Tabuľka 2: Odporúčané počiatočné dávkovanie 130 mg/kg/deň doxycitínu a 130 mg/kg/deň doxribtimínu – príprava perorálneho roztoku a dávkovanie na základe telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť (kg)	Denná príprava perorálneho roztoku		Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
	Počet vreciek na rekonštitúciu ^b	Objem vody (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

Tabuľka 2: Odporúčané počiatkové dávkovanie 130 mg/kg/deň doxycitínu a 130 mg/kg/deň doxribtimínu – príprava perorálneho roztoku a dávkovanie na základe telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť (kg)	Denná príprava perorálneho roztoku		Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
	Počet vreciek na rekonštitúciu ^b	Objem vody (ml) ^a	
16,0 – 17,4	2	80	14
17,5 – 18,9			16
19,0 – 20,9			17
21,0 – 24,9			20
25,0 – 27,9			22
28,0 – 31,9			25
32,0 – 34,9	3	120	28
35,0 – 37,9			30
38,0 – 41,9			35
42,0 – 47,9			40
48,0 – 54,9	4	160	45
55,0 – 61,9			50
62,0 – 72,9			55 ^c
73,0 – 84,9	5	200	65
85,0 – 92,9	6	240	75
93,0 – 109,9	7	280	85
110,0 – 120,0	8	320	100

^a Objem vody na rekonštitúciu prášku na prípravu jednodňového množstva rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^b Číslo udáva počet vreciek potrebných na prípravu jednodňového množstva rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^c Objem každej jednotlivej dávky sa po vynásobení tromi nemusí zhodovať s uvedeným celkovým denným objemom vody, čo nie je chyba. Konečný objem rekonštituovaného perorálneho roztoku sa zvýši po pridaní prášku z predpísaného počtu vreciek do daného objemu vody.

Tabuľka 3: Odporúčané (14. deň) prechodné dávkovanie, 260 mg/kg/deň doxycitínu a 260 mg/kg/deň doxribtimínu – príprava perorálneho roztoku a dávkovanie na základe telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť (kg)	Denná príprava perorálneho roztoku		Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
	Počet vreciek na rekonštitúciu ^b	Objem vody (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	3	120	26
16,0 – 17,4			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

Tabuľka 3: Odporúčané (14. deň) prechodné dávkovanie, 260 mg/kg/deň doxycitínu a 260 mg/kg/deň doxribtimínu – príprava perorálneho roztoku a dávkovanie na základe telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť (kg)	Denná príprava perorálneho roztoku		Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
	Počet vreciek na rekonštitúciu ^b	Objem vody (ml) ^a	
35,0 – 37,9	5	200	65
38,0 – 41,9			70 ^c
42,0 – 47,9	6	240	75
48,0 – 54,9	7	280	90
55,0 – 61,9	8	320	100
62,0 – 72,9	9	360	115
73,0 – 84,9	10	400	135 ^c
85,0 – 92,9	11	440	155 ^c
93,0 – 109,9	13	520	175 ^c
110,0 – 120,0	15	600	200

^a Objem vody na rekonštitúciu prášku na prípravu jednodňového množstva rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^b Číslo udáva počet vreciek potrebných na prípravu jednodňového množstva rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^c Objem každej jednotlivej dávky sa po vynásobení tromi nemusí zhodovať s uvedeným celkovým denným objemom vody, čo nie je chyba. Konečný objem rekonštituovaného perorálneho roztoku sa zvýši po pridaní prášku z predpísaného počtu vreciek do daného objemu vody.

Tabuľka 4: Odporúčané (28. deň) udržiavacie dávkovanie, 400 mg/kg/deň doxycitínu a 400 mg/kg/deň doxribtimínu – príprava perorálneho roztoku a dávkovanie na základe telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť (kg)	Denná príprava perorálneho roztoku		Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
	Počet vreciek na rekonštitúciu ^b	Objem vody (ml) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	9
3,5 – 3,9			10
4,0 – 4,9			12
5,0 – 5,9	2	80	15
6,0 – 6,9			17
7,0 – 7,9			20
8,0 – 8,9			22
9,0 – 10,4			26
10,5 – 11,9	3	120	30
12,0 – 13,9			35
14,0 – 15,9			40
16,0 – 17,4	4	160	45
17,5 – 18,9			50
19,0 – 20,9			55 ^c
21,0 – 24,9	5	200	60
25,0 – 27,9			70 ^c
28,0 – 31,9	6	240	80
32,0 – 34,9	7	280	90
35,0 – 37,9	8	320	100
38,0 – 41,9			110 ^c
42,0 – 47,9	9	360	120
48,0 – 54,9	10	400	140 ^c
55,0 – 61,9	12	480	160
62,0 – 72,9	13	520	180 ^c
73,0 – 85,0	15	600	210 ^c

^a Objem vody na rekonštitúciu prášku na prípravu jednodňového množstva rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^b Číslo udáva počet vreciek potrebných na prípravu jednodňového množstva rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^c Objem každej jednotlivej dávky sa po vynásobení tromi nemusí zhodovať s uvedeným celkovým denným objemom vody, čo nie je chyba. Konečný objem rekonštituovaného perorálneho roztoku sa zvýši po pridaní prášku z predpísaného počtu vreciek do daného objemu vody.

POZNÁMKA: Skúsenosti s pacientmi s hmotnosťou > 85 kg sú veľmi obmedzené. V prípade pacienta s hmotnosťou > 85,0 kg celkový denný objem prekročí 640 ml a **jednotlivá dávka** perorálneho roztoku sa musí **prípravovať trikrát denne** namiesto prípravy roztoku raz denne. Ak objem jednotlivej dávky presiahne 225 ml, je potrebné ju rozdeliť na dve samostatné dávky, ktoré sa užijú bezprostredne po sebe. Na presné odmeranie a podanie každej časti sa musí použiť dávkovací pohár zo Súpravy aplikačných pomôcok.

Tabuľka 5: Odporúčané (28. deň) udržiavacie dávkovanie, lieku KYGEVVI – príprava perorálneho roztoku a dávkovanie pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 85,0 kg

Telesná hmotnosť (kg)	Počet vreciek na rekonštitúciu ^b	Objem vody (ml) ^a	Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
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 Objem vody na rekonštitúciu prášku na prípravu rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^b Číslo udáva počet vreciek potrebných na prípravu rekonštituovaného perorálneho roztoku.
^c Objem každej jednotlivej dávky sa nemusí zhodovať s uvedeným celkovým objemom vody, čo nie je chyba. Konečný objem rekonštituovaného perorálneho roztoku sa zvýši po pridaní prášku z predpísaného počtu vreciek do daného objemu vody.

Ak pacient nie je schopný prehĺtať, predpísaná dávka lieku KYGEVVI sa môže podať cez výživovú sondu. Pri podávaní lieku postupujte podľa pokynov na výživovej sonde.

- Perorálny roztok pripravte pomocou odporúčanej Súpravy aplikačných pomôcok.
- Predpísaný počet vreciek s práškom rozpustíte vo vode izbovej teploty.
 - Na jedno vrecko použijete 40 ml vody.
 - Nemiešajte so žiadnymi inými liekmi, tekutinami, práškami alebo potravinami.
- Každé ráno pripravte jednoduché množstvo perorálneho roztoku alebo pri celkovom dennom objeme presahujúcom 640 ml pre pacientov s hmotnosťou > 85,0 kg je potrebné pripraviť roztok pre každú jednotlivú dávku zvlášť.
 - Do fľaše na miešanie najprv nalejte predpísané množstvo vody. Potom pridajte prášok z vreciek.
 - Uzavríte fľašu na miešanie dávkovacím pohárom a otočte ju hore dnom a späť najmenej 20-krát, aby sa roztok premiešal.
 - Po podaní uchovávajte fľašu na miešanie pri izbovej teplote alebo v chladničke.
- Pred každým podaním pomaly otočte fľašu na miešanie hore dnom a späť najmenej 3-krát.

Po užití tretej dennej dávky sa akýkoľvek zvyšok musí zlikvidovať. Podrobné pokyny na rekonštitúciu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ako klinický prejav TK2d sa pozorovali zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a dysfunkcia/zlyhanie pečene. V klinických štúdiách sa u pacientov s TK2d po liečbe liekom KYGEVVI vyskytlo zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy [ALT] a/alebo aspartátaminotransferázy [AST]. Pred začatím liečby je potrebné skontrolovať hladiny transamináz a počas liečby liekom KYGEVVI a v súlade s bežnou liečbou pacienta je potrebné pravidelne monitorovať zmeny funkcie pečene.

