



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KYGEVVI® 2 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KYGEVVI wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

KYGEVVI ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal bestimmt, das über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen verfügt.

Dosierung

Die Dosierung von KYGEVVI richtet sich nach dem Gewicht des Patienten; eine erneute Bewertung des Gewichts soll durch den verschreibenden Arzt vorgenommen werden. KYGEVVI wird auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit beim Patienten titriert und dosiert, wobei die maximale empfohlene Erhaltungsdosis 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin beträgt.

KYGEVVI sollte täglich in 3 gleichen Dosen zusammen mit Nahrung verabreicht werden.

Siehe Tabelle 1

In den Tabellen 2, 3, 4 und 5 sind die entsprechende Anzahl von Beuteln mit KYGEVVI-Pulver und das erforderliche Verdünnungsvolumen nach Körpergewicht für die empfohlenen Dosierungen aufgeführt.

Verspätete Einnahme oder ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, soll die Dosis so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind es jedoch nur noch 2 Stunden oder weniger bis zur nächsten Dosis, sollte die ausgelassene Dosis nicht eingenommen werden. Der Patient sollte die nächste Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Es sollte keine doppelte oder zusätzliche Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis auszugleichen.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für KYGEVVI¹:

Anfangsdosis	130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin
Tag 14, Zwischendosis	260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtimin
Tag 28, Erhaltungsdosis	400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtimin

¹ Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) erfolgen.

Wenn eine Dosis ausgespuckt wird oder wenn es nicht sicher ist, ob die gesamte Dosis eingenommen wurde, sollte keine weitere Dosis eingenommen werden. Warten Sie bis zur nächsten geplanten Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei älteren Menschen durchgeführt. Aufgrund der begrenzten Daten bei Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung bei älteren Menschen empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit TK2d und Nierenfunktionsstörung vor. Es wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 und ≤ 90 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger (eGFR ≥ 30 und ≤ 59 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR ≥ 15 und ≤ 29 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund einer potenziell hohen Exposition bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine langsamere Titration (mit einem Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den jeweiligen Dosiserhöhungen) angewendet werden, um eine Beurteilung der Verträglichkeit der Dosis zu ermöglichen und potenzielle sicherheitsrelevante Auswirkungen dieser hohen Exposition gegenüber KYGEVVI abzuschwächen.

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (nach den Kriterien der National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group [NCI-ODWG]) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung abzugeben.

Art der Anwendung

KYGEVVI ist zum Einnehmen.

Die rekonstituierte Lösung zum Einnehmen sollte 3-mal täglich in drei gleich aufgeteilten Dosen im Abstand von etwa 6 Stunden $\pm$ 2 Stunden mit Nahrung eingenommen werden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2, Tabelle 3 auf Seite 3 und Tabelle 4 auf Seite 4

HINWEIS: Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Patienten, die > 85 kg wiegen. Bei einem Patienten mit einem Gewicht von $> 85,0$ kg überschreitet das tägliche Gesamtvolumen 640 ml und die **Einzeldosis** der Lösung zum Einnehmen sollte **dreimal täglich zubereitet werden**, anstatt die gesamte Lösung für den Tag auf einmal. Wenn die Einzeldosis 225 ml überschreitet, sollte sie in zwei Portionen aufgeteilt werden, die unmittelbar nacheinander eingenommen werden. Der Dosierbecher aus dem Verabreichungs-Kit muss verwendet werden, um jede Portion genau abzumessen und zu verabreichen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 4

Wenn der Patient schluckunfähig ist, kann die verschriebene Dosis KYGEVVI über eine Ernährungssonde verabreicht werden. Befolgen Sie bei der Verabreichung des Arzneimittels die Gebrauchsanweisung der Ernährungssonde.

