

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

KYGEVVI 2 g/2 g prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 2 g doksecitina in 2 g doksribtimina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino
Prašek bele do umazano bele barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo KYGEVVI je indicirano za zdravljenje pediatričnih in odraslih bolnikov z genetsko potrjenim pomanjkanjem timidin kinaze 2 (TK2d - thymidine kinase 2 deficiency), pri katerih se simptomi pojavijo pri starosti 12 let ali prej.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo KYGEVVI je predvideno za uporabo v skladu z navodili in pod nadzorom specializiranih zdravstvenih delavcev, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov z mitohondrijskimi nepravilnostmi.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila KYGEVVI je odvisno od telesne mase bolnika; ponovno oceno telesne mase mora opraviti zdravnik, ki je zdravilo predpisal.

Zdravilo KYGEVVI se titrira in odmerja glede na toleranco posameznega bolnika, do največjega priporočenega vzdrževalnega odmerka 400 mg/kg/dan doksecitina in 400 mg/kg/dan doksribtimina.

Zdravilo KYGEVVI je treba jemati vsak dan v 3 enakih odmerkih skupaj s hrano.

Preglednica 1: Priporočeni režim odmerjanja zdravila KYGEVVI¹:

Začetni odmerek	130 mg/kg/dan doksecitina in 130 mg/kg/dan doksribtimina
14. dan Vmesni odmerek	260 mg/kg/dan doksecitina in 260 mg/kg/dan doksribtimina
28. dan Vzdrževalni odmerek	400 mg/kg/dan doksecitina in 400 mg/kg/dan doksribtimina

¹Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba uporabiti počasnejšo titracijo (vsaj 4 tedne med vsakim povečanjem odmerka).

Preglednice 2, 3, 4 in 5 prikazujejo ustrezno število vrečic s praškom zdravila KYGEVVI in potreben volumen redčenja glede na telesno maso za priporočene odmerke.

Zakasneni ali izpuščeni odmerek

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti čim prej. Če pa je do naslednjega odmerka manj kot 2 uri, odmerek ne sme vzeti. Bolnik naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Ne sme vzeti dvojnega ali dodatnega odmerka, da bi nadomestil pozabljen odmerek.

Če je bolnik odmerek izpljunil ali če ni povsem jasno, ali je bilo zaužito celotno zdravilo, ne sme vzeti še enega odmerka. Počakati je treba do naslednjega načrtovanega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Posebne farmakokinetične ocene za starejše bolnike niso bile izvedene. Glede na maloštevilne podatke pri bolnikih, starih 65 let ali več, se ne priporoča nobena prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Izkušenj z uporabo doksecitina in doksribtimina pri bolnikih s TK2d z okvaro ledvic ni. Za bolnike z blago okvaro ledvic (ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR] ≥ 60 in ≤ 90 ml/min/1,73 m²) se ne priporoča nobena prilagoditev odmerka. Za bolnike z zmerno (eGFR ≥ 30 in ≤ 59 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro ledvic (eGFR ≥ 15 in ≤ 29 ml/min/1,73 m²) ni mogoče podati posebnih priporočil glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Zaradi možnosti visoke izpostavljenosti pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2) je treba uporabiti počasnejšo titracijo (vsaj 4 tedne med vsakim povečanjem odmerka), da se omogoči ocena tolerance odmerka in zmanjša morebitne varnostne posledice te visoke izpostavljenosti zdravilu KYGEVVI.

Okvara jeter

Izkušenj z uporabo doksecitina in doksribtimina pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Za bolnike z blago okvaro jeter (merila delovne skupine za motnje v delovanju organov Nacionalnega inštituta za rakave bolezni (NCI-ODWG - Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group)) ni potrebna nobena prilagoditev odmerjanja (glejte poglavje 4.4). Za priporočilo glede prilagoditve odmerka za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov.

Način uporabe

Zdravilo KYGEVVI je namenjeno za peroralno uporabo.

Rekonstituirano peroralno raztopino je treba vzeti skupaj s hrano 3-krat na dan v enakomerno razdeljenih odmerkih, približno 6 ur \pm 2 uri narazen.

Preglednica 2: Priprava priporočenega začetnega odmerka peroralne raztopine doksecitina 130 mg/kg/dan in doksribtimina 130 mg/kg/dan in odmerjanje glede na telesno maso

Telesna masa (kg)	Priprava dnevne peroralne raztopine		Volumen posameznega odmerka (ml) (apliciran 3-krat na dan)
	Število vrečic za rekonstitucijo ^b	Volumen vode (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

Preglednica 2: Priprava priporočenega začetnega odmerka peroralne raztopine doksecitina 130 mg/kg/dan in doksribtimina 130 mg/kg/dan in odmerjanje glede na telesno maso

Telesna masa (kg)	Priprava dnevne peroralne raztopine		Volumen posameznega odmerka (ml) (apliciran 3-krat na dan)
	Število vrečic za rekonstitucijo ^b	Volumen vode (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	8	320	100

^a Volumen vode, potrebne za rekonstitucijo praška za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine za en dan
^b Številka predstavlja število potrebnih vrečic za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine za en dan.
^c Volumen vsakega posameznega odmerka, pomnožen s tri, se morda ne bo ujemal z navedenim skupnim dnevnim volumnom vode; to ni napaka. Končni volumen rekonstituirane peroralne raztopine se bo povečal po tem, ko se volumnu vode doda prašek iz predpisanega števila vrečic.

Preglednica 3: Priprava priporočenega vmesnega odmerka (od 14. dne) peroralne raztopine doksecitina 260 mg/kg/dan in doksribtimina 260 mg/kg/dan in odmerjanje glede na telesno maso

Telesna masa (kg)	Priprava dnevne peroralne raztopine		Volumen posameznega odmerka (ml) (apliciran 3-krat na dan)
	Število vrečic za rekonstitucijo ^b	Volumen vode (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	5,5
3,5–3,9			6,5
4,0–4,4			7,5
4,5–4,9			8
5,0–5,9			9,5
6,0–6,9			11
7,0–7,9			13
8,0–8,9	2	80	14
9,0–10,4			17
10,5–11,9			19
12,0–13,9			22
14,0–15,9			26
16,0–17,4			3
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

Preglednica 3: Priprava priporočenega vmesnega odmerka (od 14. dne) peroralne raztopine doksecitina 260 mg/kg/dan in doksribtimina 260 mg/kg/dan in odmerjanje glede na telesno maso

Telesna masa (kg)	Priprava dnevne peroralne raztopine		Volumen posameznega odmerka (ml) (apliciran 3-krat na dan)
	Število vrečic za rekonstitucijo ^b	Volumen vode (ml) ^a	
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 Volumen vode, potrebne za rekonstitucijo praška za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine za en dan
^b Številka predstavlja število potrebnih vrečic za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine za en dan.
^c Volumen vsakega posameznega odmerka, pomnožen s tri, se morda ne bo ujemal z navedenim skupnim dnevnim volumnom vode; to ni napaka. Končni volumen rekonstituirane peroralne raztopine se bo povečal po tem, ko se volumnu vode doda prašek iz predpisanega števila vrečic.

Preglednica 4: Priprava priporočenega vzdrževalnega odmerka (od 28. dne) peroralne raztopine doksecitina 400 mg/kg/dan in doksribtimina 400 mg/kg/dan in odmerjanje glede na telesno maso

Telesna masa (kg)	Priprava dnevne peroralne raztopine		Volumen posameznega odmerka (ml) (apliciran 3-krat na dan)
	Število vrečic za rekonstitucijo ^b	Volumen vode (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	3	120	26
10,5–11,9			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 Volumen vode, potrebne za rekonstitucijo praška za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine za en dan
^b Številka predstavlja število potrebnih vrečic za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine za en dan.
^c Volumen vsakega posameznega odmerka, pomnožen s tri, se morda ne bo ujemal z navedenim skupnim dnevnim volumnom vode; to ni napaka. Končni volumen rekonstituirane peroralne raztopine se bo povečal po tem, ko se volumnu vode doda prašek iz predpisanega števila vrečic.

OPOMBA: Izkušenj z bolniki, ki tehtajo > 85 kg, je zelo malo. Če bolnik tehta > 85,0 kg, bo skupni dnevni volumen znašal več kot 640 ml in bo treba **trikrat na dan pripraviti posamezni odmerek** peroralne raztopine, namesto da bi raztopino pripravili le enkrat na dan.

Če volumen posameznega odmerka presega 225 ml, ga je treba razdeliti na dva ločena dela, ki ju je treba nato vzeti enega za drugim. Za natančno merjenje in aplikacijo posameznega odmerka je treba uporabiti merilni lonček iz kompleta pripomočkov za aplikacijo.