Hnačka je príznakom súvisiacim s TK2d, ako aj známym nežiaducim účinkom lieku KYGEVVI (pozri časť 4.8). Hnačka sa môže liečiť v súlade s bežnou liečbou pacienta, vrátane liekov proti hnačke. Na základe závažnosti hnačky sa má buď znížiť dávka lieku KYGEVVI, alebo sa má jeho podávanie dočasne prerušiť, kým sa hnačka nezlepší alebo nevráti na východiskovú úroveň, a potom sa má podávanie obnoviť postupne (pozri časť 4.2) na tolerovanú úroveň dávky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie *in vivo* u dospelých alebo pediatrických pacientov. Niektoré cytotoxické a antivírusové lieky (napr. cedazuridín, cisplatina, tipiracil, brivudín, stavudín, ribavarín, fludarabín) môžu interagovať s doxecitínom a doxribtimínom ovplyvnením enzýmov, ktoré metabolizujú doxecitín alebo doxribtimín, alebo nukleozidových transportérov. Tieto interakcie sa u pacientov s TK2d liečených doxecitínom a doxribtimínom nepozorovali; ich klinický význam nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o použití doxecitínu a doxribtimínu u gravidných žien sú obmedzené. Endogénne pyrimidínové nukleozidy sú transportované cez placentu placentárnymi nukleozidovými transportérmi, ktoré pomáhajú uspokojovať požiadavky plodu na nukleozidy.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Použitie lieku KYGEVVI pri plánovaní gravidity a počas nej sa môže zväziť, ak klinický prínos prevažuje nad rizikom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa doxecitín a doxribtimín vylučujú do ľudského materského mlieka, ale endogénne pyrimidínové nukleozidy a nukleotidy sa v ľudskom mlieku prirodzene vyskytujú. Pri terapeutických dávkach lieku KYGEVVI sa neočakávajú žiadne nežiaduce účinky u dojčených novorodencov/dojčiat. Liek KYGEVVI sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Vplyv doxecitínu a doxribtimínu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doxecitín a doxribtimín nemajú žiadny alebo majú zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na súhrnných údajoch z klinických štúdií (MT-1621-101 a TK0102) u 50 pacientov, ktorí boli vystavení lieku KYGEVVI s mediánom 78,2 mesiacov (min. 4; max. 157), s mediánom udržiavacej dávky 387,2 mg/kg/deň doxecitínu a 387,2 mg/kg/deň doxribtimínu (min. 170; max. 400).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli hnačka (86 %), vracanie (28 %), bolesť brucha (vrátane bolesti v hornej časti brucha) (26 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie (*adverse reactions*, ADR) z klinických štúdií sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a preferovaného termínu a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Nízka prevalencia TK2d a malý rozsah databázy

bezpečnosti liekov neumožňujú odhaliť nežiaduce reakcie, ktoré sú klasifikované ako zriedkavé alebo veľmi zriedkavé.

Tabuľka 6: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka, vracanie, bolesť brucha (vrátane bolesti v hornej časti brucha)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Gastrointestinálne poruchy

Gastrointestinálne poruchy, ako je hnačka, vracanie a bolesť brucha (vrátane bolesti v hornej časti brucha), sú veľmi často hlásené nežiaduce reakcie pri liečbe doxycitínom a doxribtimínom. V súhrnnej bezpečnostnej populácii sa u 37 z 50 účastníkov (74 %) skoro po začatí liečby (< 3 mesiace) vyskytla hnačka. Väčšina prípadov hnačky bola miernej až stredne závažnej intenzity a vo všeobecnosti ustúpila samovoľne alebo sa zlepšila dočasným znížením dávky. Zo 133 prípadov hnačky si 12 % (16/133) vyžadovalo zníženie dávky s mediánom trvania 80 dní (Q1; Q3 = 33,0; 201,5). Žiadny z 50 účastníkov neukončil liečbu z dôvodu gastrointestinálnych porúch vrátane hnačky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o príznakoch spojených s predávkovaním.

Dávky 130 mg/kg/deň doxycitínu a 130 mg/kg/deň doxribtimínu titrované až do udržiavacej dávky 400 mg/kg/deň doxycitínu a 400 mg/kg/deň doxribtimínu s prechodnou dávkou 260 mg/kg/deň doxycitínu a 260 mg/kg/deň doxribtimínu sa v klinických štúdiách podávali denne v 3 rovnakých dávkach bez toxicity obmedzujúcej dávku.

V prípade predávkovania sa odporúča, aby boli pacienti pozorne sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom a príznakom nežiaducich reakcií a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX29

Mechanizmus účinku

Primárnym mechanizmom účinku doxycitínu a doxribtimínu je začlenenie nukleozidov deoxycytidínu (dC) a deoxytymidínu (dT) do mitochondriálnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) kostrových svalov s cieľom obnoviť počet kópií mitochondriálnej DNA a zlepšiť funkciu kostrových svalov u pacientov s TK2d. Doxycitín a doxribtimín pravdepodobne využívajú zvyškovú aktivitu TK2, ako aj cytosolické fosforylačné dráhy, napríklad tymidínkinázu 1 a deoxycytidínkinázu, na zvýšenie množstva prekursorov mitochondriálnej DNA deoxycytidíntrifosfátu a deoxytymidíntrifosfátu v mitochondriách.

Farmakodynamické účinky

S doxecitínom a doxribtimínom sa nevykonali žiadne formálne farmakodynamické štúdie. Účinky doxecitínu a doxribtimínu na elektrofyziológiu srdca neboli vo formálnej klinickej štúdií stanovené, pretože doxecitín a doxribtimín sú chemicky identické s ubikvitnými endogénnymi nukleozidmi.

Klinická účinnosť

Na preskúmanie účinnosti a bezpečnosti doxecitínu a doxribtimínu u pacientov s geneticky potvrdeným TK2d boli zhromaždené údaje z dvoch klinických štúdií (MT-1621-101 a TK0102).

V štúdií MT-1621-101, ktorá bola retrospektívnou analýzou zdravotných záznamov, sa zhromaždili údaje o 38 liečených pediatrických a dospelých účastníkoch štúdie s TK2d, ktorí boli liečení pyrimidinovými nukleozidmi/nukleotidmi. TK0102 je otvorená, jednoramenná klinická štúdia zameraná na účastníkov s TK2d, ktorí boli predtým liečení pyrimidinovými nukleozidmi/nukleotidmi. Celkovo sa do štúdie TK0102 zapojilo 47 účastníkov; 35 účastníkov pochádzalo zo štúdie MT-1621-101. Po zaradení do štúdie TK0102 účastníci štúdie začali (alebo prešli na) liečbu doxecitínom a doxribtimínom.

Štúdie MT-1621-101 a TK0102 zahŕňajú spolu 39 účastníkov s vekom nástupu príznakov TK2d ≤ 12 rokov. Celkovo 26 pacientov (67 %) boli muži; medián veku nástupu príznakov TK2d bol 1,89 roka (Q1; Q3 = 1,2; 2,7) a medián trvania liečby 91,4 mesiaca (Q1; Q3 = 80,2; 117,8; všetci boli liečení > 5 rokov).

Vývojové motorické míľniky, podpora dýchania a výživová podpora sa porovnali pred liečbou a po nej.

Motorické míľniky

Strata a obnovenie vývojových motorických míľnikov pred liečbou a po nej pre podskupinu liečenej populácie štúdií MT-1621-101 + TK0102 s vekom nástupu príznakov TK2d ≤ 12 rokov sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Stratené a obnovené vývojové motorické míľniky, vek nástupu príznakov TK2d ≤ 12 rokov, hodnotiteľná populácia štúdií MT-1621-101 + TK0102

	STRATENÉ		OBNOVENÉ	
	Pred začatím liečby ^(a)	Po začatí liečby ^(b)	Pred začatím liečby ^(c)	Po začatí liečby ^(d)
Schopnosti ≥ 1 míľnika	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Schopnosť vývojového motorického míľnika				
Vzpriamené držanie hlavy, bez pomoci	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Vzpriamené sedenie, bez pomoci	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Státie, s pomocou	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
bez pomoci	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Chôdza, s pomocou	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
bez pomoci	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Chodenie po schodoch, s pomocou	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
bez pomoci	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Behanie	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) V prípade súhrnu pred liečbou menovateľ predstavuje počet účastníkov, ktorí v období pred liečbou pôvodne získali vývojový motorický míľnik.

