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

1. NÁZOV LIEKU

KYGEVVI 2 g/2 g prášok na perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno vrecko obsahuje 2 g doxecitínu a 2 g doxribtimínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dávkovanie lieku KYGEVVI je založené na telesnej hmotnosti pacienta; opätovné posúdenie hmotnosti má vykonávať predpisujúci lekár.
Liek KYGEVVI sa titruje a dávkuje na základe individuálnej znášanlivosti pacienta až do maximálnej odporúčanej udržiavacej dávky 400 mg/kg/deň doxecitínu a 400 mg/kg/deň doxribtimínu.

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

Tabuľka 1: Odporúčaná schéma dávkovania lieku KYGEVVI[1]:

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Porucha funkcie obličiek
S používaním doxecitínu a doxribtimínu u pacientov s TK2d s poruchou funkcie obličiek nie sú žiadne skúsenosti. U pacientov s miernou (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] ≥ 60 a ≤ 90 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.
U pacientov so stredne závažnou (eGFR ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m^2) alebo závažnou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkcie obličiek nie je možné poskytnúť špecifické odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 5.2).
Vzhľadom na možnosť vysokej expozície u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2) je potrebné použiť pomalšie titrovanie (najmenej 4 týždne medzi jednotlivými zvýšeniami dávky), aby bolo možné posúdiť znášanlivosť dávky a zmierniť potenciálne bezpečnostné dôsledky tejto vysokej expozície lieku KYGEVVI.

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

Spôsob podávania

Liek KYGEVVI je určený na perorálne použitie.

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

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

Telesná hmotnosť (kg)	**Denná príprava perorálneho roztoku**		**Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)**
	Počet vreciek na rekonštitúciu[b]	**Objem vody (ml)[a]**	
3,0 – 3,4	1	40	2,5
3,5 – 3,9			3
4,0 – 4,4			3,5
4,5 – 4,9			4
5,0 – 5,9			4,5
6,0 – 6,9			5,5
7,0 – 7,9			6
8,0 – 8,9			7
9,0 – 10,4			8
10,5 – 11,9			10
12,0 – 13,9			11
14,0 – 15,9			13

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

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

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

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

Telesná hmotnosť (kg)	Denná príprava perorálneho roztoku		Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
	Počet vreciek na rekonštitúciu[b]	Objem vody (ml)[a]	
3,0 – 3,4	1	40	5,5
3,5 – 3,9			6,5
4,0 – 4,4			7,5
4,5 – 4,9			8
5,0 – 5,9			9,5
6,0 – 6,9			11
7,0 – 7,9			13
8,0 – 8,9	2	80	14
9,0 – 10,4			17
10,5 – 11,9			19
12,0 – 13,9			22
14,0 – 15,9			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]

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

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

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

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

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

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

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

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

Telesná hmotnosť (kg)	Počet vreciek na rekonštitúciu[b]	Objem vody (ml)[a]	Objem jednotlivej dávky (ml) (podávanej 3-krát denne)
85,1 – 92,9	6	240	230
93,0 – 99,9			250[c]
100,0 – 109,9	7	280	270
110,0 – 120,0	8	320	300

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

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o použití doxecitínu a doxribtimínu u gravidných žien sú obmedzené. Endogénne pyrimidínové nukleozidy sú transportované cez placentu placentárnymi nukleozidovými transportérmi, ktoré pomáhajú uspokojovať požiadavky plodu na nukleozidy.
Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).
Použitie lieku KYGEVVI pri plánovaní gravidity a počas nej sa môže zvážiť, ak klinický prínos prevažuje nad rizikom.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Tabuľka 6: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na
Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o príznakoch spojených s predávkovaním.
Dávky 130 mg/kg/deň doxecitínu a 130 mg/kg/deň doxribtimínu titrované až do udržiavacej dávky 400 mg/kg/deň doxecitínu a 400 mg/kg/deň doxribtimínu s prechodnou dávkou 260 mg/kg/deň doxecitínu a 260 mg/kg/deň doxribtimínu sa v klinických štúdiách podávali denne v 3 rovnakých dávkach bez toxicity obmedzujúcej dávku.
V prípade predávkovania sa odporúča, aby boli pacienti pozorne sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom a príznakom nežiaducich reakcií a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Primárnym mechanizmom účinku doxecitínu a doxribtimínu je začlenenie nukleozidov deoxycytidínu (dC) a deoxytymidínu (dT) do mitochondriálnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) kostrových svalov s cieľom obnoviť počet kópií mitochondriálnej DNA a zlepšiť funkciu kostrových svalov

u pacientov s TK2d. Doxecitín a doxribtimín pravdepodobne využívajú zvyškovú aktivitu TK2, ako aj cytosolické fosforylačné dráhy, napríklad tymidínkinázu 1 a deoxycytidínkinázu, na zvýšenie množstva prekurzorov mitochondriálnej DNA deoxycytidíntrifosfátu a deoxytymidíntrifosfátu v mitochondriách.

