

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KYGEVVI 2 g/2 g polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 2 g de doxecitina y 2 g de doxribtimina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.
Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

KYGEVVI está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d) confirmada genéticamente con una edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

KYGEVVI está indicado para su uso bajo las instrucciones y supervisión de profesionales sanitarios especializados con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos mitocondriales.

Posología

La posología de KYGEVVI se basa en el peso del paciente; la reevaluación del peso se debe realizar por el médico prescriptor.

La titulación y dosificación de KYGEVVI se ajustan en función de la tolerabilidad individual del paciente, hasta una dosis máxima de mantenimiento recomendada de 400 mg/kg/día de doxecitina y 400 mg/kg/día de doxribtimina.

KYGEVVI debe administrarse diariamente en 3 dosis iguales con alimentos.

Tabla 1: Pauta posológica recomendada de KYGEVVI¹:

Dosis inicial	130 mg/kg/día de doxecitina y 130 mg/kg/día de doxribtimina
Dosis intermedia día 14	260 mg/kg/día de doxecitina y 260 mg/kg/día de doxribtimina
Dosis de mantenimiento día 28	400 mg/kg/día de doxecitina y 400 mg/kg/día de doxribtimina

¹En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, se debe utilizar una titulación más lenta (al menos 4 semanas entre cada aumento de la dosis).

Las tablas 2, 3, 4 y 5 indican el número apropiado de sobres de polvo de KYGEVVI y el volumen de dilución requerido por peso corporal para las dosis recomendadas.

Dosis retrasada u olvidada

Si se olvida una dosis, debe tomarla lo antes posible. Sin embargo, si faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, no debe tomarla. El paciente debe tomar la siguiente dosis a su hora habitual. No debe tomarse una dosis doble o extra para compensar la dosis olvidada.

Si se escupe una dosis o no se está seguro de haber tomado todo el medicamento, no debe tomarse otra dosis. Debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se han realizado evaluaciones farmacocinéticas específicas en pacientes de edad avanzada. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada basándose en los datos limitados en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal

No hay experiencia sobre el uso de doxectina y doxribtimina en pacientes con TK2d con insuficiencia renal. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 60 y ≤ 90 ml/min/1,73 m²). No se pueden establecer recomendaciones posológicas específicas en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 y ≤ 59 ml/min/1,73 m²) o grave (TFGe ≥ 15 y ≤ 29 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2).

Debido a la posibilidad de una exposición elevada en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (véase la sección 5.2), debe utilizarse una titulación más lenta (al menos 4 semanas entre cada aumento de dosis) para permitir una evaluación de la tolerabilidad de la dosis y mitigar las posibles consecuencias de seguridad asociadas a esta alta exposición a KYGEVVI.

Insuficiencia hepática

La experiencia con el uso de doxectina y doxribtimina en pacientes con insuficiencia hepática es limitada. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Grupo de Trabajo sobre Disfunción de Órganos del Instituto Nacional del Cáncer [NCI-ODWG]) (ver sección 4.4). No se dispone de datos suficientes para proporcionar una recomendación de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Forma de administración

KYGEVVI es para administración por vía oral.

La solución oral reconstituida debe tomarse con alimentos, 3 veces al día en dosis iguales, con un intervalo aproximado de 6 horas \pm 2 horas entre cada toma.

Tabla 2: Preparación y dosificación de solución oral en función del peso corporal para la dosis inicial recomendada de 130 mg/kg/día de doxocitina y 130 mg/kg/día de doxribtimina

Peso corporal (kg)	Preparación diaria de la solución oral		Volumen de una dosis individual (ml) (administrada 3 veces al día)
	Número de sobres para reconstitución ^b	Volumen de agua (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
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 Volumen de agua para reconstituir el polvo para la preparación de la solución oral reconstituida necesaria para un día.

^b El número indica la cantidad de sobres necesarios para la preparación de la solución oral reconstituida para un día.

^c El volumen de cada dosis individual, al multiplicarse por tres, podría no coincidir con el volumen diario total de agua indicado; esto no es un error. El volumen final de la solución oral reconstituida aumentará al añadir el contenido de los sobres prescritos al agua.

Tabla 3: Preparación y dosificación de solución oral en función del peso corporal de la dosis intermedia recomendada del día 14 de 260 mg/kg/día de doxecitina y 260 mg/kg/día de doxiribtimina

Peso corporal (kg)	Preparación diaria de la solución oral		Volumen de una dosis individual (ml) (administrada 3 veces al día)
	Número de sobres para reconstitución ^b	Volumen de agua (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
85,0-92,9	11	440	155 ^c
93,0-109,9	13	520	175 ^c
110,0-120,0	15	600	200

^a Volumen de agua para reconstituir el polvo para la preparación de la solución oral reconstituida necesaria para un día.
^b El número indica la cantidad de sobres necesarios para la preparación de la solución oral reconstituida para un día.
^c El volumen de cada dosis individual, al multiplicarse por tres, podría no coincidir con el volumen diario total de agua indicado; esto no es un error. El volumen final de la solución oral reconstituida aumentará al añadir el contenido de los sobres prescritos al agua.

