SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KYGEVVI 2 g/2 g prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 2 g doxecitinu a 2 g doxribtiminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok.
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KYGEVVI je indikován k léčbě pediatrických a dospělých pacientů s geneticky potvrzeným deficitem thymidinkinázy 2 (*thymidine kinase 2 deficiency*, TK2d), s nástupem příznaků ve věku 12 let nebo dříve.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek KYGEVVI je určen k použití podle pokynů a pod dohledem specializovaných zdravotnických pracovníků, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s mitochondriálními onemocněními.

Dávkování

Dávkování přípravku KYGEVVI je založeno na tělesné hmotnosti pacienta; opětovné posouzení tělesné hmotnosti má být provedeno předepisujícím lékařem.
Přípravek KYGEVVI se titruje a dávkuje na základě individuální snášenlivosti pacienta, až do maximální doporučené udržovací dávky 400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu.

Přípravek KYGEVVI má být podáván každý den ve 3 stejných dávkách s jídlem.

Tabulka 1: Doporučené dávkovací schéma přípravku KYGEVVI[1]:

Počáteční dávka	130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu
Den 14, střední dávka	260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu
Den 28, udržovací dávka	400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu

[1]U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje pomalejší titrace (alespoň 4 týdny mezi jednotlivými zvýšeními dávky).

Tabulky 2, 3, 4 a 5 uvádějí příslušný počet sáčků s práškem přípravku KYGEVVI a požadovaný objem ředění podle tělesné hmotnosti pro doporučené úrovně dávkování.

Opožděná nebo vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání dávky, má být užita co nejdříve. Jestliže však do další dávky zbývají méně než 2 hodiny, vynechaná dávka nemá být užita. Pacient má užít další dávku v obvyklém čase.
K nahrazení vynechané dávky se nemá užít dvojnásobná ani dodatečná dávka.

Pokud je dávka vyzvracena nebo pokud si pacient není jistý, zda užil veškerý přípravek, nemá být užita jiná dávka. Je třeba vyčkat do další naplánované dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
Specifická farmakokinetická hodnocení u starších pacientů nebyla provedena. Na základě omezených údajů u pacientů ve věku od 65 let se u starších pacientů nedoporučuje žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin
S použitím doxecitinu a doxribtiminu u pacientů s TK2d s poruchou funkce ledvin nejsou žádné zkušenosti. U pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 60 a ≤ 90 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou (eGFR ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m^2) nebo těžkou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin nelze uvést konkrétní doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2). Vzhledem k možnosti vysoké expozice u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) se doporučuje pomalejší titrace, a to s odstupem alespoň 4 týdnů mezi jednotlivými zvýšeními dávky, aby bylo možné posoudit snášenlivost dávky a snížit riziko možných bezpečnostních důsledků spojených s vysokou expozicí přípravku KYGEVVI.

Porucha funkce jater
Zkušenosti s použitím doxecitinu a doxribtiminu u pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (kritéria *National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečné údaje k doporučení úpravy dávky.

Způsob podání

Přípravek KYGEVVI je určen k perorálnímu podání.

Rekonstituovaný perorální roztok se užívá s jídlem 3krát denně ve stejně rozdělených dávkách s odstupem přibližně 6 hodin ± 2 hodiny.

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka 130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	**Příprava denní dávky perorálního roztoku**		**Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)**
	Počet sáčků pro rekonstituci[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

Tabulka 2: Doporučená počáteční dávka 130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci[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 pro rekonstituci prášku určeného k přípravě denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
[b]Číslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
[c]Objem jedné jednotlivé dávky, pokud se vynásobí třemi, se nemusí shodovat s uvedeným celkovým denním objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvýší.