^(b) V prípade súhrnu po liečbe menovateľ predstavuje počet účastníkov, ktorí pôvodne získali vývojový motorický míľnik v období pred liečbou a nestratili ho v období pred liečbou alebo získali vývojový motorický míľnik v období po liečbe.

^(c) Menovateľ predstavuje počet účastníkov, ktorí pôvodne získali vývojový motorický míľnik a stratili ho v období pred liečbou.

^(d) Menovateľ predstavuje počet účastníkov, ktorí stratili vývojový motorický míľnik pred liečbou a nezískali ho znovu pred liečbou alebo stratili vývojový míľnik po liečbe.

Podpora dýchania a výživová podpora

V liečenej populácii štúdií MT-1621-101 + TK0102 s vekom nástupu príznakov TK2d \leq 12 rokov pred začiatkom liečby začalo s podporou dýchania 18/39 (46 %) účastníkov a žiadny účastník podporu dýchania neprerušil. Po začatí liečby 5/21 (24 %) účastníkov začalo s podporou dýchania, zatiaľ čo 5/23 (22 %) podporu dýchania prerušilo.

Pokiaľ ide o výživovú podporu, pred začatím liečby malo 12/39 (31 %) účastníkov zavedenú výživovú sondu. Po začatí liečby začali s výživovou podporou 4/28 (14 %) účastníkov, pričom 2 z týchto účastníkov následne po začatí liečby výživovú podporu ukončili.

Výnimočné okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.

To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti doxecitínu a doxribtimínu sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov, u účastníkov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek a u pediatrických a dospelých účastníkov s TK2d. Farmakokinetika doxecitínu a doxribtimínu sa vyznačovala strednou až vysokou variabilitou u jednotlivých osôb aj medzi nimi.

Absorpcia

Absolútna perorálna biologická dostupnosť doxecitínu a doxribtimínu u ľudí nie je známa, ale očakáva sa, že bude nízka (< 10 %). Po perorálnom podaní doxecitínu a doxribtimínu sa priemerné maximálne koncentrácie (C_{max}) dC a dT v stave nalačno dosiahnu približne do 1,5 hodiny (T_{max}). Systémové expozície (C_{max} a AUC_{0-t} upravené podľa východiskovej hodnoty) po zvyšujúcich sa jednorazových perorálnych dávkach doxecitínu a doxribtimínu (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg a 266,6 mg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa v prípade dC zvyšujú menej ako úmerne dávke (geometrické priemerné hodnoty [%geoCV] AUC_{0-t} 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] a 30,79 [76,5] ng*h/ml) a viac ako úmerne dávke v prípade dT (geometrické priemerné hodnoty [%geoCV] AUC_{0-t} 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] a 91,15 [94,1] ng*h/ml).

Podanie 266,6 mg/kg doxecitínu a doxribtimínu s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií zvýšilo základné hodnoty C_{max} a AUC_{0-t} o 79 %, resp. 137 % pre plazmatický dC a o 27 %, resp. 74 % pre plazmatický dT v porovnaní so stavom nalačno, čo potvrdzuje významný účinok jedla. Jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií malo tendenciu predĺžiť hodnotu T_{max} pre dC a dT na mediánové hodnoty 2,02 h pre dC a 4,00 h pre dT.

KYGEVVI sa má užívať s jedlom, aby sa zabezpečila vyššia biologická dostupnosť doxecitínu a doxribtimínu a aby sa minimalizovala farmakokinetická variabilita v dôsledku nekonzistentného dávkovania v stave nasýtenia a nalačno.

Distribúcia

Väzba doxecitínu a doxribtimínu na plazmatické proteíny je relatívne slabá (menej ako 10 %).

Biotransformácia

Deoxycytidín a dT sú primárne degradované (katabolizované) cytidíndeaminázou a tymidínfosforylázou na nukleobázy a 2-deoxy- α -D-ribóza 1-fosfátovú časť. Medziprodukty katabolizmu deoxycytidínu sú deoxyuridín, uracil a dihydrouracil s konečnými produktmi β -alanín, amoniak a CO_2 . Tymín, pyrimidínová nukleobáza deoxytymidínu, sa následne katabolizuje na dihydrotymín a nakoniec na kyselinu γ -amino-izomaslovú a CO_2 . Doxecitín a doxribtimín nie sú substrátmi známych enzýmov CYP.

Eliminácia

Hmotnostná bilancia dC a dT po perorálnom podaní doxecitínu a doxribtimínu nebola stanovená. Hepatálny a extrahepatálny metabolizmus sa považuje za hlavnú cestu klírensu dC a dT pri plazmatických koncentráciách relevantných pre navrhovaný rozsah dávok doxecitínu a doxribtimínu.

Vylučovanie intaktného dC a dT močom je u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovom perorálnom podaní doxecitínu a doxribtimínu mimoriadne nízke (< 1 % dávky). Vzhľadom na predpokladanú nízku perorálnu biologickú dostupnosť však môže byť renálna eliminácia výraznejšia. Renálna eliminácia nezmeneného dC a dT je v navrhovanom rozsahu dávok pravdepodobne menej významnou dráhou.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek (rozsah: 0,8 až 81 rokov), pohlavie a rasa neboli významnými kovariátmi variability farmakokinetiky doxecitínu a doxribtimínu; vek bol významným kovariátom odhadovaných východiskových plazmatických koncentrácií dT. Neodporúča sa žiadna úprava dávky vzhľadom na vek, pohlavie alebo rasu.

Porucha funkcie obličiek

V špecializovanej klinickej štúdií bola porucha funkcie obličiek spojená s výrazným zvýšením systémových expozícií (C_{max} , AUC_{0-t}) dC a dT po jednorazovom perorálnom podaní 266,6 mg/kg doxecitínu a doxribtimínu (133,3 mg/kg doxecitínu a 133,3 mg/kg doxribtimínu) u dospelých dobrovoľníkov bez TK2d so stredne závažnou (eGFR medzi ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m²) alebo závažnou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek. Systémové expozície dC a dT sa vyznačovali vysokou variabilitou medzi jednotlivými subjektmi. Hodnota AUC_{0-t} (geometrický priemer) dC v plazme upravená podľa východiskovej hodnoty bola o 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*h/ml) a o 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*h/ml) vyššia u účastníkov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými skupinami zdravých účastníkov štúdie. Hodnota AUC_{0-t} (geometrický priemer) dT v plazme upravená podľa východiskovej hodnoty bola o 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*h/ml) a o 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*h/ml) vyššia u účastníkov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými účastníkmi. Vylučovanie intaktného dC a dT močom bolo vo všetkých skupinách nízke (< 1 % dávky). Očakáva sa však, že absolútna perorálna biologická dostupnosť bude nízka, a preto môže byť vplyv funkcie obličiek len na základe údajov o vylučovaní močom podhodnotený.

Porucha funkcie pečene

Nebola vykonaná žiadna špecifická štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky doxecitínu a doxribtimínu pri poruche funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Pediatrickým účastníkom s TK2d v klinickom programe sa podával doxecitín a doxribtimín s rovnakým dávkovacím režimom (na základe telesnej hmotnosti) ako u dospelých. Pri zohľadnení interindividuálnej variability a obmedzeného počtu účastníkov neboli medzi pediatrickými a dospelými účastníkmi zjavné systematické rozdiely v expozíciách dC a dT. Vplyv procesov dozrievania v metabolických dráhach nie je možné vylúčiť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potomstva králikov sa pozoroval zvýšený výskyt rozšírenej aorty, úzkeho pľúcneho kmeňa, deformovaných hrudných kostí, neúplne osifikovaných hrudných kostí a neúplne osifikovaných krčných stavcov. Tieto malformácie a kostrové odchýlky sa však pozorovali pri expozíciách výrazne presahujúcich maximálnu expozíciu u ľudí a vyskytli sa len u plodov narodených samiciam s materskou toxicitou. Okrem toho sa nezistila žiadna embryofetálna toxicita u potkanov. Preto sa tieto účinky považujú za málo relevantné pre klinické použitie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551)
stearát horečnatý (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, tekutinami, práškami ani potravinami.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Je možné uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Ak sa perorálny roztok nepoužije do 16 hodín, zlikvidujte ho.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Laminované fóliové vrecko z PET/ALU/polyetylénu s nízkou hustotou.