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť

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

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

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

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

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

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

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

Chodenie po schodoch, s pomocou	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
bez pomoci	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Behanie	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

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

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

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

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

Podpora dýchania a výživová podpora

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

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

Výnimočné okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností.
To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.
Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Podanie 266,6 mg/kg doxecitínu a doxribtimínu s jedlom s vysokým obsahom tuku a kalórií zvýšilo základné hodnoty C_{max} a AUC_{0-t} o 79 %, resp. 137 % pre plazmatický dC a o 27 %, resp. 74 % pre plazmatický dT v porovnaní so stavom nalačno, čo potvrdzuje významný účinok jedla. Jedlo s vysokým obsahom tuku a kalórií malo tendenciu predĺžiť hodnotu T_{max} pre dC a dT na mediánové hodnoty 2,02 h pre dC a 4,00 h pre dT.
KYGEVVI sa má užívať s jedlom, aby sa zabezpečila vyššia biologická dostupnosť doxecitínu a doxribtimínu a aby sa minimalizovala farmakokinetická variabilita v dôsledku nekonzistentného dávkovania v stave nasýtenia a nalačno.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Osobitné skupiny pacientov

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

Porucha funkcie obličiek
V špecializovanej klinickej štúdii bola porucha funkcie obličiek spojená s výrazným zvýšením systémových expozícií (C_{max}, AUC_{0-t}) dC a dT po jednorazovom perorálnom podaní 266,6 mg/kg doxecitínu a doxribtimínu (133,3 mg/kg doxecitínu a 133,3 mg/kg doxribtimínu) u dospelých dobrovoľníkov bez TK2d so stredne závažnou (eGFR medzi ≥ 30 a ≤ 59 ml/min/1,73 m^2) alebo závažnou (eGFR ≥ 15 a ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek. Systémové expozície dC a dT sa vyznačovali vysokou variabilitou medzi jednotlivými subjektmi. Hodnota AUC_{0-t} (geometrický priemer) dC v plazme upravená podľa východiskovej hodnoty bola o 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*h/ml) a o 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*h/ml) vyššia u účastníkov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými skupinami zdravých účastníkov štúdie. Hodnota AUC_{0-t} (geometrický priemer) dT v plazme upravená podľa východiskovej hodnoty bola o 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*h/ml) a o 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*h/ml) vyššia u účastníkov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými účastníkmi. Vylučovanie intaktného dC a dT močom bolo vo všetkých skupinách nízke (< 1 % dávky). Očakáva sa však, že absolútna perorálna biologická dostupnosť bude nízka, a preto môže byť vplyv funkcie obličiek len na základe údajov o vylučovaní močom podhodnotený.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po rekonštitúcii

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Je možné uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
Ak sa perorálny roztok nepoužije do 16 hodín, zlikvidujte ho.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: 30 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava
- Perorálny roztok doxecitínu a doxribtimínu pripravujte pri izbovej teplote.
- Použite fľašu na miešanie a pohár („dávkovací systém“), ktoré sú súčasťou Súpravy aplikačných pomôcok.
- Predpísaný počet vreciek s práškom rozpustite vo vode izbovej teploty.
  - Jedno vrecko obsahuje 2 g doxecitínu a 2 g doxribtimínu.
  - Na jedno vrecko použite 40 ml vody.
- Každé ráno pripravte množstvo perorálneho roztoku na jeden deň alebo pri celkovom dennom objeme presahujúcom 640 ml pre pacientov s hmotnosťou > 85,0 kg je potrebné pripraviť roztok pre každú jednotlivú dávku zvlášť.
  - Do fľaše na miešanie najprv nalejte predpísané množstvo vody. Potom pridajte prášok z vreciek.
  - Uzavrite fľašu na miešanie dávkovacím pohárom a otočte ju hore dnom a späť najmenej 20-krát, aby sa roztok premiešal.
- Po príprave sa musí perorálny roztok užiť (prehltnúť) do 16 hodín.
- Pred každým podaním pomaly otočte fľašu na miešanie hore dnom a späť najmenej 3-krát.
- Po užití tretej dennej dávky zlikvidujte akýkoľvek zvyšok.

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

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

Pozri časť Pokyny na použitie v Písomnej informácii pre používateľa.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/2013/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

22. 10. 2026

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