Tabulka 3: Doporučená střední dávka (den 14) 260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci[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			26
16,0–17,4	3	120	29
17,5–18,9			30
19,0–20,9			35
21,0–24,9			40
25,0–27,9	4	160	45
28,0–31,9			50
32,0–34,9			55[c]
35,0–37,9	5	200	65
38,0–41,9			70[c]
42,0–47,9	6	240	75
48,0–54,9	7	280	90
55,0–61,9	8	320	100
62,0–72,9	9	360	115
73,0–84,9	10	400	135[c]

Tabulka 3: Doporučená střední dávka (den 14) 260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci[b]	Objem vody (ml)[a]	
85,0–92,9	11	440	155[c]
93,0–109,9	13	520	175[c]
110,0–120,0	15	600	200

[a]Objem vody pro rekonstituci prášku určeného k přípravě denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
[b]Číslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
[c]Objem jedné jednotlivé dávky, pokud se vynásobí třemi, se nemusí shodovat s uvedeným celkovým denním objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvýší.

Tabulka 4: Doporučená udržovací dávka (den 28) 400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu – příprava perorálního roztoku a dávkování na základě tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost (kg)	Příprava denní dávky perorálního roztoku		Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
	Počet sáčků pro rekonstituci[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 pro rekonstituci prášku určeného k přípravě denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
[b]Číslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu denní dávky rekonstituovaného perorálního roztoku.
[c]Objem jedné jednotlivé dávky, pokud se vynásobí třemi, se nemusí shodovat s uvedeným celkovým denním objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvýší.

POZNÁMKA: Zkušenosti u pacientů s tělesnou hmotností > 85 kg jsou velmi omezené. V případě pacienta s tělesnou hmotností > 85,0 kg překročí celkový denní objem 640 ml a **jednotlivá dávka** perorálního roztoku má být **připravována třikrát denně**, namísto přípravy roztoku jednou denně. Pokud objem jednotlivé dávky překročí 225 ml, má být rozdělen na dvě samostatné dávky, které se užijí ihned po sobě. K přesnému odměření a podání každé části takto rozdělené dávky je nutné použít dávkovací odměrku z dávkovací sady.

Tabulka 5: Doporučená udržovací dávka (den 28) přípravku KYGEVVI – příprava perorálního roztoku a dávkování pro pacienty s tělesnou hmotností > 85,0 kg

Tělesná hmotnost (kg)	Počet sáčků pro rekonstituci[b]	Objem vody (ml)[a]	Objem jednotlivé dávky (ml) (podávané 3krát denně)
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 pro rekonstituci prášku určeného k přípravě rekonstituovaného perorálního roztoku.*
[b]*Číslo udává počet sáčků potřebných pro přípravu rekonstituovaného perorálního roztoku.*
[c]*Objem jedné jednotlivé dávky se nemusí shodovat s uvedeným celkovým objemem vody; nejedná se o chybu. Konečný objem rekonstituovaného perorálního roztoku se po přidání prášku z předepsaného počtu sáčků do objemu vody zvýší.*

Pokud pacient není schopen polykat, předepsanou dávku přípravku KYGEVVI lze podat pomocí výživové sondy. Při podávání přípravku dodržujte pokyny k použití výživové sondy.

- Perorální roztok připravte pomocí doporučené dávkovací sady.
- Předepsaný počet sáčků s práškem rozpusťte ve vodě o pokojové teplotě.
  - Použijte 40 ml vody na jeden sáček.
  - Nemíchejte s jinými léčivými přípravky, tekutinami, prášky ani potravinami.
- Každé ráno si připravte denní dávku perorálního roztoku anebo u pacientů s tělesnou hmotností > 85,0 kg, u nichž celkový denní objem přesahuje 640 ml, připravujte roztok pro každou jednotlivou dávku zvlášť.
  - Nejprve nalijte předepsané množství vody do míchací láhve. Poté přidejte prášek ze sáčků.
  - Míchací láhev uzavřete dávkovací odměrkou a převraťte ji dnem vzhůru a zpět alespoň 20krát, aby se roztok promíchal.
  - Po podání uchovávejte míchací láhev při pokojové teplotě nebo v chladničce.
- Před každým podáním převraťte míchací láhev pomalu dnem vzhůru a zpět alespoň 3krát.