Veľkosť balenia: 30 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava

- Perorálny roztok doxycitínu a doxribtimínu pripravujte pri izbovej teplote.
- Použite fľašu na miešanie a pohár („dávkovací systém“), ktoré sú súčasťou Súpravy aplikačných pomôcok.
- Predpísaný počet vreciek s práškom rozpustite vo vode izbovej teploty.
 - Jedno vrecko obsahuje 2 g doxycitínu a 2 g doxribtimínu.
 - Na jedno vrecko použite 40 ml vody.
- Každé ráno pripravte množstvo perorálneho roztoku na jeden deň alebo pri celkovom dennom objeme presahujúcom 640 ml pre pacientov s hmotnosťou > 85,0 kg je potrebné pripraviť roztok pre každú jednotlivú dávku zvlášť.
 - Do fľaše na miešanie najprv nalejte predpísané množstvo vody. Potom pridajte prášok z vreciek.

- Uzavrite fľašu na miešanie dávkovacím pohárom a otočte ju hore dnom a späť najmenej 20-krát, aby sa roztok premiešal.
- Po príprave sa musí perorálny roztok užiť (prehltnúť) do 16 hodín.
- Pred každým podaním pomaly otočte fľašu na miešanie hore dnom a späť najmenej 3-krát.
- Po užití tretej dennej dávky zlikvidujte akýkoľvek zvyšok.

Výživové sondy

Rekonštituovaný perorálny roztok KYGEVVI je kompatibilný s najbežnejšie dostupnými výživovými sondami (polyuretánové, polyvinylchloridové, silikónové) od veľkosti 4 French a vyššie s maximálnou dĺžkou 125 cm. Na prepláchnutie sondy postačuje jeden krok prepláchnutia objemom vody zodpovedajúcim objemu naplnenia sondy. Pri podávaní lieku postupujte podľa pokynov na výživovej sonde.

Rekonštituovaný roztok je opaleskujúci a bezfarebný a na dne alebo na povrchu môže mať zvyšky prášku.

Pozri časť Pokyny na použitie v Písomnej informácii pre používateľa.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/2013/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

DD/MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Aktualizovaný RMP sa predkladá {termín odsúhlasený CHMP}.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): TK0109: opis bezpečnosti a klinických výsledkov liečby doxecitínom a doxribtimínom u pacientov s deficitom tymidínkinázy 2 (TK2d) s vekom nástupu príznakov 12 rokov alebo skôr.	Raz ročne (s každoročným prehodnotením)
S cieľom zabezpečiť primerané monitorovanie bezpečnosti a účinnosti lieku Kygevi pri liečbe pacientov s deficitom tymidínkinázy 2 (TK2d) musí držiteľ rozhodnutia o registrácii každoročne poskytovať aktualizované informácie o všetkých nových poznatkoch týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti lieku Kygevi.	Raz ročne (s každoročným prehodnotením)

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

KYGEVVI 2 g/2 g prášok na perorálny roztok
doxecitín/doxribtimín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno vrečko obsahuje 2 g doxecitínu a 2 g doxribtimínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálny roztok
30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie po rekonštitúcii.

Zatlačením a nadvihnutím otvorte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Rekonštituovaný perorálny roztok: Použite do 16 hodín.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Rekonštituovaný perorálny roztok: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Je možné uchovávať v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/2013/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

kygevv 2 g/2 g

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

KYGEVVI 2 g/2 g prášok na perorálny roztok
doxecitín/doxribtimín
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa pre používateľa

KYGEVVI 2 g/2 g prášok na perorálny roztok doxycitín/doxribtimín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je KYGEVVI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete KYGEVVI
3. Ako užívať KYGEVVI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KYGEVVI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je KYGEVVI a na čo sa používa

Liek KYGEVVI obsahuje liečivá doxycitín a doxribtimín. Liek KYGEVVI je známy ako liečba nukleozidmi.

Liek KYGEVVI sa používa u detí a dospelých, u ktorých sa príznaky ochorenia objavili vo veku 12 rokov alebo skôr, na liečbu deficitu tymidínkinázy 2 (TK2d), zriedkavej formy dedičného syndrómu deplécie (úbytok) a delécie (strata) mitochondriálnej DNA.

Mitochondrie sú časti bunky, ktoré produkujú energiu bunky a nesú svoj vlastný genetický materiál nazývaný mitochondriálna DNA. TK2d je spôsobený mutáciami (zmenami) v géne nazývanom TK2, ktorý obsahuje pokyny na tvorbu bielkoviny známej ako tymidínkináza 2. Táto bielkovina pomáha mitochondriám správne fungovať. Mutácie v géne TK2 vedú k tvorbe chybných bielkovín. V dôsledku toho mitochondrie nedokážu vytvoriť dostatočné množstvo kópií svojej vlastnej DNA, čo vedie k postupnej strate energie u pacientov s TK2d. Ochorenie TK2d postihuje hlavne svaly a spôsobuje svalovú slabosť, najmä v svaloch používaných na pohyb, dýchanie a prehĺtanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete KYGEVVI

Neužívajte KYGEVVI

- ak ste alergický na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať KYGEVVI, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte alebo ste mali problémy s pečeňou, pretože počas liečby liekom KYGEVVI môže dôjsť k zvýšeniu funkčných testov pečene. Váš lekár bude kontrolovať funkciu vašej pečene pred začatím liečby liekom KYGEVVI aj počas nej.
- máte hnačku, pretože môže byť potrebné, aby vám lekár upravil dávku.

Iné lieky a KYGEVVI

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Najmä povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky schopné ničiť bunky, ako sú rakovinové bunky, a protivírusové lieky (napr. cedazuridín, cisplatina, tipiracil, brivudín, stavudín, ribavarín, fludarabín).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Účinky lieku KYGEVVI počas tehotenstva nie sú známe, preto neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, pokiaľ vám to lekár výslovne neodporučí.

Ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Nie je totiž známe, či liek prechádza do materského mlieka, hoci sa neočakávajú žiadne účinky na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo takmer žiadny vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

3. Ako užívať KYGEVVI

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Liečbu musí začať a dohliadať na ňu lekár so skúsenosťami s liečbou mitochondriálnych porúch.

Dávkovanie lieku KYGEVVI

- Dávka lieku KYGEVVI je založená na vašej hmotnosti. Váš lekár vám povie, aký počet vreciek a objem vody máte použiť na prípravu dennej dávky.
- Odporúčaná denná počiatočná dávka je 130 mg doxecitínu a 130 mg doxribtimínu na každý kg telesnej hmotnosti za deň.
- Váš lekár vám môže dávku upraviť v závislosti od toho, ako dobre ju znášate.
- Váš lekár môže zmeniť počet vreciek potrebný na dosiahnutie odporúčanej dávky na základe zmien vašej hmotnosti.
- Vždy užívajte tento liek s jedlom.

Príprava lieku KYGEVVI

- Na prípravu rekonštituovaného perorálneho roztoku použite odporúčaný dávkovací systém (fľašu na miešanie a pohár).
- Liek KYGEVVI sa musí pripravovať len s vodou izbovej teploty (v rozmedzí 15 °C až 25 °C).
- Prášok KYGEVVI nemiešajte s inými liekmi, tekutinami, práškami alebo potravinami.
- Musíte si pozorne prečítať a dodržiavať priložené „**Pokyny na použitie**“ týkajúce sa prípravy a užívania lieku KYGEVVI.

Užívanie lieku KYGEVVI

- Užívajte ústami (perorálne) 3-krát denne v rovnako rozdelených dávkach s odstupom približne 6 hodín ± 2 hodiny.
- KYGEVVI užívajte s jedlom.
- Ak vynecháte dávku alebo ak si nie ste istý, či ste užili všetok liek, neužívajte náhradnú dávku. Počkajte do ďalšej plánovanej dávky.

- V prípade potreby sa tento liek môže podávať cez výživovú sondu počas podávania potravy alebo po ňom (pozri časť „Použitie výživovej sondy“).