Tabla 4: Preparación y dosificación de solución oral en función del peso corporal de la dosis de mantenimiento recomendada del día 28 de 400 mg/kg/día de doxecitina y 400 mg/kg/día de doxiribtimina

Peso corporal (kg)	Preparación diaria de la solución oral		Volumen de una dosis individual (ml) (administrada 3 veces al día)
	Número de sobres para reconstitución ^b	Volumen de agua (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 Volumen de agua para reconstituir el polvo para la preparación de la solución oral reconstituida necesaria para un día.
^b El número indica la cantidad de sobres necesarios para la preparación de la solución oral reconstituida para un día.
^c El volumen de cada dosis individual, al multiplicarse por tres, podría no coincidir con el volumen diario total de agua indicado; esto no es un error. El volumen final de la solución oral reconstituida aumentará al añadir el contenido de los sobres prescritos al agua.

NOTA: La experiencia con pacientes de más de 85 kg es muy limitada. En el caso de un paciente con un peso superior a 85,0 kg, el volumen diario total superará los 640 ml y **la dosis individual** de solución oral **deberá prepararse tres veces al día** en lugar de preparar la solución una vez al día. Cuando el volumen de la dosis individual supere los 225 ml, deberá dividirse en dos porciones separadas tomadas inmediatamente una después de la otra. Debe utilizarse el vaso dosificador del kit del dispositivo de administración para medir y administrar con precisión cada porción.

Tabla 5: Preparación y dosificación de KYGEVVI solución oral para la dosis de mantenimiento recomendada del día 28 en pacientes con un peso corporal superior a 85,0 kg

Peso corporal (kg)	Número de sobres para reconstitución ^b	Volumen de agua (ml) ^a	Volumen de una dosis individual (ml) (administrada 3 veces al día)
85,1-92,9	6	240	230
93,0-99,9			250 ^c
100,0-109,9	7	280	270
110,0-120,0	8	320	300

^a Volumen de agua para reconstituir el polvo para la preparación de la solución oral reconstituida necesaria para un día.
^b El número indica la cantidad de sobres necesarios para la preparación de la solución oral reconstituida para un día.
^c El volumen de cada dosis individual, al multiplicarse por tres, podría no coincidir con el volumen diario total de agua indicado; esto no es un error. El volumen final de la solución oral reconstituida aumentará al añadir el contenido de los sobres prescritos al agua.

Si el paciente no puede tragar, la dosis prescrita de KYGEVVI puede administrarse mediante una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento.

- Preparar la solución oral utilizando el kit del dispositivo de administración recomendado.
- Disolver el número prescrito de sobres de polvo con agua a temperatura ambiente.
 - Utilizar 40 ml de agua por sobre.
 - No mezclar con otros medicamentos, líquidos, polvos o alimentos.
- Preparar cada mañana la cantidad necesaria de solución oral para un día o para un volumen diario total superior a 640 ml para pacientes con un peso >85,0 kg, preparar la solución por separado para cada dosis individual.
 - Verter primero la cantidad de agua prescrita en el frasco mezclador. A continuación, añadir el polvo de los sobres.
 - Cerrar el frasco mezclador con el vaso dosificador e invertirlo de arriba abajo al menos 20 veces para mezclarlo.
 - Tras la administración, conservar el frasco mezclador a temperatura ambiente o en nevera.
- Antes de cada administración, invertir lentamente el frasco mezclador de arriba abajo al menos 3 veces.

Debe desecharse cualquier resto después de tomar la tercera dosis del día.

Para instrucciones detalladas sobre la reconstitución y administración del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha observado elevación de enzimas hepáticas y disfunción o insuficiencia hepática como manifestación clínica de la TK2d. En estudios clínicos, se han registrado aumentos de alanina aminotransferasa [ALT] y/o aspartato aminotransferasa [AST] en pacientes con TK2d tratados con KYGEVVI. Se recomienda comprobar los niveles de transaminasas antes de iniciar el tratamiento y monitorizar periódicamente la función hepática durante el tratamiento con KYGEVVI, de acuerdo al manejo clínico habitual del paciente.