Preglednica 5: Priprava priporočenega vzdrževalnega odmerka (od 28. dne) peroralne raztopine zdravila KYGEVVI in odmerjanje za bolnike, ki tehtajo > 85,0 kg

Telesna masa (kg)	Število vrečic za rekonstitucijo ^b	Volumen vode (ml) ^a	Volumen posameznega odmerka (ml) (apliciran 3-krat na dan)
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 Volumen vode, potrebne za rekonstitucijo praška za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine
^b Številka predstavlja število potrebnih vrečic za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine.
^c Volumen vsakega posameznega odmerka se morda ne bo ujemal z navedenim skupnim volumnom vode; to ni napaka. Končni volumen rekonstituirane peroralne raztopine se bo povečal po tem, ko se volumnu vode doda prašek iz predpisanega števila vrečic.

Če bolnik ne more požirati, se lahko predpisani odmerek zdravila KYGEVVI daje prek cevke za hranjenje. Za dajanje zdravila upoštevajte navodila cevke za hranjenje.

- Pripravite peroralno raztopino s pomočjo kompleta pripomočkov za aplikacijo.
- Raztopite predpisano število vrečic s praškom v vodi sobne temperature.
 - Uporabite 40 ml vode na vrečico.
 - Ne mešajte z drugimi zdravili, tekočinami, praški ali hrano.
- Vsako jutro pripravite enodnevno zalogo peroralne raztopine. Če skupni dnevni volumen presega 640 ml za bolnike, ki tehtajo > 85,0 kg, pripravite raztopino za vsak posamezni odmerek posebej.
 - V plastenko za mešanje najprej vlijete predpisano količino vode. Nato dodajte prašek iz vrečic.
 - Zaprite plastenko za mešanje z merilnim lončkom in jo vsaj 20-krat obrnite na glavo in nazaj, da zmešate raztopino.
 - Po aplikaciji shranjujte plastenko za mešanje pri sobni temperaturi ali v hladilniku.
- Pred vsako aplikacijo vsaj 3-krat počasi obrnite plastenko za mešanje na glavo in nazaj.

Morebitni ostanek po zaužitju tretjega dnevnega odmerka je treba zavreči.

Za podrobna navodila glede rekonstitucije in uporabe zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Klinični znaki, ki so jih opazili pri TK2d, vključujejo povišane vrednosti jetrnih encimov in motnje delovanja/odpoved jeter. V kliničnih študijah so se pri bolnikih s TK2d po zdravljenju z zdravilom KYGEVVI pojavile povišane vrednosti alanin aminotransferaze [ALT] in/ali aspartat aminotransferaze [AST] (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti ravni aminotransferaz, med zdravljenjem z zdravilom KYGEVVI pa je treba redno in v skladu z rutinsko obravnavo bolnikov spremljati spremembe v delovanju jeter.

Driska je simptom, povezan s TK2d, ter tudi znan neželeni učinek zdravila KYGEVVI. Drisko se lahko obvladuje v okviru rutinske obravnave bolnikov, vključno z antidiaroiiki. Glede na resnost driske se lahko odmerek zdravila KYGEVVI zmanjša ali dajanje zdravila začasno prekine, dokler se driska ne izboljša ali ne vrne na izhodiščno stanje, ter se nato postopoma začne spet dajati (glejte poglavje 4.2), dokler se ne doseže toleriran odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri odraslih ali pediatričnih bolnikih niso bile opravljene nobene študije medsebojnega delovanja *in vivo*. Nekatera citotoksična in protivirusna zdravila (npr. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavarin, fludarabin) lahko medsebojno delujejo z doksecitinom in doksribtiminom, saj vplivajo na encime, ki presnavljajo doksecitin ali doksribtimin, ali na nukleozidne prenašalce. Takšnega medsebojnega delovanja pri bolnikih s TK2d, ki so bili zdravljeni z doksecitinom in doksribtiminom, sicer niso opazili. Klinična pomembnost takšnega medsebojnega delovanja ni znana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi doksecitina in doksribtimina pri nosečnicah je malo. Endogeni pirimidinski nukleozidi se prenašajo skozi placento s pomočjo placentalnih nukleozidnih prenašalcev, da pomagajo zadostiti potrebam ploda po nukleozidih.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

O uporabi zdravila KYGEVVI med načrtovanjem nosečnosti in med samo nosečnostjo se lahko razmisli, če klinične koristi pretehtajo tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se doksecitin in doksribtimin izločata v materino mleko, vendar so endogeni pirimidinski nukleozidi in nukleotidi naravno prisotni v materinem mleku. Pri terapevtskih odmerkih zdravila KYGEVVI se ne pričakuje učinkov na dojene novorojenčke. Zdravilo KYGEVI se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinek doksecitina in doksribtimina na človeško plodnost ni bil ocenjen. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Doksecitin in doksribtimin nimata vpliva ali imata zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogostnost neželenih učinkov temelji na zbranih podatkih iz kliničnih študij (MT-1621-101 in TK0102), opravljenih pri 50 bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom KYGEVVI v povprečju izpostavljeni 78,2 meseca (najmanj 4 in največ 157), pri čemer je povprečni vzdrževalni odmerek znašal 387,2 mg/kg/dan doksecitina in 387,2 mg/kg/dan doksribtimina (najmanj 170 in največ 400).

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili driska (86 %), bruhanje (28 %), bolečine v trebuhu (vključno z bolečinami v zgornjem delu trebuha) (26 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih študij so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in prednostnih izrazih ter pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). Nizka prevalenca TK2d in majhna podatkovna zbirka o varnosti zdravila ne omogočata zaznavanja neželenih učinkov, ki so razvrščeni kot redki ali zelo redki.

Preglednica 6: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska, bruhanje, bolečine v trebuhu (vključno z bolečinami v zgornjem delu trebuha)

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje prebavil

Motnje prebavil, kot so driska, bruhanje in bolečine v trebuhu (vključno z bolečinami v zgornjem delu trebuha), so neželeni učinki, o katerih pri zdravljenju z doksecinom in doksribtiminom poročajo zelo pogosto. V združeni populaciji za oceno varnosti se je pri 37 od 50 udeležencev (74 %) pojavila driska kmalu po začetku zdravljenja (< 3 meseci). Driska je bila v večini primerov blaga do zmerna in je v splošnem minila sama od sebe ali pa se je izboljšala z začasnim zmanjšanjem odmerka. Od 133 pojavov driske je bilo pri 12 % (16/133) potrebno zmanjšanje odmerka, ki je v povprečju trajalo 80 dni (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Pri nobenem od 50 udeležencev zdravljenja niso ustavili zaradi motenj prebavil, vključno z drisko.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov o simptomih, povezanih s prevelikim odmerjanjem.

Odmerki 130 mg/kg/dan doksecitina in 130 mg/kg/dan doksribtimina, titrirani do vzdrževalnega odmerka 400 mg/kg/dan doksecitina in 400 mg/kg/dan doksribtimina, z vmesnim odmerkom 260 mg/kg/dan doksecitina in 260 mg/kg/dan doksribtimina, so bili v kliničnih študijah uporabljeni v 3 enakih dnevni odmerkih brez toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje.

V primeru prevelikega odmerjanja priporočamo, da pazno opazujete, če se pri bolnikih pojavijo kakršni koli znaki in simptomi neželenih učinkov, in takoj začnete s primernim zdravljenjem simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX29

Mehanizem delovanja

Primarni mehanizem delovanja doksecitina in doksribtimina je vgraditev nukleozidov deoksicitidina (dC) in deoksitimidina (dT) v mitohondrijsko deoksiribonukleinsko kislino (DNK) skeletnih mišic za obnovitev števila kopij mitohondrijske DNK in izboljšanje delovanja skeletnih mišic pri bolnikih s TK2d. Doksecitin in doksribtimin najverjetneje uporabljata rezidualno aktivnost TK2 ter poti citosolne fosforilacije, kot sta timidin kinaza 1 in deoksicitidin kinaza, za zvišanje ravni deoksicitidin trifosfata in deoksitimidin trifosfata, predhodnih sestavin mitohondrijske DNK, v mitohondrijih.

Farmakodinamični učinki

Formalne farmakodinamične študije z doksecitinom in doksribtiminom niso bile izvedene. Učinki doksecitina in doksribtimina na elektrofiziologijo srca niso bili ugotovljeni v formalni klinični študiji, ker sta doksecitin in doksribtimin kemijsko identična vseprisotnim endogenim nukleozidom.

Klinična učinkovitost

Za preučevanje učinkovitosti in varnosti doksecitina in doksribtimina pri bolnikih z genetsko potrjeno TK2d so bili zbrani podatki iz dveh kliničnih študij (MT-1621-101 in TK0102).

MT-1621-101, študija retrospektivnega pregleda dokumentacije, je zbirala podatke o 38 zdravljenih pediatričnih in odraslih udeležencih študije s TK2d, ki so prejeli zdravljenje s pirimidinskimi nukleozidi/nukleotidi. TK0102 je nadaljevalna klinična študija brez primerjalne skupine, katere udeleženci s TK2d so prejeli zdravljenje s pirimidinskimi nukleozidi/nukleotidi. V študiji TK0102 je skupaj sodelovalo 47 udeležencev: 35 jih je izhajalo iz študije MT-1621-101. Po vključitvi v študijo TK0102 so udeleženci študije začeli (ali prešli na) zdravljenje z doksecitinom in doksribtiminom.