Použitie výživovej sondy

- Perorálny roztok KYGEVVI je kompatibilný s väčšinou bežne dostupných výživových sond (polyuretánových, polyvinylchloridových, silikónových) od veľkosti 4 French a vyššie s maximálnou dĺžkou 125 cm.
- Uistite sa, že KYGEVVI sa podáva s jedlom alebo po ňom.
- Ak užívate alebo podávate KYGEVVI cez výživovú sondu, uistite sa, že postupujete podľa pokynov výrobcu. Ďalšie informácie vám poskytne váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Ak užijete viac lieku KYGEVVI, ako máte

Ak máte podozrenie, že ste neúmyselne užili vyššiu dávku lieku KYGEVVI, ako vám bola predpísaná, čo najskôr sa poraďte so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť KYGEVVI

Ak vynecháte dávku, mali by ste dávku užiť hneď, ako si spomeniete. Ak však do nasledujúcej plánovanej dávky zostávajú 2 hodiny alebo menej, vynechanú dávku preskočte a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Nesmie sa užiť dvojitá alebo dodatočná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak prestanete užívať KYGEVVI

Prerušenie alebo ukončenie liečby týmto liekom môže spôsobiť návrat vašich príznakov. Pred ukončením liečby liekom KYGEVVI sa poraďte so svojím lekárom. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Váš lekár vás možno bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Hnačka
- Vracanie (nevoľnosť)
- Bolesť brucha (brušnej dutiny)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku

5. Ako uchovávať KYGEVVI

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vrecku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaný roztok

Po rekonštitúcii sa má roztok použiť do 16 hodín.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Liek je možné uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo KYGEVVI obsahuje

- Liečivá sú doxecitín a doxribtimín. Jedno vrečko obsahuje 2 g doxecitínu a 2 g doxribtimínu.
- Ďalšie zložky sú koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551), stearát horečnatý (E 470b).

Ako vyzerá KYGEVVI a obsah balenia

KYGEVVI je biely až takmer biely prášok na perorálny roztok dodávaný vo vrečku. Každá škatuľa obsahuje 30 vreciek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Pokyny na použitie

Obsah

- **Pokyny na použitie**
 - Dôležité informácie
- **Pred začatím**
 - Pomôcky na prípravu a užívanie alebo podávanie lieku KYGEVVI
- **Dôležité informácie**
 - Čo potrebujete vedieť pred prípravou a užívaním alebo podávaním lieku KYGEVVI
- **Príprava jednodňového množstva lieku KYGEVVI**
 - Príprava pomôcok
 - Odmeranie vody a pridanie vreciek s práškom
 - Miešanie a kontrola lieku
- **Spôsoby dávkovania**
 - Ako odmerať jednotlivú dávku
- **Jednotlivé dávky rovnajúce sa alebo väčšie ako 50 ml**
 - Odmeranie a užitie alebo podanie jednotlivej dávky
- **Jednotlivé dávky menšie ako 50 ml**
 - Odmeranie a užitie alebo podanie jednotlivej dávky
- **Medzi jednotlivými dávkami**
 - Čistenie po podaní prvej a druhej jednotlivej dávky
- **Čistenie na konci dňa**
 - Vyliatie a čistenie po podaní tretej jednotlivej dávky
- **Údržba dávkovacieho pohára**
 - Výmena tesnenia v prípade straty alebo poškodenia
- **Kontaktné údaje**
 - Kontaktovanie lekára alebo lekárnika

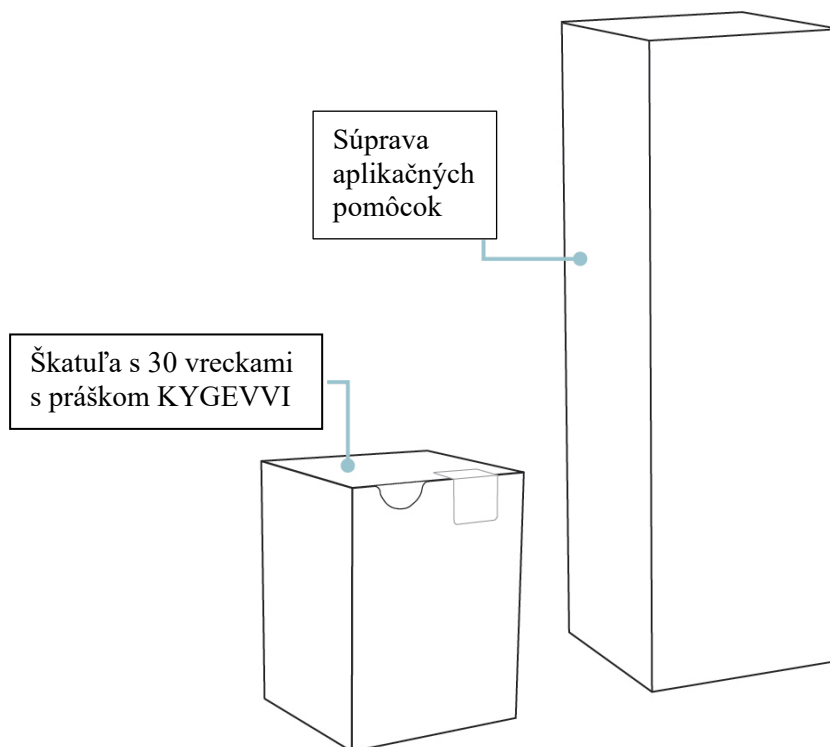
Pokyny na použitie

Dôležité informácie

Tieto Pokyny na použitie obsahujú informácie o tom, ako pripraviť a užiť „alebo podať“ jednodňové množstvo lieku KYGEVVI.

Prečítajte si tieto Pokyny na použitie pred užitím alebo podaním lieku KYGEVVI a zakaždým, keď dostanete nové balenie. Môžu v nich byť nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú rozhovor s vaším lekárom o vašom zdravotnom stave alebo liečbe.

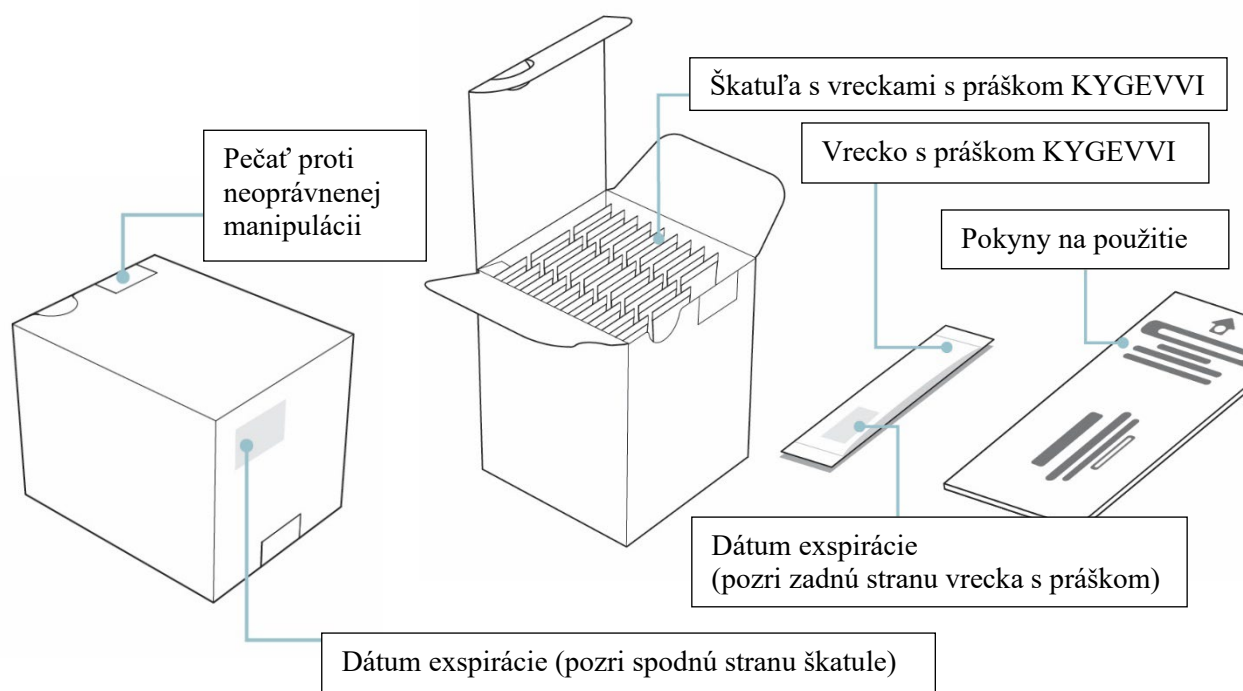
Pri prvom predpísaní lieku KYGEVVI dostanete škatuľu (škatule) s 30 vreckami prášku KYGEVVI a Súpravu aplikačných pomôcok (pozri **obrázok A**).