- Bereiten Sie die Lösung zum Einnehmen mit dem empfohlenen Verabreichungs-Kit zu.
- Lösen Sie das Pulver aus der verordneten Anzahl Beutel in Wasser mit Zimmertemperatur auf.
 - Verwenden Sie 40 ml Wasser pro Beutel.
 - Mischen Sie das Pulver nicht mit anderen Arzneimitteln, Flüssigkeiten, Pulvern oder Nahrungsmitteln.
- Stellen Sie jeden Morgen einen Tagesvorrat der Lösung zum Einnehmen her. Bei Patienten mit einem Gewicht von $> 85,0$ kg, bei denen die Tagesgesamtmenge 640 ml überschreitet, soll die Lösung für jede einzelne Dosis separat zubereitet werden.
 - Gießen Sie zuerst die vorgeschriebene Menge Wasser in die Mischflasche. Fügen Sie dann das Pulver aus den Beuteln hinzu.
 - Verschließen Sie die Mischflasche mit dem Dosierbecher und drehen Sie sie zum Mischen mindestens 20-mal auf den Kopf und wieder zurück.
 - Lagern Sie die Mischflasche nach der Verabreichung bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank.
- Drehen Sie die Mischflasche vor jeder weiteren Verabreichung mindestens 3-mal langsam auf den Kopf und wieder zurück.

Nach Einnahme der dritten Dosis des Tages ist jeglicher Rest zu entsorgen. Ausführliche Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.6.

**KYGEVVI® 2 g/2 g
Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**



Tabelle 2: Empfohlene Anfangsdosis von 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtimin als rekonstituierte Lösung zum Einnehmen auf Grundlage des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Täglich zubereitete Lösung zum Einnehmen		Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (ml) ^a	
3,0–3,4	1	40	2,5
3,5–3,9			3
4,0–4,4			3,5
4,5–4,9			4
5,0–5,9			4,5
6,0–6,9			5,5
7,0–7,9			6
8,0–8,9			7
9,0–10,4			8
10,5–11,9			10
12,0–13,9			11
14,0–15,9			13
16,0–17,4	2	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 Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen.

^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen benötigt werden.

^c Das Volumen der einzelnen Dosen, mit drei multipliziert, muss nicht mit der angegebenen täglichen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Als klinische Manifestation von TK2d wurden erhöhte Leberenzyme und Leberfunktionsstörungen/Leberversagen beobachtet. In klinischen Studien sind bei Patienten mit TK2d nach der Behandlung mit KYGEVVI Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase [ALT] und/oder Aspartat-Aminotransferase [AST] aufgetreten. Die Transaminasewerte sollten vor Beginn der Behandlung überprüft werden, und Veränderungen der Leberfunk-

tion sollten während der Behandlung mit KYGEVVI und im Rahmen der routinemäßigen Patientenbetreuung regelmäßig überwacht werden.

Diarrhoe ist sowohl ein TK2d-bedingtes Symptom als auch eine bekannte unerwünschte Wirkung von KYGEVVI (siehe Abschnitt 4.8). Diarrhoe kann im Rahmen der routinemäßigen Patientenbetreuung behandelt werden, beispielsweise mit Antidiarrhoika. Je nach Schwere der Diarrhoe sollte die Dosis KYGEVVI entweder reduziert oder vorübergehend ausgesetzt werden, bis sich die Diarrhoe bessert oder auf den Ausgangszustand zurückgeht, und dann schrittweise (siehe Abschnitt 4.2) wieder bis zu einer verträglichen Dosis erhöht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *In-vivo*-Studien mit erwachsenen oder pädiatrischen Patienten zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bestimmte zytotoxische und antivirale Arzneimittel (z. B. Cedazuridin, Cisplatin, Tipiracil, Brivudin, Stavudin, Ribavirin, Fludarabin) können mit Doxecitin und Doxribtimin wechselwirken, indem sie Enzyme, die Doxecitin oder Doxribtimin metabolisieren, oder Nukleosidtransporter beeinflussen. Diese Wechselwirkungen wurden bei Patienten mit TK2d, die mit Doxecitin und Doxribtimin behandelt wurden, nicht beobachtet; ihre klinische Bedeutung ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Doxecitin und Doxribtimin bei Schwangeren vor. Endogene Pyrimidin-Nukleoside werden von plazentaren Nukleosidtransportern durch die Plazenta transportiert, um den Bedarf des Fötus an Nukleosiden zu decken.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von KYGEVVI vor oder während der Schwangerschaft kann in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Doxecitin und Doxribtimin in die Muttermilch übergehen, aber endogene Pyrimidin-Nukleoside und -Nukleotide sind natürlicherweise in der Muttermilch vorhanden. Bei therapeutischen Dosen von KYGEVVI sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zu erwarten. KYGEVVI kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Doxecitin und Doxribtimin auf die menschliche Fertilität sind nicht untersucht worden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doxecitin und Doxribtimin haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten aus klinischen Studien (MT-1621-101 und TK0102) mit 50 Patienten, die KYGEVVI im Median 78,2 Monate lang (min. 4, max. 157) erhalten haben, wobei die mediane Erhaltungsdosis 387,2 mg/kg/Tag