Zbytek roztoku po podání třetí dávky dne má být zlikvidován.
Podrobné pokyny pro rekonstituci a podání tohoto léčivého přípravku, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako klinická manifestace TK2d byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů a dysfunkce/selhání jater. V klinických studiích se u pacientů s TK2d po léčbě přípravkem KYGEVVI vyskytlo zvýšení alaninaminotransferázy [ALT] a/nebo aspartátaminotransferázy [AST]. Před zahájením léčby mají být zkontrolovány hladiny aminotransferáz a během léčby přípravkem KYGEVVI mají být pravidelně sledovány změny jaterních funkcí v souladu s běžnou péčí o pacienta.

Průjem je příznak související s TK2d a také známý nežádoucí účinek přípravku KYGEVVI (viz bod 4.8). Léčba průjmu může probíhat v souladu s běžnou péčí o pacienta, včetně podání léků proti průjmu. V závislosti na závažnosti průjmu má být dávka přípravku KYGEVVI buď snížena, nebo jeho podávání dočasně přerušeno, dokud se průjem nezlepší nebo nevrátí k původnímu stavu, a poté má být podávání postupně znovu zahájeno (viz bod 4.2) na tolerovanou úroveň dávky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo* u dospělých ani pediatrických pacientů. Některé cytotoxické a antivirové léčivé přípravky (např. cedazuridin, cisplatina, tipiracil, brivudin, stavudin, ribavirin, fludarabin) mohou interagovat s doxecitinem a doxribtiminem tím, že ovlivňují enzymy, které metabolizují doxecitin či doxribtimin, nebo nukleosidové transportéry. Tyto interakce nebyly

u pacientů s TK2d léčených doxecitinem a doxribtiminem pozorovány; jejich klinický význam není známý.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání doxecitinu a doxribtiminu těhotným ženám jsou omezené. Endogenní pyrimidinové nukleosidy jsou transportovány přes placentu placentárními nukleosidovými transportéry, aby pomohly pokrýt potřeby nukleosidů u plodu.
Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).
Podávání přípravku KYGEVVI při plánování těhotenství a v průběhu těhotenství lze zvážit, pokud klinický přínos převáží nad rizikem.

Kojení

Není známo, zda se doxecitin a doxribtimin vylučují do lidského mateřského mléka, ale endogenní pyrimidinové nukleosidy a nukleotidy se v mateřském mléce vyskytují přirozeně. Při terapeutických dávkách přípravku KYGEVVI se neočekávají žádné účinky na kojené novorozence. Přípravek KYGEVVI lze užívat během kojení.

Fertilita

Účinek doxecitinu a doxribtiminu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. Studie fertility na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Doxecitin a doxribtimin nemají žádný nebo mají zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na souhrnných údajích z klinických studií (MT-1621-101 a TK0102) u 50 pacientů, kteří byli vystaveni přípravku KYGEVVI s mediánem trvání 78,2 měsíce (min. 4; max. 157), s mediánem udržovací dávky 387,2 mg/kg/den doxecitinu a 387,2 mg/kg/den doxribtiminu (min. 170; max. 400).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly průjem (86 %), zvracení (28 %), bolest břicha (včetně bolesti horní polovin břicha) (26 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (*adverse reactions*, ADR) z klinických studií jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a preferovaného termínu a frekvence, s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). Nízká prevalence TK2d a malá velikost databáze bezpečnosti léčivého přípravku neumožňují detekci nežádoucích účinků, které jsou klasifikovány jako vzácné nebo velmi vzácné.