Študiji MT-1621-101 in TK0102 skupaj vključujeta 39 udeležencev s simptomi TK2d, ki so se pojavili pri ≤ 12 letih. Skupno je bilo 26 bolnikov (67 %) moškega spola; mediana starost ob pojavu simptomov TK2d je bila 1,89 leta (Q1; Q3 = 1,2; 2,7), zdravljenje pa je mediano trajalo 91,4 meseca (Q1; Q3 = 80,2; 117,8, vsi zdravljeni > 5 let).

Razvojne motorične sposobnosti, ventilacijsko podporo in podporo pri hranjenju so primerjali pred in po zdravljenju.

Motorične sposobnosti

Izguba razvojnih motoričnih sposobnosti pred zdravljenjem in njihova ponovna pridobitev po zdravljenju za podskupino zdravljenih populacij MT-1621-101 + TK0102 s starostjo ob pojavu simptomov TK2d ≤ 12 let sta povzeti v preglednici 7.

Preglednica 7: Izgubljene in ponovno pridobljene razvojne motorične sposobnosti, starost ob pojavu simptomov TK2d ≤ 12 let, MT-1621-101 + TK0102, pri populaciji, ki jo je bilo mogoče oceniti

	IZGUBLJENE		PONOVNO PRIDOBLJENE	
	Pred začetkom zdravljenja ^(a)	Po začetku zdravljenja ^(b)	Pred začetkom zdravljenja ^(c)	Po začetku zdravljenja ^(d)
≥ 1 razvojna sposobnost	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Razvojne motorične sposobnosti				
Držanje glave pokonci, brez pomoči	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Vzravnano sedenje, brez pomoči	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stanje, s pomočjo	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
brez pomoči	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Hoja, s pomočjo	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
brez pomoči	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Vzpenjanje po stopnicah, s pomočjo	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
brez pomoči	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Tek	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) Za povzetek pred zdravljenjem imenovalec predstavlja število udeležencev, ki so na začetku pridobili razvojno motorično sposobnost v obdobju pred zdravljenjem.

^(b) Za povzetek po zdravljenju imenovalec predstavlja število udeležencev, ki so na začetku pridobili razvojno motorično sposobnost pred zdravljenjem in je niso izgubili pred zdravljenjem, ali pa so pridobili razvojno motorično sposobnost po zdravljenju.

Preglednica 7: Izgubljene in ponovno pridobljene razvojne motorične sposobnosti, starost ob pojavu simptomov TK2d ≤ 12 let, MT-1621-101 + TK0102, pri populaciji, ki jo je bilo mogoče oceniti

	IZGUBLJENE		PONOVNO PRIDOBLENE	
	Pred začetkom zdravljenja ^(a)	Po začetku zdravljenja ^(b)	Pred začetkom zdravljenja ^(c)	Po začetku zdravljenja ^(d)

^(c) Imenovalec predstavlja število udeležencev, ki so na začetku pridobili razvojno motorično sposobnost in jo izgubili v obdobju pred zdravljenjem.

^(d) Imenovalec predstavlja število udeležencev, ki so izgubili razvojno motorično sposobnost pred zdravljenjem in je niso ponovno pridobili pred zdravljenjem ali pa so izgubili razvojno motorično sposobnost po zdravljenju.

Ventilacijska podpora in podpora pri hranjenju

V zdravljeni populaciji MT-1621-101 + TK0102 s starostjo ob pojavu simptomov TK2d ≤ 12 let je pred začetkom zdravljenja 18/39 (46 %) udeležencev začelo z ventilacijsko podporo, nobeden udeleženec pa ventilacijske podpore ni prekinil. Po začetku zdravljenja je le 5/21 (24 %) udeležencev začelo z ventilacijsko podporo, 5/23 (22 %) pa jih je ventilacijsko podporo prekinilo.

V povezavi s podporo pri hranjenju je imelo pred začetkom zdravljenja 12/39 (31 %) udeležencev cevko za hranjenje. Po začetku zdravljenja je 4/28 (14 %) udeležencev začelo s podporo pri hranjenju, pri čemer sta 2 od teh udeležencev pozneje, po začetku zdravljenja, prenehala s podporo pri hranjenju.

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“.

To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti doksecitina in doksribtimina so bile preučene pri zdravih prostovoljcih, pri udeležencih z zmerno in hudo okvaro ledvic ter pri pediatričnih in odraslih udeležencih s TK2d.

Farmakokinetika doksecitina in doksribtimina je bila označena z zmerno do visoko intra- in interindividualno variabilnostjo.

Absorpcija

Absolutna peroralna biološka uporabnost doksecitina in doksribtimina pri ljudeh ni znana, vendar je pričakovati, da bo nizka (< 10 %). Po peroralni uporabi doksecitina in doksribtimina se povprečne najvišje koncentracije (C_{max}) dC in dT dosežejo v približno 1,5 ure (T_{max}) na tešče. Sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC_{0-t} , prilagojeni glede na izhodiščno vrednost) po povečanju enkratnega peroralnega odmerka doksecitina in doksribtimina (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg in 266,6 mg/kg) pri zdravih prostovoljcih se povečajo manj kot sorazmerno z odmerkom za dC (geometrične srednje vrednosti [%geoCV] AUC_{0-t} 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] in 30,79 [76,5] ng*hr/ml) ter več kot sorazmerno z odmerkom za dT (geometrične srednje vrednosti [%geoCV] AUC_{0-t} 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] in 91,15 [94,1] ng*hr/ml).

Pri uporabi 266,6 mg/kg doksecitina in doksribtimina z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in visoko kalorično vrednostjo sta se vrednosti C_{max} in AUC_{0-t} , prilagojeni glede na izhodiščno vrednost, povišali za 79 % in za 137 % za plazemski dC ter za 27 % in za 74 % za plazemski dT v primerjavi s stanjem na tešče, kar potrjuje pomemben vpliv hrane. Pri obrokih z visoko vsebnostjo maščob in visoko kalorično vrednostjo se je vrednost T_{max} dC ponavadi podaljšala do mediane vrednosti 2,02 ure, dT pa do 4,00 ure.

Zdravilo KYGEVVI je treba jemati skupaj s hrano, da se zagotovi večja biološka uporabnost doksecitina in doksribtimina ter da se zmanjša variabilnost PK zaradi nestalnega odmerjanja na poln in prazen želodec.

Porazdelitev

Vezava doksecitina in doksribtimina na plazemske proteine je relativno šibka (manj kot 10 % vezave).

Biotransformacija

Deoksicitidin in dT pretežno razgrajujeta (katabolizirata) citidin deaminaza in timidin fosforilaza, in sicer na del nukleinskih baz ter na del 2-deoksi- α -D-riboza 1-fosfata. Vmesni proizvodi katabolizma deoksicitidina so deoksiruridin, uracil in dihidrouracil, končni proizvodi pa β -alanin, amoniak in CO₂. Timin, pirimidinska nukleinska baza deoksitimidina, se naknadno katabolizira na dihidrotimin, nazadnje pa na γ -amino-izomasleno kislino in CO₂. Doksecitin in doksribtimin nista substrata znanih encimov CYP.

Izločanje

Masna bilanca dC in dT po peroralni uporabi doksecitina in doksribtimina ni bila določena. Presnova v jetrih in zunaj jeter velja za najpomembnejši način izločanja dC in dT pri plazemskih koncentracijah, ki so relevantne za predlagani razpon odmerkov doksecitina in doksribtimina.

Izločanje neokrnjenega dC in dT v urinu je bilo pri zdravih prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku doksecitina in doksribtimina izjemno redko (< 1 % odmerka). Vendar pa bi, ob upoštevanju predvidene nizke peroralne biološke uporabnosti, lahko bilo izločanje skozi ledvice bolj izrazito. Izločanje nespremenjenega dC in dT skozi ledvice je v predlaganem razponu odmerkov verjetno manj pomemben način izločanja.

Posebne skupine bolnikov

Glede na farmakokinetično analizo populacije starost (razpon: 0,8 do 81 let), spol in rasa niso bile pomembne sospremenljivke variabilnosti farmakokinetike doksecitina in doksribtimina; starost je bila pomembna sospremenljivka ocenjene izhodiščne koncentracije dT v plazmi. Glede na starost, spol ali raso se ne priporočajo nikakršne prilagoditve odmerkov.