Tabelle 3: Empfohlene Zwischendosis an Tag 14 von 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtmin als rekonstituierte Lösung zum Einnehmen auf Grundlage des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Täglich zubereitete Lösung zum Einnehmen		Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (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°
35,0–37,9	5	200	65
38,0–41,9			70°
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°
85,0–92,9	11	440	155°
93,0–109,9	13	520	175°
110,0–120,0	15	600	200

^a Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen.

^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen benötigt werden.

^c Das Volumen der einzelnen Dosen, mit drei multipliziert, muss nicht mit der angegebenen täglichen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

Doxecitin und 387,2 mg/kg/Tag Doxribtmin (min. 170; max. 400) betrug.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (86 %), Erbrechen (28 %) und Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch) (26 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Angaben zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden nach der Systemorgan-klasse und der bevorzugten Bezeichnung gemäß MedDRA sowie nach Häufigkeit klassifiziert, wobei die folgende Einteilung verwendet wird: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000). Die geringe Prävalenz von TK2d und der geringe Umfang der

Datenbank zur Arzneimittelsicherheit erlauben es nicht, Nebenwirkungen zu erkennen, die als selten oder sehr selten eingestuft werden.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Störungen

Gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Erbrechen und Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch) sind sehr häufig gemeldete Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Doxecitin und Doxribtmin. In der gepoolten Sicherheitspopulation trat bei 37 von 50 Teilnehmern (74 %) früh nach Behandlungsbeginn (< 3 Monate) Diarrhoe auf. Die meisten Diarrhoe-Ereignisse

waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und waren im Allgemeinen selbstlimitierend oder besserten sich durch eine vorübergehende Dosisreduktion. Unter 133 Ereignissen von Diarrhoe machten 12 % (16/133) eine Dosisreduktion erforderlich, wobei die mediane Dauer bei 80 Tagen (Q1, Q3 = 33,0; 201,5) lag. Keiner der 50 Teilnehmer brach die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Störungen, einschließlich Diarrhoe, ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Daten über Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung. In klinischen Studien wurden Dosen von 130 mg/kg/Tag Doxecitin und 130 mg/kg/Tag Doxribtmin, titriert bis zu einer Erhaltungsdosis von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribtmin mit einer Zwischendosis von 260 mg/kg/Tag Doxecitin und 260 mg/kg/Tag Doxribtmin, in 3 gleichen Tagesdosen ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofort eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX29

Wirkmechanismus

Der primäre Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtmin ist der Einbau der Nukleoside Desoxycytidin (dC) und Desoxythymidin (dT) in die mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (DNA) der Skelettmuskulatur, um bei Patienten mit TK2d die mitochondriale DNA-Kopienzahl wiederherzustellen und die Funktion der Skelettmuskulatur zu verbessern. Doxecitin und Doxribtmin nutzen wahrscheinlich die verbliebene TK2-Aktivität sowie zytosolische Phosphorylierungswege wie Thymidinkinase 1 und Desoxycytidinkinase, um die Konzentration der mitochondrialen DNA-Vorläufer Desoxycytidintriphosphat und Desoxythymidintriphosphat in den Mitochondrien zu erhöhen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurden keine formalen pharmakodynamischen Studien mit Doxecitin und Doxribtmin durchgeführt. Die Auswirkungen von Doxecitin und Doxribtmin auf die kardiale Elektrophysiologie wurden nicht in einer