Tabulka 6: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Zvracení

Tabulka 6: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
		Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální poruchy
Gastrointestinální poruchy jako průjem, zvracení a bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha) jsou velmi často hlášenými nežádoucími účinky při léčbě doxecitinem a doxribtiminem. V souhrnné populaci pro analýzu bezpečnosti 37 z 50 účastníků (74 %) zaznamenalo průjem brzy po zahájení léčby (< 3 měsíce). Většina případů průjmu byla mírné až střední závažnosti a obecně sama odezněla nebo se zlepšila po dočasném snížení dávky. Ze 133 případů průjmu 12 % (16/133) vyžadovalo snížení dávky s mediánem trvání 80 dnů (Q1; Q3 = 33,0; 201,5). Žádný z 50 účastníků neukončil léčbu kvůli gastrointestinálním poruchám, včetně průjmu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky
případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o příznacích spojených s předávkováním.
Dávky 130 mg/kg/den doxecitinu a 130 mg/kg/den doxribtiminu titrované až na udržovací dávku 400 mg/kg/den doxecitinu a 400 mg/kg/den doxribtiminu se střední dávkou 260 mg/kg/den doxecitinu a 260 mg/kg/den doxribtiminu byly v klinických studiích podávány každý den ve 3 stejných dávkách bez toxicity limitující dávku.
V případě předávkování se doporučuje pečlivé sledování pacientů z hlediska jakýchkoli známek a příznaků nežádoucích účinků a okamžité zahájení vhodné symptomatické léčby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX29

Mechanismus účinku

Primárním mechanismem účinku doxecitinu a doxribtiminu je inkorporace nukleosidů deoxycytidinu (dC) a deoxythymidinu (dT) do mitochondriální deoxyribonukleové kyseliny (DNA) kosterního svalstva s cílem obnovit počet kopií mitochondriální DNA a zlepšit funkci kosterního svalstva u pacientů s TK2d. Doxecitin a doxribtimin pravděpodobně využívají reziduální aktivitu TK2 a také cytosolické fosforylační dráhy, jako jsou thymidinkináza 1 a deoxycytidin kináza, k navýšení mitochondriálních DNA prekurzorů deoxycytidintrifosfátu a deoxythymidintrifosfátu v mitochondriích.

Farmakodynamické účinky

Nebyly provedeny žádné formální farmakodynamické studie s doxecitinem a doxribtiminem. Účinky doxecitinu a doxribtiminu na srdeční elektrofyziologii nebyly stanoveny v rámci formální klinické studie, protože doxecitin a doxribtimin jsou chemicky identické s ubikvitními endogenními nukleosidy.

Klinická účinnost

K hodnocení účinnosti a bezpečnosti doxecitinu a doxribtiminu u pacientů s geneticky potvrzeným TK2d byly sloučeny údaje ze dvou klinických studií (MT-1621-101 a TK0102).

MT-1621-101 byla retrospektivní studie založená na přezkoumání záznamů (*retrospective chart review study*), která shromáždila údaje o 38 léčených pediatrických a dospělých účastnících studie s TK2d, kteří byli léčeni pyrimidinovými nukleosidy/nukleotidy. TK0102 je otevřená jednoramenná klinická studie u účastníků s TK2d, kteří byli dříve léčeni pyrimidinovými nukleosidy/nukleotidy. Do studie TK0102 bylo zařazeno celkem 47 účastníků studie, z nichž 35 pocházelo ze studie MT-1621-101. Po zařazení do studie TK0102 zahájili účastníci léčbu doxecitinem a doxribtiminem (nebo na ni přešli).

Společně tvoří studie MT-1621-101 a TK0102 soubor 39 účastníků s nástupem příznaků TK2d ve věku ≤ 12 let. Celkem 26 účastníků (67 %) bylo mužského pohlaví; medián věku nástupu příznaků TK2d byl 1,89 roku (Q1; Q3 = 1,2; 2,7) a medián trvání léčby byl 91,4 měsíce (Q1; Q3 = 80,2; 117,8; všichni léčeni > 5 let).

Před léčbou a po léčbě byly porovnány vývojové motorické milníky, ventilační podpora a podpora výživy.

Motorické milníky
Ztráta a opětovné dosažení vývojových motorických milníků před léčbou a po léčbě pro léčenou podskupinu populace studií MT-1621-101 + TK0102 s nástupem příznaků TK2d ve věku ≤ 12 let je shrnuta v tabulce 7.