La diarrea es un síntoma asociado con TK2d y una reacción adversa conocida de KYGEVVI (ver sección 4.8). La diarrea puede tratarse de acuerdo con el tratamiento habitual del paciente, incluyendo antidiarreicos. En función de la gravedad de la diarrea, puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente la administración de KYGEVVI hasta que la diarrea mejore o regrese al

nivel basal, después se podrá reanudar el tratamiento de forma gradual hasta alcanzar una dosis tolerable (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones *in vivo* en pacientes adultos ni pediátricos. Algunos medicamentos citotóxicos y antivirales (p. ej., cedazuridina, cisplatino, tipiracilo, brivudina, estavudina, ribavarina, fludarabina) pueden interactuar con doxecitina y doxribtimina, afectando a las enzimas que metabolizan doxecitina y doxribtimina o a los transportadores de nucleósidos. Estas interacciones no se han observado en pacientes con TK2d tratados con doxecitina y doxribtimina; su relevancia clínica es desconocida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de doxecitina y doxribtimina en mujeres embarazadas. Los nucleósidos de pirimidina endógenos se transportan a través de la placenta mediante transportadores específicos para satisfacer las necesidades fetales de nucleósidos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se puede considerar el uso de KYGEVVI durante la planificación del embarazo y durante el embarazo, si el beneficio clínico esperado justifica el riesgo.

Lactancia

Se desconoce si doxecitina y doxribtimina se excretan en la leche materna, pero los nucleósidos y nucleótidos pirimidínicos endógenos están presentes de forma natural en la leche materna. A las dosis terapéuticas de KYGEVVI no se esperan efectos en los recién nacidos lactantes. KYGEVVI puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de doxecitina y doxribtimina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han mostrado efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de doxecitina y doxribtimina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en datos agrupados de los estudios clínicos (MT-1621-101 y TK0102), en los que participaron 50 pacientes tratados con KYGEVVI durante una mediana de 78,2 meses (mín. 4, máx. 157), con una dosis de mantenimiento mediana de 387,2 mg/kg/día de doxecitina y 387,2 mg/kg/día de doxribtimina (mín. 170; máx. 400).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron diarrea (86 %), vómitos (28 %), dolor abdominal (incluido el dolor en la zona superior del abdomen) (26 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) observadas en los estudios clínicos se clasifican por órganos y sistemas, término preferido según MedDRA y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$). La baja prevalencia de TK2d y el pequeño tamaño de la base de datos de seguridad de medicamentos no permiten detectar reacciones adversas clasificadas como raras o muy raras.

Tabla 6: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea, Vómitos, Dolor abdominal (incluido el dolor en la zona superior del abdomen)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteraciones gastrointestinales

Las alteraciones gastrointestinales como la diarrea, los vómitos y el dolor abdominal (incluido el dolor en la zona superior del abdomen) son reacciones adversas notificadas con mucha frecuencia durante el tratamiento con doxecitina y doxiribtimina. En la población de seguridad agrupada, 37 de 50 participantes (74 %) experimentaron diarrea poco después del inicio del tratamiento (menos de 3 meses). La mayoría de los casos de diarrea fueron de gravedad leve a moderada y, por lo general, se resolvieron de forma espontánea o mejoraron con una reducción temporal de la dosis. De 133 casos de diarrea, el 12 % (16/133) requirieron una reducción de la dosis durante una mediana de 80 días (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Ninguno de los 50 participantes interrumpió el tratamiento debido a alteraciones gastrointestinales, incluida la diarrea.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Actualmente no existen datos sobre los síntomas asociados a una sobredosis.

En estudios clínicos, se han administrado dosis de 130 mg/kg/día de doxecitina y 130 mg/kg/día de doxiribtimina tituladas progresivamente hasta una dosis de mantenimiento de 400 mg/kg/día de doxecitina y 400 mg/kg/día de doxiribtimina, con una dosis intermedia de 260 mg/kg/día de doxecitina y 260 mg/kg/día de doxiribtimina, divididas en 3 dosis diarias iguales, sin observarse toxicidad limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instaurar inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX29

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de doxecitina y doxiribtimina es la incorporación de los nucleósidos desoxicidina (dC) y desoxitimidina (dT) en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial del músculo esquelético para restaurar el número de copias del ADN mitocondrial y mejorar la función del músculo esquelético en pacientes con TK2d. Es probable que doxecitina y doxiribtimina utilicen la actividad residual de la TK2, así como vías de fosforilación citosólicas como la timidina quinasa 1 y la desoxicidina quinasa, para aumentar los precursores del ADN mitocondrial, desoxicidina trifosfato y desoxitimidina trifosfato, en las mitocondrias.

Efectos farmacodinámicos

No se han realizado estudios farmacodinámicos formales con doxecitina y doxiribtimina. Los efectos de doxecitina y doxiribtimina sobre la electrofisiología cardíaca no se han determinado en un ensayo clínico formal, ya que doxecitina y doxiribtimina son químicamente idénticas a los nucleósidos endógenos ubicuos.

Eficacia clínica

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos (MT-1621-101 y TK0102) para evaluar la eficacia y la seguridad de doxecitina y doxiribtimina en pacientes con TK2d confirmada mediante pruebas genéticas.