Tabelle 4: Empfohlene Erhaltungsdosis an Tag 28 von 400 mg/kg/Tag Doxecitin und 400 mg/kg/Tag Doxribitimin als rekonstituierte Lösung zum Einnehmen auf Grundlage des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	Täglich zubereitete Lösung zum Einnehmen		Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (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 Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen.
- ^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung eines Tagesvorrats an rekonstituierter Lösung zum Einnehmen benötigt werden.
- ^c Das Volumen der einzelnen Dosen, mit drei multipliziert, muss nicht mit der angegebenen täglichen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

Tabelle 5: Empfohlene Erhaltungsdosis der zubereiteten KYGEVVI Lösung zum Einnehmen an Tag 28 auf Grundlage des Körpergewichts bei Patienten über > 85,0 kg

Körpergewicht (kg)	Anzahl zu rekonstituierender Beutel ^b	Wassermenge (ml) ^a	Volumen der Einzeldosis (ml) (3-mal täglich zu verabreichen)
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 Wasservolumen zur Rekonstitution des Pulvers für die Zubereitung der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen.
- ^b Angabe der Anzahl der Beutel, die für die Zubereitung der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen benötigt werden.
- ^c Das Volumen der einzelnen Dosis muss nicht mit der angegebenen Gesamtwassermenge übereinstimmen; dies ist kein Fehler. Das endgültige Volumen der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen erhöht sich, nachdem das Pulver aus der vorgeschriebenen Anzahl Beutel zum Wasservolumen hinzugefügt wurde.

formalen klinischen Studie untersucht, da Doxecitin und Doxribitimin mit den ubiquitär vorhandenen endogenen Nukleosiden chemisch identisch sind.

Klinische Wirksamkeit

Die Daten aus zwei klinischen Studien (MT-1621-101 und TK0102) wurden zusammengeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Doxecitin und Doxribitimin bei Patienten mit genetisch bestätigter TK2d zu untersuchen.

In der retrospektiven Studie MT-1621-101 wurden Patientendaten von 38 behandelten pädiatrischen und erwachsenen Studienteilnehmern mit TK2d gesammelt, die mit Pyrimidin-Nukleosiden bzw. Pyrimidin-Nukleotiden behandelt wurden. TK0102 ist eine offene, einarmige klinische Studie mit Teilnehmern mit TK2d, die zuvor mit Pyrimidin-Nukleosiden bzw. Pyrimidin-Nukleotiden behandelt wurden. Insgesamt 47 Studienteilnehmer nahmen an der Studie TK0102 teil, davon 35, die aus der Studie MT-1621-101 stammten. Nach der Aufnahme in die Studie TK0102 begannen die Teilnehmer die Behandlung mit Doxecitin und Doxribitimin (oder wurden auf diese umgestellt).

MT-1621-101 und TK0102 umfassen zusammen 39 Teilnehmer, die beim Auftreten der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre alt waren. Insgesamt 26 Patienten (67 %) waren männlich; das mediane Alter des Auftretens der TK2d-Symptome lag bei 1,89 Jahren (Q1, Q3 = 1,2; 2,7) und die mediane Dauer der Behandlung betrug 91,4 Monate (Q1, Q3 = 80,2; 117,8, alle > 5 Jahre lang behandelt).

Meilensteine der motorischen Entwicklung, Beatmung und Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme wurden vor und nach der Behandlung verglichen.

Motorische Meilensteine

Tabelle 7 enthält eine Übersicht über den Verlust und die Wiedererlangung von Meilensteinen der motorischen Entwicklung vor und nach der Behandlung für die Populationsuntergruppe der Behandelten in MT-1621-101 + TK0102 mit einem Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Beatmung und Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme

Vor Behandlungsbeginn wurde in der behandelten Population in MT-1621-101 + TK0102 mit einem Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre bei 18/39 (46 %) Teilnehmern mit einer Beatmung begonnen, und bei keinem Teilnehmer wurde sie wieder abgesetzt. Nach Behandlungsbeginn begannen 5/21 (24 %) Teilnehmer eine Beatmung, während sie bei 5/23 (22 %) wieder abgesetzt wurde.

In Bezug auf die Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme hatten 12/39 (31 %) Teilnehmende vor Behandlungsbeginn eine Ernährungssonde. Nach Beginn der Behandlung begannen 4/28 (14 %) Teilnehmer mit einer Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme; bei 2 dieser Teilnehmer wurde die Unterstützung nach Beginn der Behandlung wieder abgesetzt.

**Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch)

Tabelle 7: Verlorene und wiedererlangte Meilensteine der motorischen Entwicklung, Alter bei Beginn der TK2d-Symptome ≤ 12 Jahre, auswertbare Population in MT-1621-101 + TK0102

	VERLOREN		WIEDERERLANGT	
	Vor Behandlungsbeginn ^(a)	Nach Behandlungsbeginn ^(b)	Vor Behandlungsbeginn ^(c)	Nach Behandlungsbeginn ^(d)
≥ 1 Fähigkeit im Zusammenhang mit einem Meilenstein	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Fähigkeit im Zusammenhang mit einem Meilenstein der motorischen Entwicklung				
Kopf aufrecht halten , ohne Hilfe	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Aufrecht sitzen , ohne Hilfe	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Stehen , mit Hilfe	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
ohne Hilfe	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Gehen , mit Hilfe	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
ohne Hilfe	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Treppensteigen , mit Hilfe	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
ohne Hilfe	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Laufen	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) Für die Zusammenfassung vor Behandlungsbeginn stellt der Nenner die Anzahl der Teilnehmer dar, die in der Zeit vor der Behandlung erstmals einen Meilenstein der motorischen Entwicklung erreicht haben.

^(b) Für die Zusammenfassung nach Behandlungsbeginn stellt der Nenner die Anzahl der Teilnehmer dar, die vor der Behandlung erstmals einen Meilenstein der motorischen Entwicklung erreicht und vor der Behandlung nicht verloren haben oder die ihn nach der Behandlung erreicht haben.

^(c) Der Nenner stellt die Anzahl der Teilnehmer dar, die ursprünglich einen Meilenstein der motorischen Entwicklung erreicht hatten und vor Behandlungsbeginn wieder verloren haben.

^(d) Der Nenner stellt die Anzahl der Teilnehmer dar, die einen Meilenstein der motorischen Entwicklung vor Behandlungsbeginn verloren und vor Behandlungsbeginn nicht wiedererlangt haben oder die ihn nach der Behandlung verloren haben.

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxecitin und Doxribitimin wurden an gesunden Freiwilligen, an Teilnehmern mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie an pädiatrischen und erwachsenen Teilnehmern mit TK2d untersucht. Die Pharmakokinetik von Doxecitin und Doxribitimin war durch eine mäßige bis hohe intra- und inter-individuelle Variabilität gekennzeichnet.

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Doxecitin und Doxribitimin beim Menschen ist nicht bekannt; vermutlich ist sie aber gering (< 10 %). Nach oraler Verabreichung von Doxecitin und Doxribitimin werden die mittleren Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von dC und dT im nüchternen Zustand innerhalb von etwa 1,5 Stunden (T_{max}) erreicht. Die systemischen Expositionen (baselinebereinigte C_{max} und AUC_{0-t}) nach ansteigenden oralen Einzeldosen von Doxecitin und Doxribitimin (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg und 266,6 mg/kg) bei gesunden Probanden steigen für dC weniger als dosisproportional (geometrische AUC_{0-t} -Mittelwerte [%geoCV] 13,49 [94,1]; 23,23 [66,7] bzw. 30,79 [76,5] ng*hr/ml) und für dT mehr als dosisproportional (geometrische AUC_{0-t} -Mittelwerte [%geoCV] 12,56 [124,9]; 31,71 [126,6] bzw. 91,15 [94,1] ng*hr/ml).

Die Verabreichung von 266,6 mg/kg Doxecitin und Doxribitimin zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit erhöhte

die baselinebereinigte C_{max} und AUC_{0-t} der Plasmakonzentration von dC um 79 % bzw. 137 % und der Plasmakonzentration von dT um 27 % bzw. 74 % im Vergleich zum nüchternen Zustand, was einen signifikanten Nahrungsmittelleffekt bestätigt. Die fett- und kalorienreiche Mahlzeit hatte eine verlängern- de Wirkung auf die T_{max} von dC und dT, sodass die medianen Werte 2,02 Std. für dC bzw. 4,00 Std. für dT betrugen.