Tabulka 7: Ztracené a znovu dosažené vývojové motorické milníky, věk nástupu příznaků TK2d ≤ 12 let, vyhodnotitelná populace studií MT-1621-101 + TK0102

	ZTRACENÉ		**ZNOVU DOSAŽENÉ**	
	Před zahájením léčby[(a)]	**Po zahájení léčby**[(b)]	**Před zahájením léčby**[(c)]	**Po zahájení léčby**[(d)]
≥1 motorický milník	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Vývojový motorický milník				
Držet hlavu vzpřímeně, bez pomoci	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Sedět vzpřímeně, bez pomoci	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stát, s pomocí	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 %)
Chodit, s pomocí	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 %)
Chůze po schodech, s pomocí	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 %)
Běhat	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

[(a)]*Pro souhrn před léčbou představuje jmenovatel počet účastníků, kteří poprvé dosáhli vývojového motorického milníku v období před zahájením léčby.*
[(b)]*Pro souhrn po léčbě představuje jmenovatel počet účastníků, kteří poprvé dosáhli vývojového motorického milníku před zahájením léčby a tento milník před zahájením léčby neztratili, nebo dosáhli vývojového motorického milníku po zahájení léčby.*
[(c)]*Jmenovatel představuje počet účastníků, kteří poprvé dosáhli vývojového motorického milníku a tento milník ztratili v období před zahájením léčby.*

Tabulka 7: Ztracené a znovu dosažené vývojové motorické milníky, věk nástupu příznaků TK2d ≤ 12 let, vyhodnotitelná populace studií MT-1621-101 + TK0102

	ZTRACENÉ		ZNOVU DOSAŽENÉ	
	Před zahájením léčby[(a)]	**Po zahájení léčby**[(b)]	**Před zahájením léčby**[(c)]	**Po zahájení léčby**[(d)]
≥1 motorický milník	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Vývojový motorický milník				

[(d)] *Jmenovatel představuje počet účastníků, kteří ztratili vývojový motorický milník před zahájením léčby a nedosáhli ho zpět před zahájením léčby, nebo ztratili vývojový motorický milník po zahájení léčby.*

Ventilační podpora a podpora výživy
V léčené populaci studií MT-1621-101 + TK0102 s nástupem příznaků TK2d ve věku ≤ 12 let, před zahájením léčby, 18 z 39 (46 %) účastníků zahájilo ventilační podporu a žádný účastník ventilační podporu neukončil. Po zahájení léčby zahájilo 5/21 (24 %) účastníků ventilační podporu, zatímco 5/23 (22 %) ji ukončilo.

Co se týče podpory výživy, před zahájením léčby mělo výživovou sondu zavedeno 12 z 39 (31 %) účastníků. Po zahájení léčby zahájili podporu výživy 4 z 28 (14 %) účastníků, přičemž 2 z těchto účastníků následně po zahájení léčby podporu výživy ukončili.

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností".
Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku.
Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti doxecitinu a doxribtiminu byly hodnoceny u zdravých dobrovolníků, u účastníků se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u pediatrických a dospělých pacientů s TK2d. Farmakokinetika doxecitinu a doxribtiminu byla charakterizována střední až vysokou intra- a interindividuální variabilitou.

Absorpce

Absolutní perorální biologická dostupnost doxecitinu a doxribtiminu u člověka není známa, ale předpokládá se, že je nízká (< 10 %). Po perorálním podání doxecitinu a doxribtiminu je dosaženo průměrných maximálních koncentrací (C_{max}) dC a dT přibližně do 1,5 hodiny (T_{max}) nalačno. Systémová expozice (hodnoty C_{max} a AUC_{0-t} upravené o původní hodnoty) po zvyšujících se jednotlivých perorálních dávkách doxecitinu a doxribtiminu (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg a 266,6 mg/kg) u zdravých dobrovolníků roste méně než proporcionálně k dávce pro dC (hodnoty geometrického průměru [%geoCV] AUC_{0-t} 13,49 [94,1]; 23,23 [66,7] a 30,79 [76,5] ng·h/ml) a více než proporcionálně k dávce pro dT (hodnoty geometrického průměru [%geoCV] AUC_{0-t} 12,56 [124,9]; 31,71 [126,6] a 91,15 [94,1] ng·h/ml).