Okvara ledvic

V namenski klinični študiji je bila okvara ledvic povezana z znatnim povečanjem sistemskih izpostavljenosti (C_{max}, AUC_{0-t}) dC in dT po enkratnem peroralnem odmerku 266,6 mg/kg doksecitina in doksribtimina (133,3 mg/kg doksecitina in 133,3 mg/kg doksribtimina) pri odraslih prostovoljcih brez TK2d z zmerno (eGFR med ≥ 30 in ≤ 59 ml/min/1,73 m²) ali hudo (eGFR ≥ 15 in ≤ 29 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi prostovoljci z normalnim delovanjem ledvic. Za sistemske izpostavljenosti dC in dT je bila značilna visoka interindividualna variabilnost. Vrednost AUC_{0-t} za plazemski dC, prilagojena glede na izhodiščno vrednost (geometrijska sredina), je bila za 122 % (56,4 v primerjavi s 25,4 ng*hr/ml) in 66 % (52,8 v primerjavi z 31,8 ng*hr/ml) višja pri udeležencih z zmerno ali hudo okvaro ledvic v primerjavi z ujemajočimi se kontrolnimi skupinami zdravih udeležencev študije. Vrednost AUC_{0-t} za plazemski dT, prilagojena glede na izhodiščno vrednost (geometrijska sredina), je bila za 447 % (23,7 v primerjavi s 4,34 ng*hr/ml) in 148 % (31,5 v primerjavi z 12,7 ng*hr/ml) višja pri udeležencih z zmerno ali hudo okvaro ledvic v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi udeleženci. Izločanje neokrnjenega dC in dT v urinu je nizko (< 1 % odmerka) pri vseh skupinah. Vendar se pričakuje, da bo absolutna peroralna biološka uporabnost nizka, zaradi tega je mogoče, da podatki o izločanju z urinom sami po sebi podcenjujejo vpliv ledvične funkcije.

Okvara jeter

Za ocenjevanje farmakokinetike doksecitina in doksribtimina pri okvari jeter ni bila opravljena nobena posebna študija.

Pediatrična populacija

Pediatrični udeleženci kliničnega programa s TK2d so prejeli doksecitin in doksribtimin po istem režimu odmerjanja (na podlagi njihove telesne mase) kot odrasli. Sistematične razlike med izpostavljenostjo dC in dT med pediatričnimi in odraslimi udeleženci ob upoštevanju interindividualne

variabilnosti in omejenega števila udeležencev niso bile očitne. Vpliv procesov zorenja v presnovnih poteh ni mogoče izključiti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na razmnoževanje in razvoj ter toksičnosti za mladiče ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri potomstvu kuncev je bila opažena večja pogostost pojavljanja razširjene aorte, ozkega pljučnega debla, deformiranih sterneber, nepopolno okostenelih sterneber in nepopolno okostenelih vratnih centrov. Vendar pa so bile te deformacije in skeletne variacije opažene pri izpostavljenostih, ki so bile bistveno višje od največje izpostavljenosti pri človeku, in so se pojavile le pri plodovih, ki so jih skotile samice z učinki, toksičnimi za mater. Nadalje pri podganah niso bili ugotovljeni nikakršni embriofetalni toksični učinki. Zato ti učinki štejejo kot učinki z majhnim pomenom za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, tekočinami, praški ali hrano.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po rekonstituciji

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Lahko shranjujete v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Če peroralne raztopine ne porabite v 16 urah, jo zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminirana vrečica iz folije, izdelana iz PET/aluminija/polietilena nizke gostote.

Velikost pakiranja: 30 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava

- Peroralno raztopino doksecitina in doksribtimina pripravite pri sobni temperaturi.
- Uporabite platenko za mešanje in merilni lonček („sistem za odmerjanje“) iz kompleta pripomočkov za aplikacijo.

- Raztopite predpisano število vrečic s praškom v vodi sobne temperature.
 - Vsaka vrečica vsebuje 2 g doksecitina in 2 g doksribtimina.
 - Uporabite 40 ml vode na vrečico.
- Vsako jutro pripravite enodnevno zalogo peroralne raztopine. Če skupni dnevni volumen presega 640 ml za bolnike, ki tehtajo > 85,0 kg, pripravite raztopino za vsak posamezni odmerek posebej.
 - V plastenko za mešanje najprej vlijte predpisano količino vode. Nato dodajte prašek iz vrečic.
 - Zaprite plastenko za mešanje z merilnim lončkom in jo vsaj 20-krat obrnite na glavo in nazaj, da zmešate raztopino.
- Pripravljeno peroralno raztopino zaužijte v roku 16 ur.
- Pred vsako aplikacijo vsaj 3-krat počasi obrnite plastenko za mešanje na glavo in nazaj.
- Po zaužitju tretjega dnevnega odmerka zavrzite morebitno preostalo raztopino.

Cevke za hranjenje

Rekonstituirana peroralna raztopina zdravila KYGEVVI je združljiva s cevkami za hranjenje, ki so na voljo najpogosteje (poliuretan, polivinilklorid, silikon), od velikosti 4 French dalje, z najdaljšo dolžino 125 cm. Za izpiranje cevke zadostuje en sam korak izpiranja z volumnom vode, ki je enak volumnu za pripravo cevke. Za dajanje zdravila upoštevajte navodila cevke za hranjenje.

Rekonstituirana raztopina je opalescentna in brezbarvna, na dnu ali na vrhu pa je lahko nekaj ostankov praška.

Glejte Navodila za uporabo zdravila, ki so navedena na koncu navodila za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/2013/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DD/MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Posodobljen RMP je treba predložiti do {skrajni rok, ki ga določi CHMP}.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): TK0109: za opis varnosti in kliničnih izidov zdravljenja z doksecitinom in doksribtiminom pri bolnikih s pomanjkanjem timidin kinaze 2 (TK2d), pri čemer se simptomi pojavijo pri starosti 12 let ali prej.	Letno (z letno ponovno oceno)
Da bi zagotovili ustrezno spremljanje varnosti in učinkovitosti zdravila Kygevvii pri zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem timidin kinaze 2 (TK2d), mora imetnik dovoljenja za promet vsako leto posredovati posodobljene informacije o vseh novih spoznanjih glede varnosti in učinkovitosti zdravila Kygevvii.	Letno (z letno ponovno oceno)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

KYGEVVI 2 g/2 g prašek za peroralno raztopino
doksecitin/doksribtimin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 2 g doksecitina in 2 g doksribtimina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za peroralno raztopino
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) U PORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo po rekonstituciji.

Potisnite navznoter in dvignite, da se odpre.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Rekonstituirana peroralna raztopina: porabite v roku 16 ur.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Rekonstituirana peroralna raztopina: shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Lahko shranjujete v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/2013/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

kygevv 2 g/2 g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

KYGEVVI 2 g/2 g prašek za peroralno raztopino
doksecitin/doksribtimin
peroralna uporaba

2. NAČIN UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

KYGEVVI 2 g/2 g prašek za peroralno raztopino doksecitin/doksribtimin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo KYGEVVI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo KYGEVVI
3. Kako jemati zdravilo KYGEVVI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KYGEVVI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo KYGEVVI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo KYGEVVI vsebuje učinkovini doksecitin in doksribtimin. Zdravilo KYGEVVI je znano kot nukleozidna terapija.

Zdravilo KYGEVVI se uporablja pri otrocih in odraslih, pri katerih se simptomi bolezni pojavijo pri starosti 12 let ali prej, za zdravljenje pomanjkanja timidin kinaze 2 (TK2d), redke oblike podedovanega sindroma izčrpanja in brisanja mitohondrijske DNK.

Mitohondriji so deli celic, ki proizvajajo celično energijo, vsebujejo pa tudi lastni genski material, ki se imenuje mitohondrijska DNK. TK2d je posledica mutacij (sprememb) v genu, imenovanem TK2, ki vsebuje navodila za tvorbo proteina, znanega kot timidin kinaza 2. Ta protein pomaga mitohondrijem pri pravilnem delovanju. Mutacije v genu TK2 povzročijo nastanek okvarjenega proteina. Posledično mitohondriji ne morejo ustvariti dovolj kopij lastne DNK, kar vodi v postopno izgubo energije pri bolnikih s TK2d. TK2d večinoma prizadene mišice in povzroči šibkost, še posebej v mišicah, ki se uporabljajo med gibanjem, dihanjem in požiranjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo KYGEVVI

Ne jemljite zdravila KYGEVVI

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila KYGEVVI se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate ali ste imeli težave z jetri, ker lahko med zdravljenjem z zdravilom KYGEVVI pride do povišanih vrednosti jetrnih testov. Zdravnik bo preveril delovanje jeter pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom KYGEVVI.
- imate drisko, saj bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek.

Druga zdravila in zdravilo KYGEVVI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika, farmacevta in medicinsko sestro zlasti obvestite, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki uničujejo celice, npr. rakave celice, ter protivirusna zdravila (npr. cedazuridin, cisplatin, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavarin, fludarabin)

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Učinki zdravila KYGEVVI med nosečnostjo niso znani, zato ne jemljite tega zdravila, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, razen če vam ga je zdravnik izrecno priporočil.

Če nameravate dojeti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To je potrebno, ker ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko, čeprav se ne pričakuje nobenega učinka na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev ali pa nanjo skoraj ne vpliva.

3. Kako jemati zdravilo KYGEVVI

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem mitohondrijskih motenj.