KYGEVVI sollte mit Nahrung eingenommen werden, um eine höhere Bioverfügbarkeit von Doxecitin und Doxribitimin zu gewährleisten und um die pharmakokinetische Variabilität der Dosierungen zwischen dem nüchternen und postprandialen Zustand zu minimieren.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Doxecitin und Doxribitimin ist relativ schwach (weniger als 10 % gebunden).

Biotransformation

Desoxycytidin und dT werden in erster Linie durch Cytidin-Desaminase bzw. Thymidinphosphorylase in die Nukleinbasen und den 2-Desoxy- α -D-Ribose 1-Phosphatanteil abgebaut (katabolisiert). Zwischenprodukte des Desoxycytidin-Katabolismus sind Desoxyuridin, Uracil und Dihydrouracil mit den Endprodukten β -Alanin, Ammoniak und CO_2 . Thymidin, die Pyrimidin-Nukleinbase von Desoxythymidin, wird anschließend zu Dihydrothymidin und schließlich zu γ -Amino-Iso-buttersäure und CO_2 katabolisiert. Doxecitin und Doxribitimin sind keine Substrate bekannter CYP-Enzyme.

Elimination

Die Massenbilanz von dC und dT nach oraler Verabreichung von Doxecitin und Doxribitimin wurde nicht bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass der hepatische und extrahepatische Stoffwechsel der Hauptweg für die Clearance von dC und dT bei Plasmakonzentrationen ist, die für den vorgeschlagenen Dosisbereich von Doxecitin und Doxribitimin relevant sind.

Die Ausscheidung von intaktem dC und dT im Urin ist bei gesunden Freiwilligen nach einmaliger oraler Verabreichung von Doxecitin und Doxribitimin äußerst gering (< 1 % der Dosis). Unter Berücksichtigung der erwarteten geringen oralen Bioverfügbarkeit könnte die renale Elimination ausgeprägter sein. Die renale Elimination von unverändertem dC und dT ist in dem vorgeschlagenen Dosisbereich wahrscheinlich ein untergeordneter Eliminationsweg.

Besondere Patientengruppen

In der populationspharmakokinetischen Analyse waren Alter (Bereich: 0,8 bis 81 Jahre), Geschlecht und Ethnie keine signifikanten Kovariaten der Variabilität in der Pharmakokinetik von Doxecitin und Doxribitimin; das Alter war eine signifikante Kovariate für die geschätzten Plasmakonzentrationen von dT bei Baseline. Es werden keine Dosisanpassungen an Alter, Geschlecht oder Ethnie empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

In einer speziellen klinischen Studie war eine Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Nicht-TK2d-Probanden mit mäßiger (eGFR

**KYGEVVI® 2 g/2 g
Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen**



zwischen ≥ 30 und ≤ 59 ml/min/1,73 m² oder schwerer (eGFR ≥ 15 und ≤ 29 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung mit einem erheblichen Anstieg der systemischen Exposition (C_{max} , AUC_{0-t}) von dC und dT nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 266,6 mg/kg Doxecitin und Doxribitimin (133,3 mg/kg Doxecitin und 133,3 mg/kg Doxribitimin) gegenüber der bei gesunden Vergleichsprobanden mit normaler Nierenfunktion verbunden. Systemische Expositionen von dC und dT waren durch eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität gekennzeichnet. Die baselinebereinigte AUC_{0-t} von dC im Plasma (geometrisches Mittel) war bei Teilnehmern mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung um 122 % (56,4 vs. 25,4 ng*hr/ml) bzw. 66 % (52,8 vs. 31,8 ng*hr/ml) höher als in den Vergleichskontrollgruppen gesunder Studienteilnehmer. Die baselinebereinigte AUC_{0-t} von dT im Plasma (geometrisches Mittel) war bei Teilnehmern mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung um 447 % (23,7 vs. 4,34 ng*hr/ml) bzw. 148 % (31,5 vs. 12,7 ng*hr/ml) höher als bei gesunden Vergleichsteilnehmern. Die Ausscheidung von intaktem dC und dT über den Urin war in allen Gruppen gering (< 1 % der Dosis). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die absolute orale Bioverfügbarkeit gering ist, weshalb der Einfluss der Nierenfunktion basierend allein auf den Daten zur Ausscheidung über den Urin möglicherweise unterschätzt wird.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezielle Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik von Doxecitin und Doxribitimin bei Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Den pädiatrischen Teilnehmern mit TK2d im klinischen Programm wurden Doxecitin und Doxribitimin mit demselben Dosierungsschema (basierend auf dem Körpergewicht) wie bei Erwachsenen verabreicht. Systematische Unterschiede in der Exposition von dC und dT waren zwischen pädiatrischen und erwachsenen Teilnehmern nicht erkennbar, wenn man die interindividuelle Variabilität und die begrenzte Anzahl von Teilnehmern berücksichtigt. Ein Einfluss des Reifeprozesses auf die Stoffwechselwege kann nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sowie zur Jugendtoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei den Nachkommen von Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz von Aortendilatation, verengtem Lungenstamm, fehlgebildeten Sternebrae, unvollständig verknöcherten Sternebrae und unvollständig verknöcherten Halswirbelkörpern beobachtet. Diese Fehlbildungen und Skelettveränderungen wurden jedoch bei Expositionen beobachtet, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, und traten nur bei Föten auf,