Podání 266,6 mg/kg doxecitinu a doxribtiminu s jídlem s vysokým obsahem tuků a vysokým obsahem kalorií zvýšilo C_{max} a AUC_{0-t} upravené o původní hodnoty o 79 % a 137 % pro plazmatický dC a o 27 % a 74 % pro plazmatický dT ve srovnání se stavem nalačno, což potvrzuje významný vliv potravy. Jídlo s vysokým obsahem tuků a vysokým obsahem kalorií mělo tendenci prodlužovat T_{max} dC a dT na střední hodnoty 2,02 h pro dC a 4,00 h pro dT.

Přípravek KYGEVVI se má užívat s jídlem, aby byla zajištěna vyšší biologická dostupnost doxecitinu a doxribtiminu a aby se minimalizovala farmakokinetická variabilita způsobená nekonzistentním dávkováním ve stavech po jídle a nalačno.

Distribuce

Vazba doxecitinu a doxribtiminu na plazmatické bílkoviny je relativně slabá (vázáno méně než 10 %).

Biotransformace

Deoxycytidin je primárně degradován (katabolizován) cytidin deaminázou a dT thymidinfosforylázou na nukleobáze a 2-deoxy-α-D-ribosa1-fosfátovou skupinu. Meziprodukty katabolismu deoxycytidinu jsou deoxyuridin, uracil a dihydrouracil s konečnými produkty β-alaninem, amoniakem a CO_2. Thymin, pyrimidinová nukleobáze deoxythymidinu, je následně katabolizována na dihydrothymin, a nakonec na kyselinu γ-aminomáselnou a CO_2. Doxecitin a doxribtimin nejsou substráty známých enzymů CYP.

Eliminace

Hmotnostní bilance dC a dT po perorálním podání doxecitinu a doxribtiminu nebyla stanovena. Hepatální a extrahepatální metabolismus je považován za hlavní cestu clearance dC a dT při plazmatických koncentracích relevantních pro navrhovaný rozsah dávek doxecitinu a doxribtiminu.

Vylučování močí intaktního dC a dT je u zdravých dobrovolníků po jednorázovém perorálním podání doxecitinu a doxribtiminu extrémně nízké (< 1 % dávky). Vzhledem k předpokládané nízké perorální biologické dostupnosti by však renální eliminace mohla být výraznější. Renální eliminace nezměněných dC a dT je pravděpodobně minoritní cestou v navrhovaném rozsahu dávek.

Zvláštní skupiny pacientů

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly věk (rozsah: 0,8 až 81 let), pohlaví a rasa významnými kovariátami variability ve farmakokinetice doxecitinu a doxribtiminu; věk byl významnou kovariátou odhadovaných výchozích plazmatických koncentrací dT. Nejsou doporučeny žádné úpravy dávky pro věk, pohlaví nebo rasu.

Porucha funkce ledvin
V dedikované klinické studii byla porucha funkce ledvin spojena s podstatným zvýšením systémové expozice (C_{max}, AUC_{0-t}) dC a dT po jednorázovém perorálním podání 266,6 mg/kg doxecitinu a doxribtiminu (133,3 mg/kg doxecitinu a 133,3 mg/kg doxribtiminu) u dospělých dobrovolníků bez TK2d se středně těžkou (eGFR mezi ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m^2) nebo těžkou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin ve srovnání se spárovanými zdravými dobrovolníky s normální funkcí ledvin. Systémová expozice dC a dT byla charakterizována vysokou interindividuální variabilitou. Hodnota AUC_{0-t} plazmatického dC upravená o původní hodnoty (geometrický průměr) byla o 122 % vyšší (56,4 vs. 25,4 ng·h/ml) u účastníků se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 66 % vyšší (52,8 vs. 31,8 ng·h/ml) u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se spárovanými kontrolními skupinami zdravých účastníků studie. Hodnota AUC_{0-t} plazmatického dT upravená o původní hodnoty (geometrický průměr) byla o 447 % vyšší (23,7 vs. 4,34 ng·h/ml) u účastníků se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 148 % vyšší (31,5 vs. 12,7 ng·h/ml) u účastníků s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými spárovanými účastníky. Vylučování nezměněného dC a dT močí bylo nízké (< 1 % dávky) ve všech skupinách. Předpokládá se však, že absolutní perorální biologická dostupnost bude nízká, a proto může být vliv funkce ledvin podceněn pouze na základě údajů o vylučování močí.