MT-1621-101, un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas, recopiló datos sobre 38 participantes pediátricos y adultos con TK2d tratados con nucleós(t)idos de pirimidina. TK0102 es un estudio clínico, abierto y de un solo brazo, con participantes con TK2d previamente tratados con nucleós(t)idos de pirimidina. Un total de 47 participantes se incluyeron en el estudio TK0102, 35 procedentes de MT-1621-101. Tras la inclusión en el estudio TK0102, los participantes iniciaron (o se cambiaron a) el tratamiento con doxecitina y doxiribtimina.

En conjunto, MT-1621-101 y TK0102 comprenden 39 participantes con una edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 12 años. Un total de 26 participantes (67%) eran varones; la mediana de la edad de inicio de los síntomas fue de 1,89 años (Q1, Q3 = 1,2, 2,7) y la mediana de duración del tratamiento fue de 91,4 meses (Q1, Q3 = 80,2, 117,8); todos tratados >5 años).

Se compararon los hitos del desarrollo motor, respiración asistida y apoyo a la alimentación tanto en el periodo previo como posterior al tratamiento.

Hitos del desarrollo motor

En la Tabla 7 se resume la pérdida y recuperación de hitos del desarrollo motor antes y después del tratamiento para el subgrupo de población tratado en los estudios MT-1621-101 + TK0102, con una edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 12 años.

Tabla 7: Hitos del desarrollo motor perdidos y recuperados, edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 12 años, población evaluable de MT-1621-101 + TK0102

	PERDIDO		RECUPERADO	
	Antes del inicio del tratamiento ^(a)	Después del inicio del tratamiento ^(b)	Antes del inicio del tratamiento ^(c)	Después del inicio del tratamiento ^(d)
≥ 1 habilidad de hitos	32/39 (82,1 %)	10/38 (26,3 %)	1/32 (3,1 %)	26/31 (83,9 %)
Habilidad de hito del desarrollo motor				
Mantener la cabeza erguida , sin ayuda	16/39 (41,0 %)	1/38 (2,6 %)	0/16	15/17 (88,2 %)
Sentarse erguido , sin ayuda	13/38 (34,2 %)	1/36 (2,8 %)	0/13	10/14 (71,4 %)
Estar de pie , con ayuda	13/36 (36,1 %)	3/31 (9,7 %)	0/13	8/15 (53,3 %)
sin ayuda	14/34 (41,2 %)	4/29 (13,8 %)	0/14	7/15 (46,7 %)
Caminar , con ayuda	15/36 (41,7 %)	3/30 (10,0 %)	0/15	9/16 (56,3 %)
sin ayuda	15/34 (44,1 %)	1/27 (3,7 %)	0/15	6/16 (37,5 %)
Subir escaleras , con ayuda	18/31 (58,1 %)	2/26 (7,7 %)	0/18	9/19 (47,4 %)
sin ayuda	16/19 (84,2 %)	0/20	0/16	6/16 (37,5 %)
Correr	17/21 (81,0 %)	2/20 (10,0 %)	1/17 (5,9 %)	7/17 (41,2 %)

^(a) Para el resumen anterior al tratamiento, el denominador representa el número de participantes que adquirieron inicialmente un hito del desarrollo motor en el periodo anterior al tratamiento.

^(b) Para el resumen posterior al tratamiento, el denominador representa el número de participantes que inicialmente adquirieron un hito del desarrollo motor antes del tratamiento y no lo perdieron antes del tratamiento o adquirieron un hito del desarrollo motor después del tratamiento.

^(c) El denominador representa el número de participantes que inicialmente adquirieron un hito del desarrollo motor y perdieron ese hito en el periodo anterior al tratamiento.

^(d) El denominador representa el número de participantes que perdieron un hito del desarrollo motor antes del tratamiento y no lo recuperaron antes del tratamiento o perdieron un hito del desarrollo después del tratamiento.

Respiración asistida y apoyo a la alimentación

En la población tratada en MT-1621-101 + TK0102 con una edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 12 años, antes del inicio del tratamiento, 18/39 participantes (46 %) comenzaron a recibir respiración asistida y ningún participante interrumpió la respiración asistida. Tras el inicio del tratamiento, 5/21 participantes (24,0 %) comenzaron a recibir respiración asistida, mientras que 5/23 participantes (22 %) interrumpieron la respiración asistida.

Con respecto al apoyo a la alimentación, antes del inicio del tratamiento, 12/39 participantes (31 %) tenían una sonda de alimentación. Tras el inicio del tratamiento, 4/28 participantes (14 %) comenzaron a recibir apoyo a la alimentación, y 2 de estos participantes interrumpieron posteriormente el apoyo a la alimentación tras el inicio del tratamiento.