Odmerjanje zdravila KYGEVVI

- Odmerek zdravila KYGEVVI je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik vam bo povedal, koliko vrečic in vode morate uporabiti za pripravo dnevne zaloge.
- Priporočeni dnevni začetni odmerek je 130 mg doksecitina in 130 mg doksribtimina na kg telesne mase na dan.
- Zdravnik bo morda prilagodil odmerek glede na to, kako dobro prenašate zdravilo.
- Zdravnik bo morda spremenil število vrečic, da se doseže priporočeni odmerek glede na spremembe vaše telesne mase.
- To zdravilo vedno jemljite skupaj s hrano.

Priprava zdravila KYGEVVI

- Uporabite priporočeni sistem za odmerjanje (plastenko za mešanje in merilni lonček) za pripravo rekonstituirane peroralne raztopine.
- Zdravilo KYGEVVI lahko pripravljate le z vodo sobne temperature (med 15 °C in 25 °C).
- Zdravila KYGEVVI ne mešajte z drugimi zdravili, tekočinami, praški ali hrano.
- Pozorno preberite in skrbno upoštevajte priložena **Navodila za uporabo zdravila** glede tega, kako pripraviti in jemati zdravilo KYGEVVI .

Jemanje zdravila KYGEVVI

- Skozi usta (peroralno) 3-krat na dan v enakomerno razdeljenih odmerkih, približno 6 ur ± 2 uri narazen, skupaj s hrano.
- Zdravilo KYGEVVI morate jemati s hrano.

- Če pozabite vzeti odmerek ali če niste prepričani, da ste vzeli ves odmerek zdravila, ne vzemite dodatnega odmerka. Počakajte do naslednjega načrtovanega odmerka.
- Po potrebi lahko to zdravilo dajete prek cevke za hranjenje istočasno s hranjenjem ali po njem (glejte poglavje „Uporaba cevke za hranjenje“).

Uporaba cevke za hranjenje

- Peroralna raztopina KYGEVVI je združljiva z najpogosteje dostopnimi cevkami za hranjenje (poliuretan, polivinil klorid, silikon) od velikosti 4 French naprej, z največjo dolžino 125 cm.
- Pazite, da boste zdravilo KYGEVVI dajali istočasno s hranjenjem ali po njem.
- Če dajete ali jemljete zdravilo KYGEVVI preko cevke za hranjenje, upoštevajte navodila proizvajalca. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila KYGEVVI, kot bi smeli

Če sumite, da ste pomotoma vzeli večji odmerek zdravila KYGEVVI od predpisanega, se za nasvet čim prej obrnite na zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo KYGEVVI

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če morate naslednji načrtovani odmerek vzeti čez 2 uri ali manj, odmerek preskočite in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če ste pozabili vzeti odmerek, ne vzemite dvojnega ali dodatnega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo KYGEVVI

Če prekinete ali prenehate zdravljenje s tem zdravilom, se bodo simptomi morda vrnili. Preden prenehate jemati zdravilo KYGEVVI, se posvetujte z zdravnikom, ki se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in tveganjih. Zdravnik vas bo morda želel tudi natančno spremljati.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska,
- bruhanje,
- bolečine v trebuhu

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila KYGEVVI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečici in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirana raztopina

Raztopino po rekonstituiranju uporabite v roku 16 ur.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Lahko shranjujete v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo KYGEVVI

- Učinkovini sta doksecitin in doksribtimin. Ena vrečica vsebuje 2 g doksecitina in 2 g doksribtimina.
- Drugi sestavini zdravila sta brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551) in magnezijev stearat (E470b).

Izgled zdravila KYGEVVI in vsebina pakiranja

Zdravilo KYGEVVI je prašek bele do umazano bele barve za peroralno raztopino, pakiran v vrečici. Vsaka škatla vsebuje 30 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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 SIATel: + 371 67 370 250

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodila za uporabo zdravila

Kazalo vsebine

- **Navodila za uporabo zdravila**
 - Pomembne informacije
- **Preden začnete**
 - Pripomočki, ki jih potrebujete za pripravo in jemanje ali dajanje zdravila KYGEVVI
- **Pomembne informacije**
 - Kaj morate vedeti, preden boste pripravili in vzeli ali dali zdravilo KYGEVVI
- **Priprava enodnevnih zaloga zdravila KYGEVVI**
 - Pripravite pripomočke
 - Izmerite količino vode in dodajte prašek iz vrečic
 - Premešajte in pregledajte zdravilo
- **Metode odmerjanja**
 - Kako izmeriti posamezni odmerek
- **Posamezni odmerki, enaki ali večji od 50 ml**
 - Izmerite in vzemite ali dajte posamezni odmerek
- **Posamezni odmerki, manjši od 50 ml**
 - Izmerite in vzemite ali dajte posamezni odmerek
- **Med posameznimi odmerki**
 - Počistite po prvem in drugem posameznem odmerku
- **Čiščenje ob koncu dneva**
 - Izlijte in počistite po tretjem posameznem odmerku
- **Vzdrževanje merilnega lončka**
 - Zamenjajte tesnilo, če manjka ali je poškodovano
- **Kontaktne podatke**
 - Obrnite se na zdravstveno osebje ali farmacevta

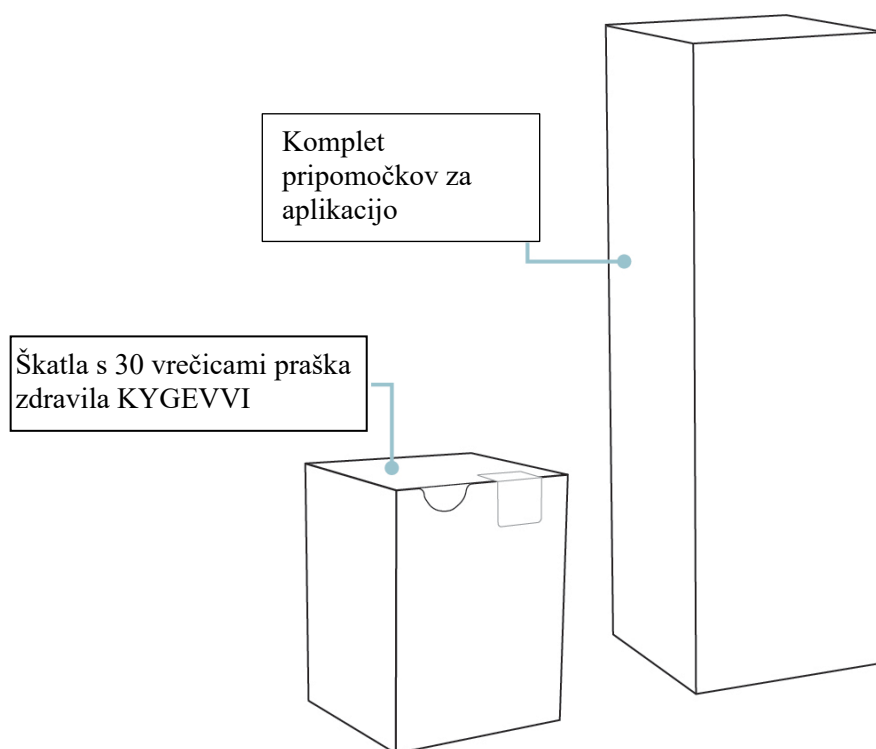
Navodila za uporabo zdravila

Pomembne informacije

Ta navodila za uporabo vsebujejo informacije o tem, kako pripraviti in vzeti ali "dati" enodnevno zalogo zdravila KYGEVVI.

Preden vzamete ali date zdravilo KYGEVVI in vsakič, ko ponovno prejmete zalogo zdravila, preberite ta navodila za uporabo zdravila. Morda vsebujejo nove informacije. Informacije ne nadomeščajo pogovora z zdravstvenim osebjem o vaši bolezni ali zdravljenju.