Obrázok A

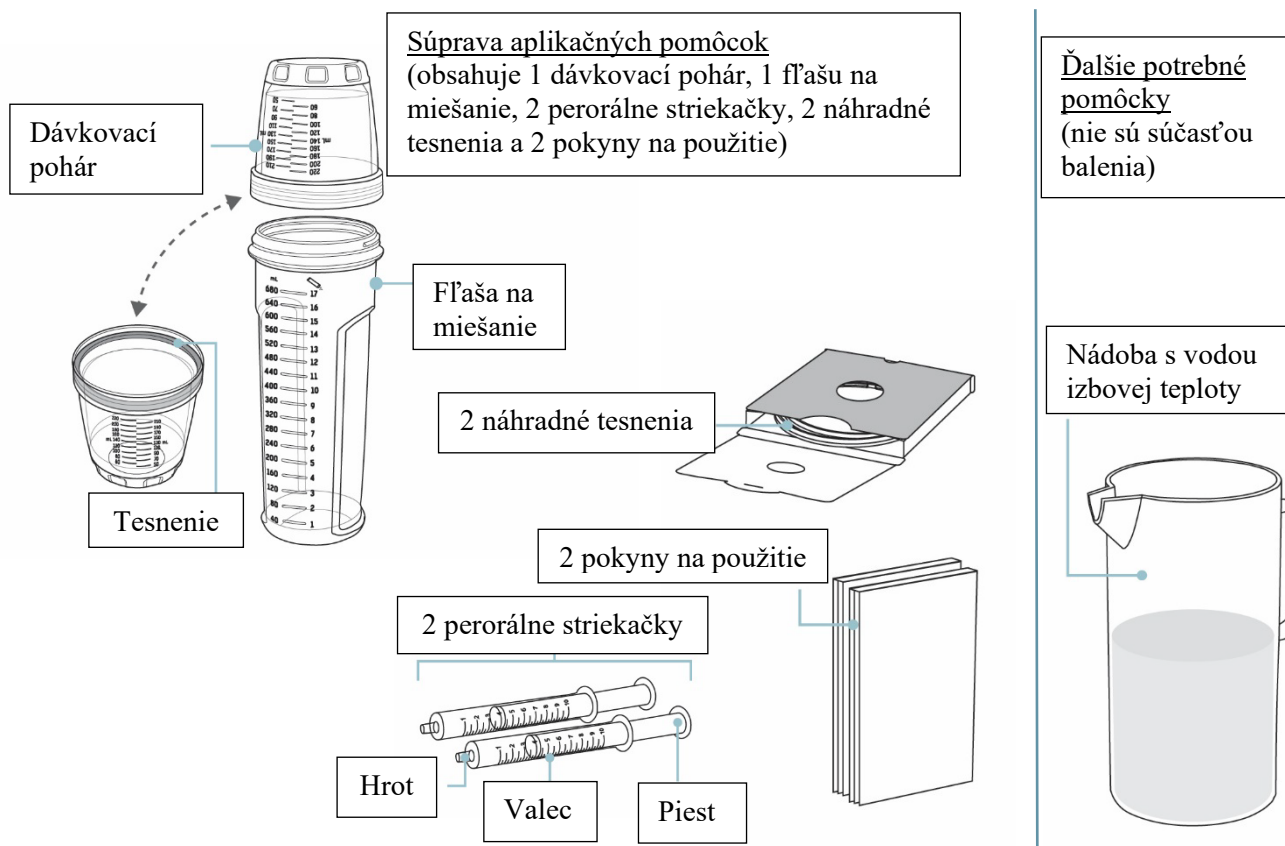
Pred začatím

Pomôcky na prípravu a užívanie alebo podávanie lieku KYGEVVI Škatuľa s 30 vreckami s práškom KYGEVVI



Pred začatím

Pomôcky na prípravu a užívanie alebo podávanie KYGEVVI

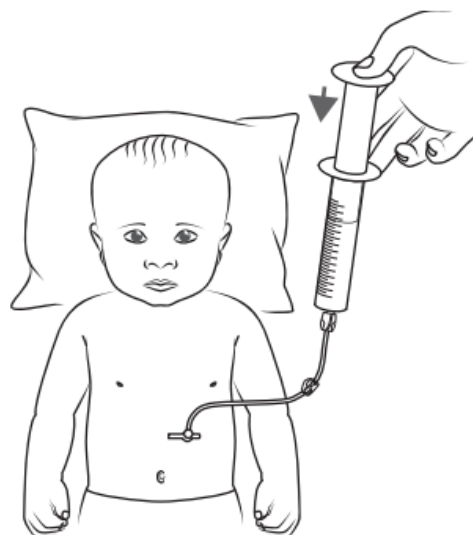


Dôležité informácie

Čo potrebujete vedieť pred prípravou a užívaním alebo podávaním lieku KYGEVVI

- Pripravíte si **jednodňové množstvo** perorálneho roztoku KYGEVVI, ktoré budete užívať v **3 rovnakých dávkach** počas dňa (s odstupom približne **6 hodín**).
- Ak vy alebo pacient, o ktorého sa staráte, vážite (váži) viac ako 85,0 kg, váš lekár vám môže povedať, že si musíte pripraviť 3 denné dávky zvlášť. V takom prípade je dôležité, aby ste sa o podrobných krokoch prípravy poradili so svojim lekárom.
- KYGEVVI majú pripravovať a podávať len dospelí.
- Používajte len dávkovací pohár, fľašu na miešanie a perorálne striekačky dodané so Súpravou aplikačných pomôcok.
- Každá Súprava aplikačných pomôcok obsahuje dve perorálne striekačky. Druhú perorálnu striekačku si uschovajte ako náhradnú.
- Pred prvým použitím fľašu na miešanie a dávkovací pohár opláchnite a vysušte. **Nepoužívajte** dávkovací pohár, fľašu na miešanie alebo perorálnu striekačku, ak sa zdajú byť znečistené alebo poškodené.
- Každá Súprava aplikačných pomôcok sa môže používať 6 mesiacov. Ak potrebujete výmenu, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak je vaša fľaša na miešanie, dávkovací pohár alebo perorálna striekačka poškodená alebo ak na nich chýbajú alebo už nie sú čitateľné značky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik, aby vám ich vymenil.
- **Nepoužívajte** vrecká s práškom, ak je porušená pečať proti neoprávnenej manipulácii na škatuli.
- Prášok KYGEVVI miešajte len s vodou izbovej teploty. **Nemiešajte** prášok KYGEVVI so studenou alebo horúcou vodou, sušeným mliekom alebo inými tekutinami alebo potravinami. Po užití 3 jednotlivých dávok vám môže perorálny roztok KYGEVVI zostať. Na konci každého dňa zvyšný perorálny roztok KYGEVVI zlikvidujte.
- Ak sa pred použitím vysype prášok z vrečka, vrecko **nepoužívajte**. Zlikvidujte ho a použite nové vrecko s práškom KYGEVVI.

Perorálny roztok KYGEVVI je kompatibilný s väčšinou výživových sond. Pri príprave jednodňového množstva lieku KYGEVVI postupujte podľa pokynov uvedených v tomto návode (tieto Pokyny na použitie) a potom pri podávaní lieku KYGEVVI pomocou výživovej sondy postupujte podľa pokynov pre výživovú sondu.



Príprava jednodňového množstva lieku KYGEVVI

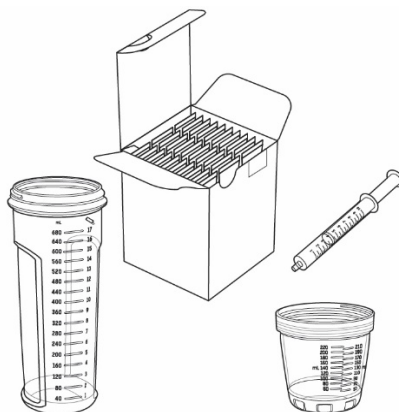
Príprava pomôcok

Krok 1

- Dobre si umyte ruky mydlom a vodou.
- Položte fľašu na miešanie, dávkovací pohár a perorálnu striekačku (ak ju potrebujete na odmeranie jednotlivých dávky) na čistú, dobre osvetlenú rovnú pracovnú plochu. Ak je dávkovací pohár pripravený k fľaši na miešanie, odskrutkujte ho z fľaše na miešanie a položte ho (pozri **obrázok B**).
- Pri prvom otvorení škatule KYGEVVI porušte pečať proti neoprávnenej manipulácii.
- Z škatule vyberte predpísaný počet vreciek s práškom KYGEVVI potrebných na jednodňové množstvo lieku KYGEVVI. Vaše jednodňové množstvo lieku KYGEVVI bude rozdelené na 3 jednotlivé dávky.
- Neotvárajte** vrecká s práškom KYGEVVI, kým neprejdete na krok 2.