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de doxexitina y doxribtimina se han estudiado en voluntarios sanos, en participantes con insuficiencia renal moderada y grave, así como en participantes pediátricos y adultos con TK2d. La farmacocinética de doxexitina y doxribtimina se caracteriza por una variabilidad intra e intersujeto que va de moderada a alta.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de doxecitina y doxribtimina en humanos es desconocida, pero se prevé que sea baja (< 10 %). Tras la administración oral de doxecitina y doxribtimina, las concentraciones máximas medias ($C_{m\acute{a}x}$) de dC y dT se alcanzan aproximadamente en 1,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$) en estado de ayuno. Las exposiciones sistémicas ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-t} ajustadas al valor basal) tras dosis orales únicas crecientes de doxecitina y doxribtimina (86,6 mg/kg, 173,4 mg/kg y 266,6 mg/kg) en voluntarios sanos aumentan de forma inferior a la proporcional a la dosis para dC (valores AUC_{0-t} de media geométrica [%geoCV] de 13,49 [94,1], 23,23 [66,7] y 30,79 [76,5] ng*h/ml, respectivamente) y de forma superior a la proporcional a la dosis para dT (valores AUC_{0-t} de media geométrica [%geoCV] de 12,56 [124,9], 31,71 [126,6] y 91,15 [94,1] ng*h/ml, respectivamente).

La administración de 266,6 mg/kg de doxecitina y doxribtimina con una comida rica en grasas y calorías aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-t} ajustadas al valor basal en un 79 % y un 137 %, respectivamente, para la dC plasmática, y en un 27 % y un 74 %, respectivamente, para la dT plasmática en comparación con el estado de ayuno, confirmando un efecto significativo de la comida. La comida rica en grasas y calorías tendió a prolongar el $T_{m\acute{a}x}$ de dC y dT hasta valores medios de 2,02 h para dC y 4,00 h para dT, respectivamente.

KYGEVVI debe tomarse con alimentos para asegurar una mayor biodisponibilidad de doxecitina y doxribtimina, así como para minimizar la variabilidad farmacocinética (PK) debida a la dosificación inconsistente en estados de alimentación y ayuno.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de doxecitina y doxribtimina es relativamente débil (menos del 10 % de unión).

Biotransformación

La desoxicitidina y la dT son degradadas (catabolizadas) principalmente por la citidina desaminasa y la timidina fosforilasa, respectivamente, a las nucleobases y a la 2-desoxi- α -D-ribose 1-fosfato. Los productos intermedios del catabolismo de la desoxicitidina son la desoxiuridina, el uracilo y el dihidrouracilo con los productos finales β -alanina, amoniaco y CO_2 . La timina, la pirimidina nucleobase de la desoxitimidina, se cataboliza posteriormente a dihidrotimina y, en última instancia, a ácido γ -aminoisobutírico y CO_2 . Doxecitina y doxribtimina no son sustratos de enzimas CYP conocidas.

Eliminación

No se ha determinado el balance de masa de dC y dT tras la administración oral de doxecitina y doxribtimina. Se considera que el metabolismo hepático y extrahepático es la principal vía de eliminación de dC y dT a concentraciones plasmáticas relevantes para el intervalo de dosis propuesto de doxecitina y doxribtimina.

La excreción urinaria de dC y dT intactas es extremadamente baja (<1 % de la dosis) en voluntarios sanos tras la administración oral única de doxecitina y doxribtimina. Sin embargo, teniendo en cuenta la baja biodisponibilidad oral prevista, la eliminación renal podría ser más pronunciada. Por lo tanto, la eliminación renal de dC y dT inalteradas es probablemente una vía menor en el intervalo de dosis propuesto.

Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (rango: 0,8 a 81 años), el sexo y la raza no fueron covariables significativas en la variabilidad de la farmacocinética de doxecitina y doxribtimina; la edad fue una covariable significativa de las concentraciones plasmáticas basales estimadas de dT. No se recomiendan ajustes de dosis en función de la edad, el sexo o la raza.

Insuficiencia renal

En un estudio clínico específico, la insuficiencia renal se asoció con un aumento notable de las exposiciones sistémicas ($C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t}) de dC y dT tras una administración oral única de 266,6 mg/kg de doxecitina y doxribtimina (133,3 mg/kg de doxecitina y 133,3 mg/kg de doxribtimina) en voluntarios adultos sin TK2d con insuficiencia renal moderada (TFGe entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²) o grave (TFGe entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²) en comparación con voluntarios sanos emparejados con función renal normal. Las exposiciones sistémicas a dC y dT se caracterizaron por una elevada variabilidad intersujeto. La AUC_{0-t} plasmática de dC ajustada al valor basal (media geométrica) fue un 122 % (56,4 frente a 25,4 ng*h/ml) y un 66 % (52,8 frente a 31,8 ng*h/ml) superior en los participantes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, en comparación con los grupos de control de participantes sanos emparejados en el estudio. La AUC_{0-t} plasmática de dT ajustada al valor basal (media geométrica) fue un 447 % (23,7 frente a 4,34 ng*h/ml) y un 148 % (31,5 frente a 12,7 ng*h/ml) superior en los participantes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, en comparación con los participantes sanos emparejados. La excreción urinaria de dC y dT intactas era baja (menos del 1 % de la dosis) en todos los grupos. Sin embargo, se prevé que la biodisponibilidad oral absoluta sea baja y, por lo tanto, la influencia de la función renal puede subestimarse basándose únicamente en los datos de excreción urinaria.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio específico para evaluar la farmacocinética de doxecitina y doxribtimina en la insuficiencia hepática.