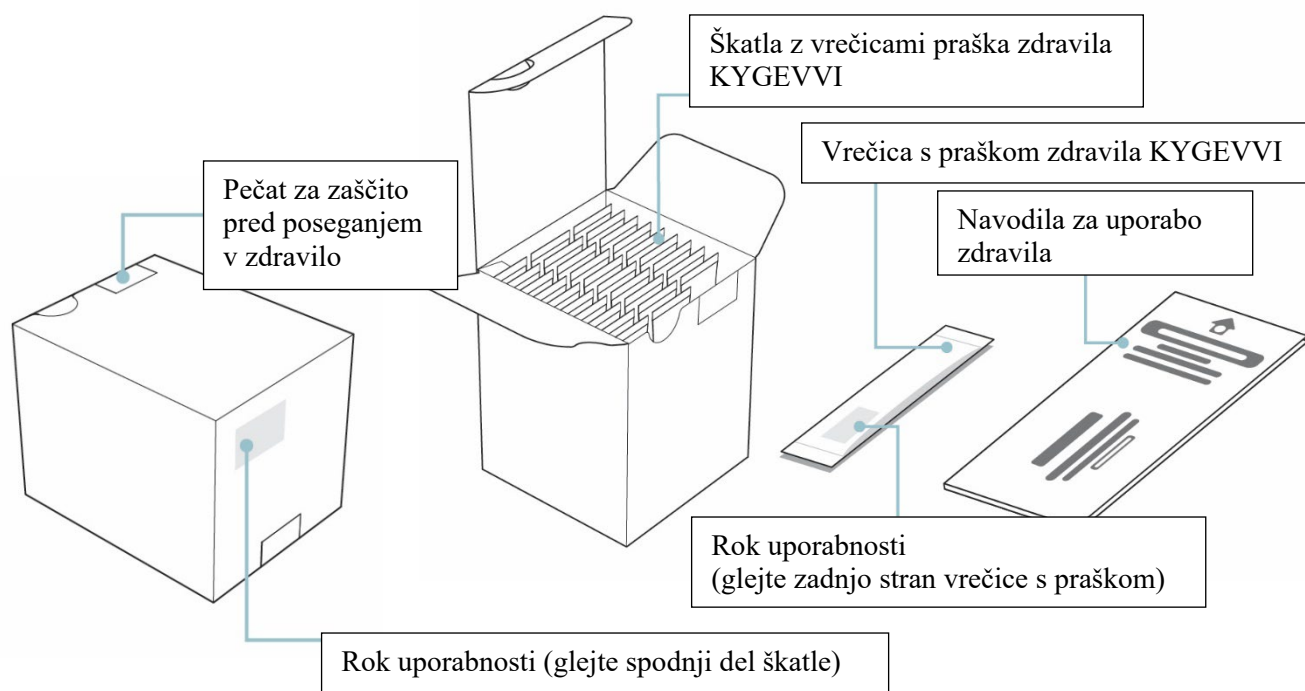
Ko vam prvič predpišejo zdravilo KYGEVVI, boste prejeli škatlo/-e s 30 vrečicami s praškom zdravila KYGEVVI ter komplet pripomočkov za aplikacijo (glejte **sliko A**).



Slika A

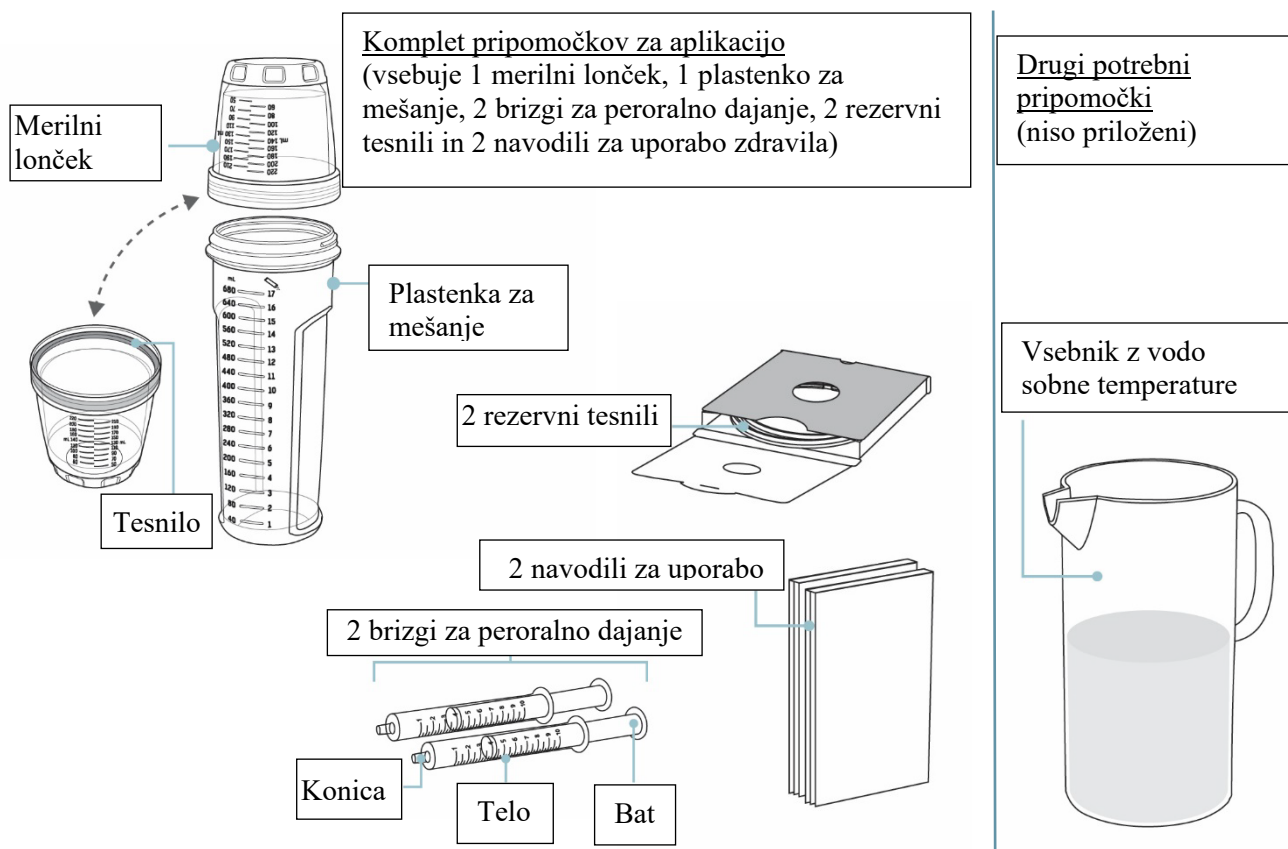
Preden začnete

Pripomočki, ki jih potrebujete za pripravo in jemanje ali dajanje zdravila KYGEVVI
Škatla s 30 vrečicami praška zdravila KYGEVVI



Preden začnete

Pripomočki, ki jih potrebujete za pripravo in jemanje ali dajanje zdravila KYGEVVI

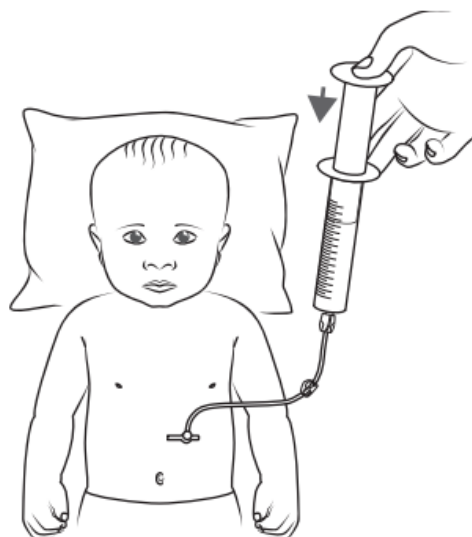


Pomembne informacije

Kaj morate vedeti, preden boste pripravili in vzeli ali dali zdravilo KYGEVVI

- Pripravili boste **enodnevno zalogo** peroralne raztopine zdravila KYGEVVI, ki jo je treba vzeti v **3 enakih odmerkih** čez cel dan (približno **6 ur** narazen).
- Če vi ali bolnik, za katerega skrbite, tehta/-te več kot 85,0 kg, vam bo zdravnik morda povedal, da morate 3 dnevne odmerke pripraviti ločeno. V tem primeru je pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o podrobnostih priprave.
- Zdravilo KYGEVVI smejo pripravljati in dajati le odrasli.
- Uporabite le merilni lonček, plastenko za mešanje in brizge za peroralno dajanje, priložene v kompletu pripomočkov za aplikacijo.
- Vsak komplet pripomočkov za aplikacijo vsebuje dve brizgi za peroralno dajanje. Drugo brizgo za peroralno dajanje shranite kot rezervno brizgo.
- Pred prvo uporabo izperite in posušite plastenko za mešanje in merilni lonček. Merilnega lončka, plastenke za mešanje ali brizge za peroralno dajanje **ne** uporabljajte, če se zdijo umazane ali poškodovane.
- Vsak komplet pripomočkov za aplikacijo lahko uporabljate 6 mesecev. Ko potrebujete nov komplet, se obrnite na zdravstveno osebje.
- Če so plastenka za mešanje, merilni lonček ali brizga za peroralno uporabo poškodovane, če manjkajo oznake ali če oznake niso več čitljive, se za nadomestne pripomočke obrnite na zdravstveno osebje ali farmacevta.
- Vrečic s praškom **ne** uporabljajte, če je pečat za zaščito pred poseganjem v zdravilo prelomljen.
- Prašek zdravila KYGEVVI zmešajte le z vodo sobne temperature. Praška zdravila KYGEVVI **ne** mešajte z mrzlo ali vročo vodo, mlekom v prahu ali drugimi tekočinami ali hrano. Ko boste vzeli vse 3 posamezne odmerke, vam bo morda ostalo še nekaj peroralne raztopine zdravila KYGEVVI. Zavrzite morebitno preostalo peroralno raztopino zdravila KYGEVVI na koncu vsakega dneva.
- Če se pred uporabo iz vrečice strese nekaj praška, vrečice **ne** uporabite. Zavrzite jo in uporabite novo vrečico s praškom zdravila KYGEVVI.