Poznámka: Fľaša na miešanie má na prednej strane fľaše značky stupnice s prírastkami po 40 ml, každý prírastok sa rovná jednému vrecku lieku.

Dávkovací pohár má na prednej a zadnej strane pohára značky stupnice s prírastkami po 10 ml, ktoré sú posunuté tak, aby na odmeranie poskytovali prírastky po 5 ml.



Obrázok B

Príprava jednodňového množstva lieku KYGEVVI

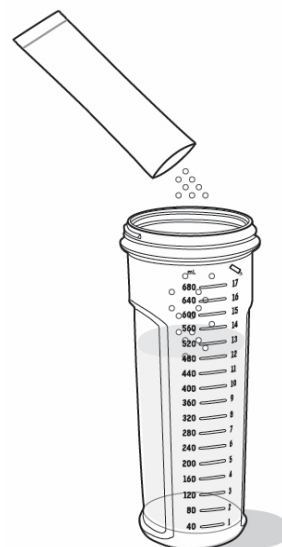
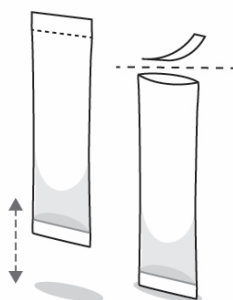
Odmeranie vody a pridanie vreciek s práškom

Krok 2

- Na rovnom povrchu nalejte do fľaše na miešanie predpísané množstvo vody izbovej teploty (pozri **obrázok C**).
 - Nelejte** vodu do dávkovacieho pohára.
 - Dôležité:** Pred týmto krokom **nepridávajte** do fľaše na miešanie vreciek s práškom.
- Skontrolujte a uistite sa, či je fľaša na miešanie naplnená vodou až po značku, ktorá zodpovedá množstvu predpísanému lekárom. Značka má zodpovedať aj počtu vreciek potrebných pre jednodňové množstvo (pozri **obrázok C**).
- Skontrolujte, či ste odpočítali správny počet vreciek s práškom KYGEVVI pre vaše jednodňové množstvo, ako je uvedené na vašom recepte.
- Poklepte vreckom s práškom o tvrdý povrch, aby sa prášok usadil na dne vrecka ďalej od bodkovanej čiary (pozri **obrázok D**).
- Opatrne preložte a odtrhnite alebo odstrihnite pozdĺž bodkovanej čiary (pozri **obrázok E**). Ak sa vám akékoľvek množstvo prášku vysype, **ne používajte** ho. Vrecko s práškom zlikvidujte a použite nové vrecko.
- Celý obsah vrecka s práškom vyprázdňte do fľaše na miešanie obsahujúcej vodu. Dávajte pozor, aby vrecko s práškom nespadlo do fľaše na miešanie (pozri **obrázok F**).
- Do fľaše na miešanie sypte v rovnaký čas len 1 vrecko s práškom. Opakujte **kroky 2d až 2f** pre každé vrecko s práškom, kým nenasypete predpísaný počet vreciek s práškom pre vaše jednodňové množstvo.



Skontrolujte hladinu vody vo fľaši na miešanie



Obrázok C

Obrázok D

Obrázok E

Obrázok F

Príprava jednodňového množstva lieku KYGEVVI

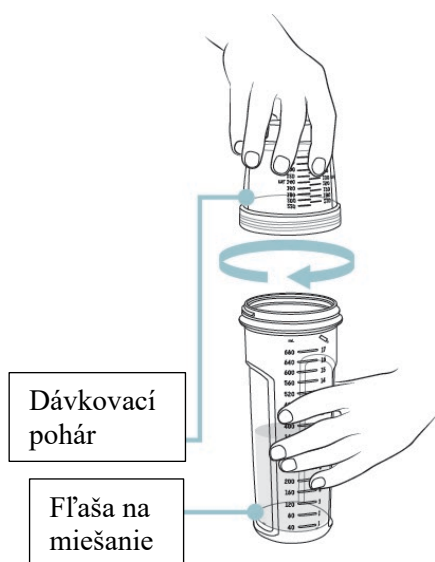
Miešanie a kontrola lieku

Krok 3

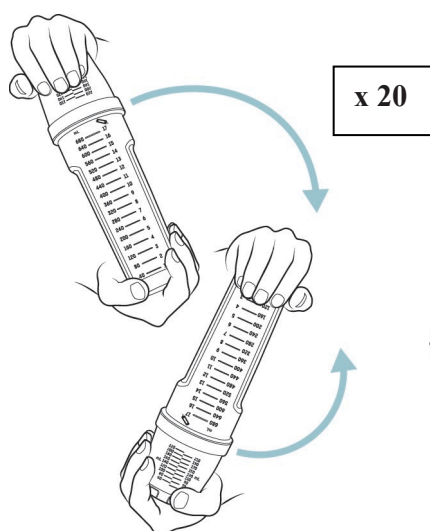
- Dávkovací pohár pevne nasrutkujte na fľašu na miešanie (pozri **obrázok G**).
- Jednu ruku položte na koniec fľaše na miešanie a druhú ruku na koniec dávkovacieho pohára. Pomaly otáčajte fľašu hore dnom a späť. **Opakujte aspoň 20-krát** (pozri **obrázok H**).
- Skontrolujte roztok. Ak vidíte akékoľvek hrudky, pokračujte v otáčaní, kým nezmiznú (pozri **obrázok I**).
- Roztok bude zakalený a na dne alebo na povrchu bude mať zvyšky prášku, je to normálne.

Teraz máte pripravené jednodňové množstvo perorálneho roztoku KYGEVVI na **3 jednotlivé dávky** alebo vašu jednotlivú dávku, ak vám váš lekár povedal, aby ste si jednotlivé dávky pripravili zvlášť. Perorálny roztok KYGEVVI užite s jedlom alebo občerstvením.

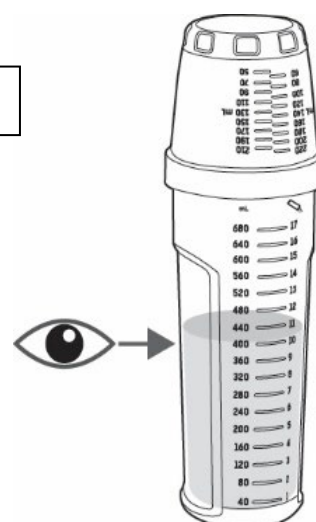
Obrázok G



Obrázok H



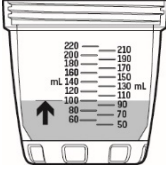

Obrázok I



Spôsoby dávkovania

Ako odmerať jednotlivú dávku

Existujú 2 rôzne spôsoby užívania alebo podávania perorálneho roztoku KYGEVVI v závislosti od vašej jednotlivej dávky. Pomocou nižšie uvedenej tabuľky zistíte, podľa ktorých krokov máte postupovať:

Dávky rovnajúce sa alebo väčšie ako 50 ml	Dávky menšie ako 50 ml (dávkovací pohár sa používa len na prípravu dávky)
<p data-bbox="300 528 488 555">Príklad 100 ml</p>  <p data-bbox="237 797 549 824">Postupujte podľa kroku 4</p>	<p data-bbox="762 528 935 555">Príklad 14 ml</p>  <p data-bbox="692 797 1003 824">Postupujte podľa kroku 5</p>

Jednotlivé dávky rovnajúce sa alebo väčšie ako 50 ml

Odmeranie a užitie alebo podanie jednotlivej dávky

Na odmeranie a užitie alebo podanie jednotlivej dávky budete musieť použiť dávkovací pohár.

Krok 4. Jednotlivé dávky rovnajúce sa alebo väčšie ako 50 ml

- Skontrolujte, či je dávkovací pohár pevne uzavretý na fľaši na miešanie, a pomaly premiešajte už pripravený perorálny roztok tak, že fľašu na miešanie minimálne 3-krát otočíte hore dnom a späť.
- Odskrutkujte dávkovací pohár z fľaše na miešanie a položte ho na rovný povrch.
- Nalievajte perorálny roztok KYGEVVI z fľaše na miešanie do dávkovacieho pohára, kým nedosiahne značku na dávkovacom pohári pre vašu predpísanú jednotlivú dávku (pozri **obrázok J**). **Poznámka:** Vaša dávka sa môže líšiť od dávky uvedenej na obrázku J.
- Vypite alebo podajte všetok perorálny roztok z dávkovacieho pohára (pozri **obrázok K**).
- Keď je čas na **druhú alebo tretiu jednotlivú dávku**, zopakujte **kroky 4a až 4d** pre každú jednotlivú dávku.
- Po **prvej alebo druhej jednotlivej dávke** prejdite na **krok 6**, kde nájdete pokyny na čistenie pomôcok a uchovávanie perorálneho roztoku KYGEVVI. Po **tretej jednotlivej dávke** prejdite na **krok 7**, kde nájdete pokyny na čistenie pomôcok a likvidáciu perorálneho roztoku KYGEVVI.