Población pediátrica

A los participantes pediátricos con TK2d en el programa clínico se les administró doxecitina y doxribtimina con el mismo régimen de dosificación (basado en el peso corporal) que a los adultos. No se observaron diferencias sistemáticas en las exposiciones a dC y dT entre los participantes pediátricos y adultos, teniendo en cuenta la variabilidad interindividual y el número limitado de participantes. No se puede descartar el impacto de los procesos de maduración en las vías metabólicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, y toxicidad juvenil.

En la descendencia de conejos se observó una mayor incidencia de aorta distendida, tronco pulmonar estrecho, esternebras deformes, esternebras incompletamente osificadas y centros cervicales incompletamente osificados. Sin embargo, estas malformaciones y variaciones esqueléticas se observaron a exposiciones muy superiores a la exposición humana máxima y solo ocurrieron en fetos nacidos de hembras con toxicidad materna. Además, no se encontró toxicidad embriofetal en ratas. Por lo tanto, estos efectos se consideran poco relevantes para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, líquidos, polvos o alimentos.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Se puede conservar en nevera (2-8 °C). No congelar. Si no se utiliza en 16 horas, la solución oral debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre laminado de PET/Alu/polietileno de baja densidad.

Envase con 30 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación

- Preparar la solución oral de doxecitina y doxiribtimina a temperatura ambiente.
- Utilizar el frasco mezclador y el vaso (el «sistema de dosificación») incluidos en el kit del dispositivo de administración.
- Disolver el número prescrito de sobres de polvo con agua a temperatura ambiente.
 - Cada sobre contiene 2 g de doxecitina y 2 g de doxiribtimina.
 - Utilizar 40 ml de agua por sobre.
- Preparar cada mañana la cantidad necesaria de solución oral para un día o para un volumen diario total superior a 640 ml para pacientes con un peso >85,0 kg, preparar la solución para cada dosis individual por separado.
 - Verter primero la cantidad de agua prescrita en el frasco mezclador. A continuación, añadir el polvo de los sobres.
 - Cerrar el frasco mezclador con el vaso dosificador e invertirlo de arriba abajo al menos 20 veces para mezclarlo.
- Una vez preparada, ingerir la solución oral en un plazo de 16 horas.
- Antes de cada administración, invertir lentamente el frasco mezclador de arriba abajo al menos 3 veces.
- Desechar cualquier resto después de tomar la tercera dosis del día.

Sondas de alimentación

La solución oral reconstituida de KYGEVVI es compatible con las sondas de alimentación más habituales (poliuretano, cloruro de polivinilo, silicona) a partir del calibre 4F y con una longitud máxima de 125 cm. Para purgar la sonda, basta un único paso de purgado utilizando un volumen de agua equivalente al volumen de cebado de la sonda. Seguir las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento.

La solución reconstituida es opalescente e incolora y puede contener algunos residuos de polvo en el fondo o en la superficie.

Consulte las instrucciones de uso que figuran al final del prospecto.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2013/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/MM/AAAA

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Se debe presentar un PGR actualizado en {fecha límite acordada por el CHMP}.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): TK0109: describir la seguridad y los resultados clínicos del tratamiento con doxycitina y doxirbitimina en pacientes con deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d) con edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12 años.	Anualmente (con reevaluación anual)
Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y eficacia de Kygeevi en el tratamiento de pacientes con deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d), el titular de la autorización de comercialización deberá proporcionar actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y eficacia de Kygeevi.	Anualmente (con reevaluación anual)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KYGEVVI 2 g/2 g polvo para solución oral
doxectina/doxribtimina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 2 g de doxectina y 2 g de doxribtimina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución oral
30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso oral después de la reconstitución.

Presione y levante para abrir.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Solución oral reconstituida: utilizar dentro de las 16 horas.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Solución oral reconstituida: No conservar a temperatura superior a 25 °C. Se puede conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2013/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

kygeevi 2 g/2 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

KYGEVVI 2 g/2 g polvo para solución oral
doxycitina/doxribtimina
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

KYGEVVI 2 g/2 g polvo para solución oral doxecitina/doxribtimina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es KYGEVVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KYGEVVI
3. Cómo tomar KYGEVVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KYGEVVI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KYGEVVI y para qué se utiliza

KYGEVVI contiene los principios activos doxecitina y doxribtimina. KYGEVVI es conocido como una terapia de nucleósidos.