die von Muttertieren mit mütterlicher Toxizität geboren wurden. Außerdem wurde bei Ratten keine embryofötale Toxizität festgestellt. Daher werden diese Wirkungen als wenig relevant für die klinische Anwendung angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid kolloidal wasserfrei (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Flüssigkeiten, Pulvern oder Nahrungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach der Rekonstitution

Nicht über 25 °C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Wenn die Lösung zum Einnehmen nicht innerhalb von 16 Stunden verwendet wird, soll sie verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminierter Folienbeutel aus PET/Alu/Low-Density Polyethylen (LDPE).

Packungsgröße: 30 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung

- Bereiten Sie die Doxecitin und Doxribitimin Lösung zum Einnehmen bei Raumtemperatur zu.
- Verwenden Sie die Mischflasche und den Becher (das „Dosiersystem“), die dem Verabreichungs-Kit beiliegen.
- Lösen Sie das Pulver aus der verordneten Anzahl Beutel in Wasser mit Zimmertemperatur auf.
 - Jeder Beutel enthält 2 g Doxecitin und 2 g Doxribitimin.
 - Verwenden Sie 40 ml Wasser pro Beutel.
- Stellen Sie jeden Morgen einen Tagesvorrat der Lösung zum Einnehmen her. Bei Patienten mit einem Gewicht von > 85,0 kg soll die Lösung für jede einzelne Dosis separat zubereitet werden, wenn die Tagesgesamtmenge 640 ml überschreitet.
 - Gießen Sie zuerst die vorgeschriebene Menge Wasser in die Mischflasche. Fügen Sie dann das Pulver aus den Beuteln hinzu.
 - Verschließen Sie die Mischflasche mit dem Dosierbecher und drehen Sie sie

zum Mischen mindestens 20-mal auf den Kopf und wieder zurück.

- Nach der Zubereitung muss die Lösung innerhalb von 16 Stunden eingenommen werden.
- Drehen Sie die Mischflasche vor jeder weiteren Verabreichung mindestens 3-mal langsam auf den Kopf und wieder zurück.
- Verwerfen Sie die Reste, nachdem die dritte Dosis des Tages eingenommen wurde.

Ernährungssonden

Die rekonstituierte KYGEVVI Lösung zum Einnehmen ist mit den meisten handelsüblichen Ernährungssonden (Polyurethan, Polyvinylchlorid, Silikon) ab einem Durchmesser von 4 French und mit einer maximalen Länge von 125 cm kompatibel. Zum Spülen der Sonde genügt ein einziger Spülvorgang mit einem Wasservolumen, das dem Füllvolumen der Sonde entspricht. Befolgen Sie bei der Verabreichung des Arzneimittels die Gebrauchsanweisung der Ernährungssonde.

Die rekonstituierte Lösung ist opaleszierend und farblos und kann am Boden oder oben einige Pulverrückstände aufweisen.

Siehe die Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/2013/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. März 2026

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173 48 4848
Telefax: 02173 48 4841