Obrázok J



Obrázok K

Jednotlivé dávky menšie ako 50 ml

Odmeranie a užitie alebo podanie jednotlivej dávky

Krok 5 – Jednotlivé dávky menšie ako 50 ml

Na odmeranie a užitie alebo podanie jednotlivej dávky budete musieť použiť dávkovací pohár a perorálnu striekačku.

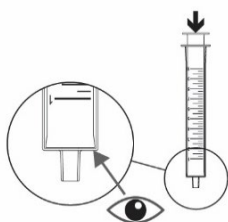
- Pomaly premiešajte už pripravený perorálny roztok tak, že fľašu na miešanie minimálne 3-krát otočíte hore dnom a späť.
- Odskrutkujte dávkovací pohár z fľaše na miešanie a položte ho na rovný povrch.
- Do dávkovacieho pohára nalejte o niečo väčšie množstvo perorálneho roztoku, ako je potrebné na vašu predpísanú jednotlivú dávku (pozri **obrázok L**).
- Stlačte piest perorálnej striekačky úplne nadol, aby ste sa uistili, že pri odmeriavaní dávky nie je v perorálnej striekačke vzduch (pozri **obrázok M**).

Ak podávate perorálny roztok malým deťom, je potrebné ich posadiť a držať na mieste, aby sa predišlo riziku, že perorálny roztok vnikne do nesprávnej trubice alebo sa začnú dusiť.

- Hrot perorálnej striekačky vložte do dávkovacieho pohára s perorálnym roztokom. Naplňte perorálnu striekačku potiahnutím piestu dozadu, kým nedosiahne značku na perorálnej striekačke, ktorá zodpovedá vašej predpísanej jednotlivej dávke (pozri **obrázok N**). **Krok 5e** môže byť potrebné opakovať v závislosti od vašej jednotlivej dávky.



Obrázok L



Obrázok M



Obrázok N

- f) Vložte hrot perorálnej striekačky do úst a nasmerujte hrot k vnútornej strane ktoréhokoľvek z líc (pozri **obrázok O**).
- g) Pomaly stláčajte piest až nadol, kým nebude perorálna striekačka prázdna (pozri **obrázok O**).



Obrázok O

- h) Ak je vaša predpísaná dávka väčšia ako 10 ml, opakujte **kroky 5d až 5g**, kým neužijete alebo nepodáte celú jednotlivú dávku.
- i) Zvyšný perorálny roztok z dávkovacieho pohára prelejte späť do fľaše na miešanie.
- j) Keď je čas na **druhú alebo tretiu jednotlivú dávku**, zopakujte **kroky 5a až 5i** pre každú jednotlivú dávku.
- k) Po **prvej alebo druhej jednotlivej dávke** prejdite na **krok 6**, kde nájdete pokyny na čistenie pomôcok a uchovávanie lieku KYGEVVI. Po **tretej jednotlivej dávke** prejdite na **krok 7**, kde nájdete pokyny na čistenie pomôcok a likvidáciu lieku KYGEVVI.

Medzi jednotlivými dávkami

Čistenie po podaní prvej a druhej jednotlivej dávky

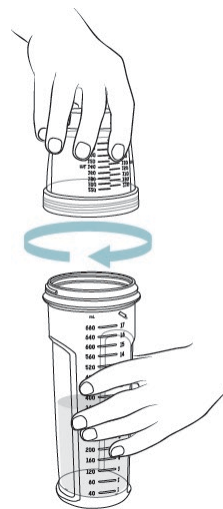
Krok 6.

Po užití alebo podaní prvej alebo druhej jednotlivej dávky:

- Po každom použití opláchnite dávkovací pohár studenou vodou (pozri **obrázok P**).
- Osušte dávkovací pohár čistou, suchou utierkou.
- Po osušení dávkovacieho pohára ho pevne naskrutkujte na fľašu na miešanie (pozri **obrázok Q**) a uchovávajte ho pri izbovej teplote alebo v chladničke, kým nenastane čas na ďalšiu jednotlivú dávku.
 - Ak ste použili perorálnu striekačku, očistite ju studenou vodou:
 - Perorálnu striekačku vypláchnite studenou vodou tak, že perorálnu striekačku naplníte vodou a vytlačíte ju von (pozri **obrázok R**). Potom vytiahnite piest z valca a oplachujte piest a valec (pozri **obrázok R**) pod tečúcou vodou z vodovodu, kým nebudú čisté.
 - Valec perorálnej striekačky a piest nechajte vyschnúť voľne na vzduchu. Po vysušení valca a piestu perorálnej striekačky vložte piest späť do valca.
 - Dávkovací pohár ani perorálnu striekačku **neumývajte** v umývačke riadu.



Obrázok P



Obrázok Q



Obrázok R

Čistenie na konci dňa

Vyliatie a čistenie po podaní tretej jednotlivej dávky

Krok 7

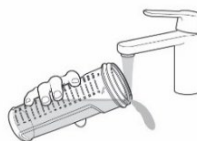
Po užití alebo podaní tretej jednotlivej dávky zlikvidujte všetky zvyšky perorálneho roztoku KYGEVVI do umývadla.

Neuchovávajte perorálny roztok KYGEVVI na ďalší deň.

- Z dávkovacieho pohára odstráňte tesnenie, aby ste ho dôkladne vyčistili (pozri **obrázok S**).
- Fľašu na miešanie, dávkovací pohár a tesnenie vyčistíte ručne mydlom a teplou vodou. Pomocou kefkы odstráňte všetky zvyšky, ktoré zostali vo fľaši na miešanie alebo dávkovacom pohári (pozri **obrázok T**).
- Fľašu na miešanie, dávkovací pohár a tesnenie osušte čistou utierkou. Suché tesnenie vložte späť do dávkovacieho pohára **tenkou stranou tesnenia** smerom k drážke.
- Ak ste použili perorálnu striekačku, očistite ju studenou vodou:
 - Perorálnu striekačku vypláchnite studenou vodou tak, že perorálnu striekačku naplníte vodou a vytlačíte ju von (pozri **obrázok U**). Potom vytiahnite piest z valca a oplachujte piest a valec pod tečúcou vodou z vodovodu, kým nebudú čisté (pozri **obrázok U**).
 - Valec a piest perorálnej striekačky nechajte vyschnúť voľne na vzduchu. Po vysušení valca a piestu perorálnej striekačky vložte piest späť do valca.
- Fľašu na miešanie, dávkovací pohár, tesnenie ani perorálnu striekačku **neumývajte** v umývačke riadu.
- Všetky pomôcky uchovávajte na čistom a suchom mieste mimo dosahu detí na použitie nasledujúci deň.



Obrázok S



Obrázok T



Obrázok U



Údržba dávkovacieho pohára

Výmena tesnenia v prípade straty alebo poškodenia

Výmena tesnenia dávkovacieho pohára

Ak stratíte tesnenie dávkovacieho pohára alebo ste spozorovali netesnosť, keď sú fľaša na miešanie a dávkovací pohár tesne uzavreté, vymeňte tesnenie použitím jedného z dvoch náhradných tesnení dodaných v Súprave aplikačných pomôcok. Pri výmene tesnenia postupujte podľa nasledujúcich krokov:

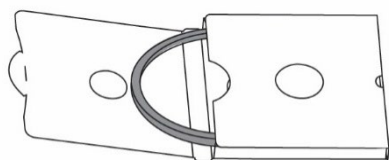
- Odstráňte tesnenie z dávkovacieho pohára (pozri **obrázok V**). Ak ste tesnenie stratili, tento krok vynechajte.
- Drážku dávkovacieho pohára vmyte teplou vodou (pozri **obrázok W**).
- Zo škatule s náhradným tesnením vyberte nové tesnenie (pozri **obrázok X**).
- Vložte tesnenie do drážky dávkovacieho pohára **tenkou stranou tesnenia** smerom k drážke (pozri **obrázok Y**).



Obrázok V



Obrázok W



Obrázok X



Obrázok Y

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto Pokynov na použitie, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE
LIEKY**

Závěry předložené Evropskou agentúrou pre lieky:

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.