KYGEVVI se utiliza en niños y adultos con una edad de inicio de los síntomas de la enfermedad igual o anterior a los 12 años de edad para tratar la deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d), una rara enfermedad hereditaria que causa depleción y delección del ADN mitocondrial.

Las mitocondrias son las partes de la célula que producen la energía celular y contienen su propio material genético denominado ADN mitocondrial. La TK2d está causada por mutaciones (cambios) en un gen llamado TK2, que proporciona instrucciones para producir una proteína conocida como timidina quinasa 2. Esta proteína ayuda a que las mitocondrias funcionen correctamente. Las mutaciones en el gen TK2 dan lugar a la producción de una proteína defectuosa. Como resultado, las mitocondrias no pueden producir suficientes copias de su propio ADN, lo que provoca una pérdida gradual de energía en los pacientes con TK2d. La TK2d principalmente afecta a los músculos, provocando debilidad, especialmente en los músculos utilizados para el movimiento, para respirar y tragar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KYGEVVI

No tome KYGEVVI

- si es alérgico a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a tomar KYGEVVI si:

- Tiene o ha tenido problemas hepáticos, ya que durante el tratamiento con KYGEVVI puede producirse un aumento en las pruebas de función hepática. Su médico le realizará un control hepático antes y durante el tratamiento con KYGEVVI.
- Tiene diarrea, ya que es posible que su médico deba ajustar la dosis.

Otros medicamentos y KYGEVVI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos capaces de destruir células, como las cancerosas y medicamentos antivirales (por ejemplo, cedazuridina, cisplatino, tipiracilo, brivudina, estavudina, ribavarina, fludarabina)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconocen los efectos de KYGEVVI en el embarazo, por lo que no debe tomar este medicamento si está embarazada o cree que puede estarlo, a menos que su médico se lo recomiende específicamente.

Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Esto se debe a que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna, aunque no se esperan efectos sobre el bebé.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no tiene ningún efecto o casi ninguno sobre la conducción y el uso de máquinas.

3. Cómo tomar KYGEVVI

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el manejo de los trastornos mitocondriales.

Posología de KYGEVVI

- La dosis de KYGEVVI se ajusta en función de su peso. Su médico le indicará el número de sobres y el volumen de agua que debe utilizar para preparar su dosis diaria.
- La dosis diaria inicial recomendada es de 130 mg de doxecitina y 130 mg de doxribtimina por cada kg de peso corporal al día.
- Su médico puede ajustar la dosis según su nivel de tolerancia al tratamiento.
- Su médico puede ajustar el número de sobres necesarios para alcanzar la dosis recomendada, en función de los cambios en su peso.
- Tome siempre este medicamento con alimentos.

Preparación de KYGEVVI

- Utilice el sistema de dosificación recomendado (frasco mezclador y vaso dosificador) para preparar la solución oral reconstituida.
- KYGEVVI se debe preparar únicamente con agua a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
- No mezcle el polvo de KYGEVVI con otros medicamentos, líquidos, polvos o alimentos.
- Lea atentamente y siga las «**instrucciones de uso**» adjuntas para preparar y tomar KYGEVVI.

Toma de KYGEVVI

- Por vía oral (boca) 3 veces al día, en dosis iguales, aproximadamente cada 6 horas \pm 2 horas.
- Debe tomar KYGEVVI con alimentos.
- Si olvida tomar una dosis o no está seguro de haberla tomado completa, no tome una dosis adicional. Espere hasta la siguiente dosis programada.
- Si es necesario, este medicamento puede administrarse a través de una sonda de alimentación, durante o después de la toma (ver sección «Uso de una sonda de alimentación»).

Uso de una sonda de alimentación

- KYGEVVI solución oral es compatible con las sondas de alimentación más comunes (poliuretano, cloruro de polivinilo, silicona) a partir de un calibre mínimo de 4F y una longitud máxima de 125 cm.
- Asegúrese de que KYGEVVI se administra durante o después de una toma.
- Si toma o administra KYGEVVI a través de una sonda de alimentación, asegúrese de seguir las instrucciones del fabricante. Para más información, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si toma más KYGEVVI del que debe

Si sospecha que ha tomado accidentalmente una dosis de KYGEVVI superior a la recetada, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Si olvidó tomar KYGEVVI

Si olvida una dosis, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si faltan menos de 2 horas para la siguiente toma planificada, sátese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble o extra para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con KYGEVVI

La interrupción o suspensión del tratamiento con este medicamento puede provocar la reaparición de los síntomas. Antes de dejar de tomar KYGEVVI, consulte con su médico, quien le explicará los posibles efectos adversos y riesgos. También, es posible que su médico decida hacerle un seguimiento más estrecho.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea
- Vómitos (náuseas)
- Dolor abdominal (vientre)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KYGEVVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el sobre y el envase después de “EXP/CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Solución reconstituida

Una vez reconstituida, la solución debe utilizarse en un plazo de 16 horas.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Se puede conservar en nevera (entre 2 y 8 °C). No congelar.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KYGEVVI

- Los principios activos son doxecitina y doxribtimina. Un sobre contiene 2 g de doxecitina y 2 g de doxribtimina.
- Los demás componentes son sílice coloidal anhidra (E551), estearato de magnesio (E470b).