Peroralna raztopina zdravila KYGEVVI je združljiva z večino cevk za hranjenje. Za pripravo enodnevnega zaloga zdravila KYGEVVI upoštevajte korake, navedene v tej knjižici z navodili, nato pa za dajanje zdravila KYGEVVI s cevko za hranjenje upoštevajte navodila cevke za hranjenje.



Priprava enodnevne zaloge zdravila KYGEVVI

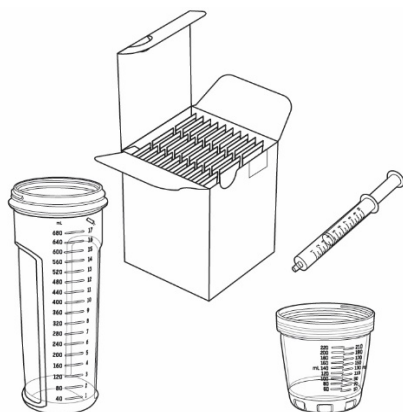
Pripravite pripomočke

1. korak

- a) Dobro si umijte roke z milom in vodo.
- b) Postavite plastenko za mešanje, merilni lonček in brizgo za peroralno dajanje (če jo potrebujete za merjenje posameznega odmerka) na čisto, dobro osvetljeno delovno površino. Če je merilni lonček pritrjen na plastenko za mešanje, ga odvijte s plastenke za mešanje in jo položite na površino (glejte **sliko B**).
- c) Če škatlo z zdravilom KYGEVVI odpirate prvič, prelomite pečat za zaščito pred poseganjem v zdravilo.
- d) Iz škatle vzemite predpisano število vrečic s praškom zdravila KYGEVVI, ki jih potrebujete za enodnevno zalogo zdravila KYGEVVI. Enodnevno zalogo zdravila KYGEVVI boste razdelili na 3 posamezne odmerke.
- e) Vrečic s praškom zdravila KYGEVVI **ne** odpirajte do 2. koraka.

Opomba: Na sprednji strani plastenke za mešanje so oznake v korakih po 40 ml. Vsak korak ustreza eni vrečici zdravila.

Na sprednji in zadnji strani merilnega lončka so oznake v korakih po 10 ml, zamaknjene tako, da omogočajo korake po 5 ml.



Slika B

Priprava enodnevnega zaloga zdravila KYGEVVI

Izmerite količino vode in dodajte prašek iz vrečic

2. korak

- a) Na ravni površini zlijte predpisano količino vode sobne temperature v plastenko za mešanje (glejte **sliko C**).
 - Ne zlivajte vode v merilni lonček.
 - **Pomembno:** Ne dodajajte praška iz vrečic v plastenko za mešanje pred tem korakom.
- b) Preverite, ali je plastenka za mešanje napolnjena z vodo do oznake, ki ustreza količini, ki jo je predpisalo zdravstveno osebje. Oznaka se mora ujemati tudi s številom vrečic, ki jih potrebujete za enodnevno zalogo (glejte **sliko C**).
- c) Preverite, ali ste prešteli ustrezno število vrečic s praškom zdravila KYGEVVI za enodnevno zalogo, kot je navedeno na receptu.
- d) Z vrečico s praškom potrkajte po trdi površini, da se bo prašek usedel na dno vrečice, stran od črtkane črte (glejte **sliko D**).
- e) Previdno prepognite in pretrgajte ali odrežite vrečico po črtkani črti (glejte **sliko E**). Če se iz vrečke usuje kaj praška, je **ne** uporabite. Zavrzite vrečico s praškom in uporabite novo vrečico.
- f) Izpraznite vsebino celotne vrečice v plastenko za mešanje, ki vsebuje vodo. Pazite, da vam vrečica s praškom ne pade v plastenko za mešanje (glejte **sliko F**).
- g) Naenkrat v plastenko za mešanje stresite le 1 vrečico praška. Ponovite **korake od 2d do 2f** za vsako vrečico s praškom, dokler ne boste stresli predpisanega števila vrečic s praškom za enodnevno zalogo.



Slika C

Slika D

Slika E

Slika F

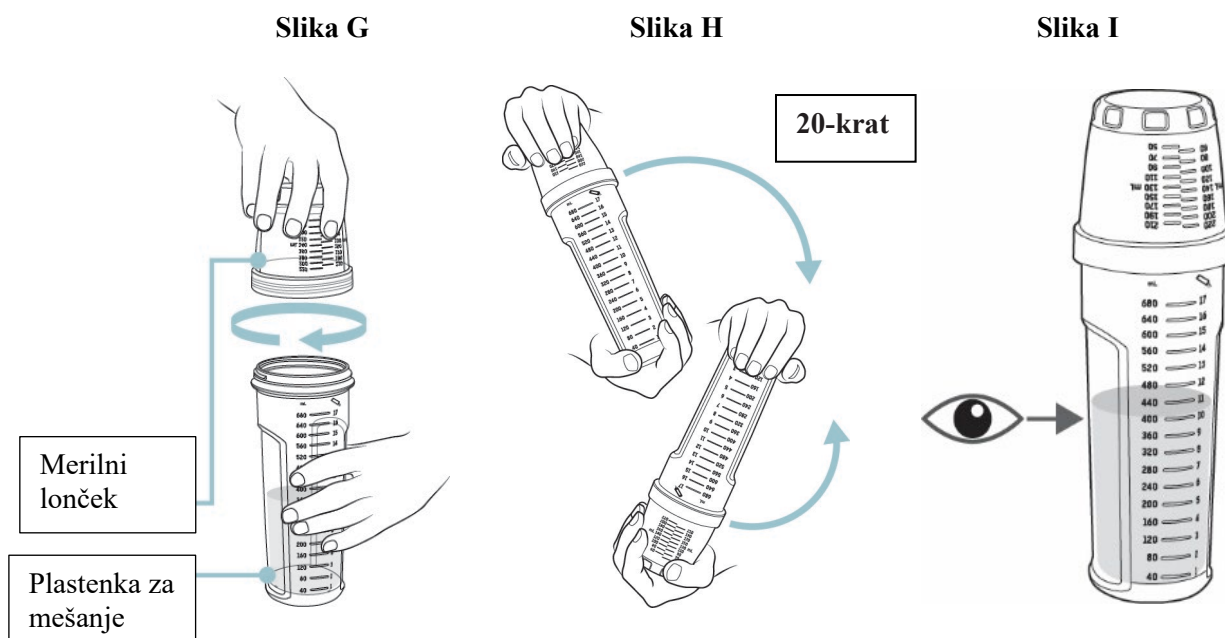
Priprava enodnevnne zaloge zdravila KYGEVVI

Premešajte in preglejte zdravilo

3. korak

- Trdno privijte merilni lonček na plastenko za mešanje (glejte **sliko G**).
- Z eno roko primite plastenko za mešanje, z drugo pa merilni lonček. Počasi obrnite plastenko na glavo in nazaj. **Ponovite vsaj 20-krat** (glejte **sliko H**).
- Preverite raztopino. Če vidite grudice, še naprej obračajte plastenko, dokler grudice ne izginejo (glejte **sliko I**).
- Raztopina bo motna, na dnu ali na vrhu pa bo ostalo nekaj praška v obliki usedline. To je normalen pojav.



Zdaj ste pripravili enodnevno zalogo peroralne raztopine zdravila KYGEVVI za **3 posamezne odmerke** ali pa posamezni odmerek, če vam je zdravnik naročil, da morate posamezne odmerke pripravljati ločeno. Peroralno raztopino zdravila KYGEVVI vzemite skupaj s prigrizkom ali z obrokom.



Metode odmerjanja

Kako izmeriti posamezni odmerek

Peroralno raztopino zdravila KYGEVVI lahko vzamete ali date na 2 različna načina, kar je odvisno od posameznega odmerka. Pomagajte si s spodnjo preglednico in ugotovite, katere korake morate upoštevati:

Odmerki, enaki ali večji od 50 ml	Odmerki, manjši od 50 ml (merilni lonček se uporablja le za pripravo odmerka)
<p data-bbox="316 526 501 555">Primer 100 ml</p>  <p data-bbox="280 797 536 826">Upoštevajte 4. korak</p>	<p data-bbox="778 526 948 555">Primer 14 ml</p>  <p data-bbox="737 797 992 826">Upoštevajte 5. korak</p>

Posamezni odmerki, enaki ali večji od 50 ml

Izmerite in vzemite ali dajte posamezni odmerek

Za odmerjanje in jemanje ali dajanje posameznega odmerka boste morali uporabiti merilni lonček.