Porucha funkce jater
Nebyla provedena žádná specifická studie k hodnocení farmakokinetiky doxecitinu a doxribtiminu u poruchy funkce jater.

Pediatrická populace
Pediatrickým účastníkům s TK2d v klinickém programu byly doxecitin a doxribtimin podávány stejným dávkovacím režimem (na základě tělesné hmotnosti) jako dospělým. Systematické rozdíly v expozici dC a dT mezi pediatrickými a dospělými účastníky nebyly patrné, pokud se zohlední interindividuální variabilita a omezený počet účastníků. Nelze vyloučit vliv procesů zrání v metabolických drahách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potomků králíků byl pozorován zvýšený výskyt rozšířené aorty, zúženého plicního kmene, deformovaných hrudních obratlů, neúplně osifikovaných hrudních obratlů a neúplně osifikovaných cervikálních center. Tyto malformace a skeletální odchylky však byly pozorovány při expozicích výrazně převyšujících maximální expozici u člověka a vyskytly se pouze u plodů narozených březím samicím s mateřskou toxicitou. Navíc u potkanů nebyla zjištěna embryofetální toxicita. Proto jsou tyto účinky považovány za málo relevantní ke klinickému použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky, tekutinami, prášky nebo potravinami.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po rekonstituci

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Pokud není perorální roztok použit do 16 hodin, má být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminovaný fóliový sáček vyrobený z PET/Al/polyethylenu s nízkou hustotou.

Velikost balení 30 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava
- Perorální roztok doxecitinu a doxribtiminu připravujte při pokojové teplotě.
- Použijte míchací láhev a odměrku („dávkovací systém“) dodávané v dávkovací sadě.
- Předepsaný počet sáčků s práškem rozpusťte ve vodě o pokojové teplotě.
  - Jeden sáček obsahuje 2 g doxecitinu a 2 g doxribtiminu.
  - Použijte 40 ml vody na jeden sáček.
- Každé ráno si připravte denní dávku perorálního roztoku. U pacientů s tělesnou hmotností > 85,0 kg, u nichž celkový denní objem přesahuje 640 ml, se má roztok připravovat pro každou jednotlivou dávku zvlášť.
  - Nejprve nalijte předepsané množství vody do míchací láhve. Poté přidejte prášek ze sáčků.
  - Míchací láhev uzavřete dávkovací odměrkou a převraťte ji dnem vzhůru a zpět alespoň 20krát, aby se roztok promíchal.
- Jakmile je perorální roztok připraven, má být užit do 16 hodin.
- Před každým podáním převraťte míchací láhev pomalu dnem vzhůru a zpět alespoň 3krát.
- Zbytek roztoku po podání třetí dávky dne zlikvidujte.

Výživové sondy

Rekonstituovaný perorální roztok KYGEVVI je kompatibilní s nejběžněji dostupnými výživovými sondami (polyuretanové, polyvinylchloridové, silikonové) o velikosti od 4 French výše, s maximální délkou 125 cm. K propláchnutí sondy postačí jednorázové propláchnutí objemem vody odpovídajícím plnicímu objemu sondy. Při podávání přípravku dodržujte pokyny k použití výživové sondy.

Rekonstituovaný roztok je opalizující a bezbarvý a může obsahovat zbytky prášku na dně nebo na hladině.

Viz návod k použití uvedený na konci příbalové informace.

Likvidace
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/2013/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.
popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.