4. korak Posamezni odmerki, enaki ali večji od 50 ml

- a) Preverite, ali je merilni lonček trdno nameščena na plastenko za mešanje, in zmešajte že pripravljeno peroralno raztopino tako, da vsaj 3-krat počasi obrnete plastenko za mešanje na glavo in nazaj.
- b) Odvijte merilni lonček s plastenke za mešanje in jo postavite na ravno površino.
- c) Nalijte peroralno raztopino zdravila KYGEVVI iz plastenke za mešanje v merilni lonček do oznake na merilnem lončku za predpisan posamezni odmerek (glejte **sliko J**). **Opomba:** Vaš odmerek se morda razlikuje od tistega, ki je prikazan na sliki J.
- d) Popijte ali dajte vso peroralno raztopino iz merilnega lončka (glejte **sliko K**).
- e) Ko bo čas za **drugi ali tretji posamezni odmerek**, ponovite **korake od 4a do 4d** za vsak posamezni odmerek.
- f) Po **prvem ali drugem posameznem odmerku** glejte **6. korak** za navodila glede čiščenja pripomočkov in shranjevanja peroralne raztopine zdravila KYGEVVI. Po **tretjem posameznem odmerku** glejte **7. korak** za navodila glede čiščenja pripomočkov in odstranjevanja peroralne raztopine zdravila KYGEVVI.



Slika J



Slika K

Posamezni odmerki, manjši od 50 ml

Izmerite in vzemite ali dajte posamezni odmerek

5. korak – Posamezni odmerki, manjši od 50 ml

Za odmerjanje in jemanje ali dajanje posameznega odmerka boste morali uporabiti merilni lonček in brizgo za peroralno dajanje.

- Zmešajte že pripravljeno peroralno raztopino tako, da vsaj 3-krat počasi obrnete plastenko za mešanje na glavo in nazaj.
- Odvijte merilni lonček s plastenke za mešanje in jo postavite na ravno površino.
- V merilni lonček zlijte malce večjo količino peroralne raztopine, kot je potrebujete za predpisani posamezni odmerek (glejte **sliko L**).
- Potisnite bat brizge za peroralno dajanje do konca navzdol, da med merjenjem odmerka v brizgi za peroralno dajanje ne bo zraka (glejte **sliko M**).

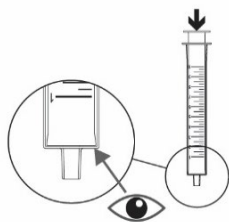
Če dajete peroralno raztopino majhnemu otroku, ga posedite in pridržite pri miru, da peroralna raztopina ne bi stekla po napačni poti ali da se otrok ne bi zadušil.

- Položite konico brizge za peroralno dajanje v merilni lonček s peroralno raztopino. Napolnite brizgo za peroralno dajanje tako, da potegnete bat nazaj, dokler ne doseže oznake na brizgi za peroralno dajanje, ki se ujema z vašim predpisanim posameznim odmerkom (glejte **sliko N**).

Korak 5e boste morali morda ponoviti, kar je odvisno od vašega posameznega odmerka.



Slika L

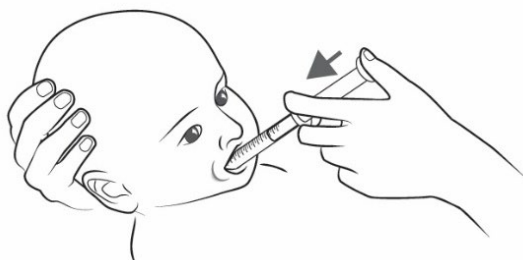


Slika M



Slika N

- f) Dajte konico brizge za peroralno dajanje v usta in usmerite konico proti notranjosti enega od lic (glejte **sliko O**).
- g) Počasi potiskajte bat do konca navzdol, dokler brizga za peroralno dajanje ne bo prazna (glejte **sliko O**).



Slika O

- h) Če vaš predpisani odmerek presega 10 ml, ponovite **korake od 5d do 5g**, dokler ne boste vzeli ali dali celotnega posameznega odmerka.
- i) Zlijte morebitno preostalo peroralno raztopino iz merilnega lončka v plastenko za mešanje.
- j) Ko bo čas za **drugi ali tretji posamezni odmerek**, ponovite **korake od 5a do 5i** za vsak posamezni odmerek.
- k) Po **prvem ali drugem posameznem odmerku** glejte **6. korak** za navodila glede čiščenja pripomočkov in shranjevanje zdravila KYGEVVI. Po **tretjem posameznem odmerku** glejte **7. korak** za navodila glede čiščenja pripomočkov in odstranjevanja zdravila KYGEVVI.

Med posameznimi odmerki Počistite po prvem in drugem posameznem odmerku

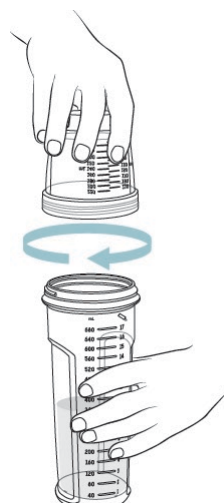
6. korak

Ko zaključite s prvim ali drugim posameznim odmerkom:

- Izperite merilni lonček z mrzlo vodo po vsaki uporabi (glejte **sliko P**).
- Osušite merilni lonček s čisto, suho krpo.
- Ko bo merilni lonček suh, jo tesno privijte na plastenko za mešanje (glejte **sliko Q**) in shranite pri sobni temperaturi ali v hladilniku, dokler ne bo čas za naslednji posamezni odmerek.
 - Če ste uporabili brizgo za peroralno dajanje, jo očistite z mrzlo vodo:
 - izperite brizgo za peroralno dajanje z mrzlo vodo tako, da napolnite brizgo za peroralno dajanje z vodo in nato potisnete vodo ven iz brizge (glejte **sliko R**). Nato odstranite bat iz telesa brizge ter izperite bat in telo (glejte **sliko R**) pod tekočo vodo iz pipe, da bosta čista.
 - Počakajte, da se telo in bat brizge za peroralno dajanje posušita na zraku. Ko bosta telo in bat brizge za peroralno dajanje suha, namestite bat nazaj v telo.
 - Merilnega lončka ali brizge za peroralno dajanje **ne** perite v pomivalnem stroju.



Slika P



Slika Q



Slika R

Čiščenje ob koncu dneva

Izlijte in počistite po tretjem posameznem odmerku

7. korak

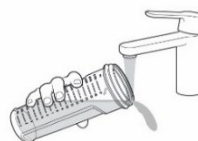
Ko boste vzeli ali dali tretji posamezni odmerek, zlijte morebitno preostalo peroralno raztopino zdravila KYGEVVI v umivalnik.

Ne shranjujte peroralne raztopine zdravila KYGEVVI za naslednji dan.

- Odstranite tesnilo merilnega lončka in ga dobro očistite (glejte **sliko S**).
- Ročno pomijte plastenko za mešanje, merilni lonček in tesnilo z milom in toplo vodo. S ščetko odstranite morebitne ostanke iz plastenke za mešanje in merilnega lončka (glejte **sliko T**).
- Osušite plastenko za mešanje, merilni lonček in tesnilo s čisto krpo. Namestite suho tesnilo nazaj na merilni lonček tako, da bo **tanjša stran tesnila** obrnjena proti utoru.
- Če ste uporabili brizgo za peroralno dajanje, jo očistite z mrzlo vodo:
 - izperite brizgo za peroralno dajanje z mrzlo vodo tako, da napolnite brizgo za peroralno dajanje z vodo in nato potisnete vodo ven iz brizge (glejte **sliko U**). Nato odstranite bat iz telesa brizge ter izperite bat in telo brizge pod tekočo vodo iz pipe, da bosta čista (glejte **sliko U**).
 - Počakajte, da se telo in bat brizge za peroralno dajanje posušita na zraku. Ko bosta telo in bat brizge za peroralno dajanje suha, namestite bat nazaj v telo.
- Plastenke za mešanje, merilnega lončka, tesnila ali brizge za peroralno dajanje **ne** perite v pomivalnem stroju.
- Shranjujte vse pripomočke na čistem, suhem mestu zunaj dosega otrok, da jih boste lahko uporabili naslednji dan.



Slika S



Slika T



Slika U



Vzdrževanje merilnega lončka

Zamenjajte tesnilo, če manjka ali je poškodovano

Menjava tesnila merilnega lončka

Če izgubite tesnilo merilnega lončka ali opazite puščanje, ko sta plastenka za mešanje in merilni lonček tesno zaprti, zamenjajte tesnilo z enim od dveh rezervnih tesnil iz kompleta pripomočkov za aplikacijo. Za zamenjavo tesnila upoštevajte naslednje korake:

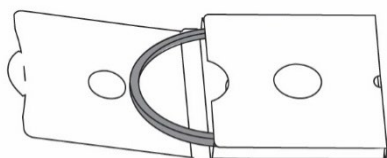
- Odstranite tesnilo merilnega lončka (glejte **sliko V**). Če ste tesnilo izgubili, preskočite ta korak.
- Izperite utor merilnega lončka s toplo vodo (glejte **sliko W**).
- Vzemite novo tesnilo iz škatle z rezervnimi tesnili (glejte **sliko X**).
- Vstavite tesnilo v utor merilnega lončka tako, da bo **tanjša stran tesnila** obrnjena proti utoru (glejte **sliko Y**).



Slika V



Slika W



Slika X



Slika Y

Če imate kakršno koli vprašanje v zvezi s temi navodili za uporabo, se obrnite na zdravstveno osebje ali farmacevta.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET V IZJEMNIH
OKOLIŠČINAH, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.