Aspecto del producto y contenido del envase

KYGEVVI es un polvo para solución oral de color blanco a blanquecino, envasado en sobres individuales. Cada caja contiene 30 sobres.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: + 370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: + 372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: + 371 67 370 250

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Instrucciones de uso

Índice

- **Instrucciones de uso**
 - Información importante
- **Antes de empezar**
 - Utensilios necesarios para preparar y tomar o administrar KYGEVVI
- **Información importante**
 - Qué necesita saber antes de empezar a preparar y tomar o administrar KYGEVVI
- **Cómo preparar su dosis diaria de KYGEVVI**
 - Preparar los utensilios necesarios
 - Medir el agua y añadir los sobres de polvo
 - Mezclar el medicamento y examinarlo
- **Métodos de dosificación**
 - Cómo medir su dosis individual
- **Dosis individuales iguales o superiores a 50 ml**
 - Mida y tome o administre su dosis individual
- **Dosis individuales inferiores a 50 ml**
 - Mida y tome o administre su dosis individual
- **Entre dosis individuales**
 - Limpieza después de la primera y segunda dosis individual
- **Limpieza al final del día**
 - Vaciar y limpiar después de la tercera dosis individual
- **Mantenimiento del vaso dosificador**
 - Sustitución de la junta en caso de extravío o deterioro
- **Información de contacto**
 - Póngase en contacto con su médico o farmacéutico

Instrucciones de uso

Información importante

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo preparar y tomar «o administrar» la dosis diaria necesaria de KYGEVVI.

Lea estas instrucciones de uso antes de tomar o administrar KYGEVVI y cada vez que renueve la medicación. Es posible que haya nueva información. Esta información no sustituye la consulta con su profesional sanitario sobre su enfermedad o tratamiento.

Cuando se le recete KYGEVVI por primera vez, se le proporcionarán la(s) caja(s) de 30 sobres de polvo de KYGEVVI y el kit del dispositivo de administración (ver **Figura A**).

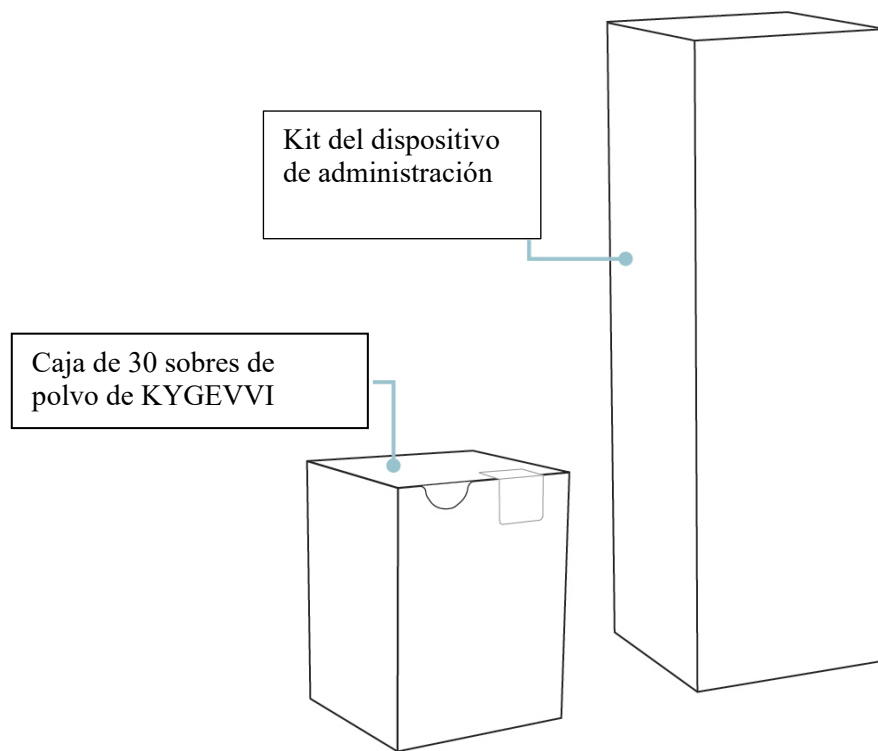
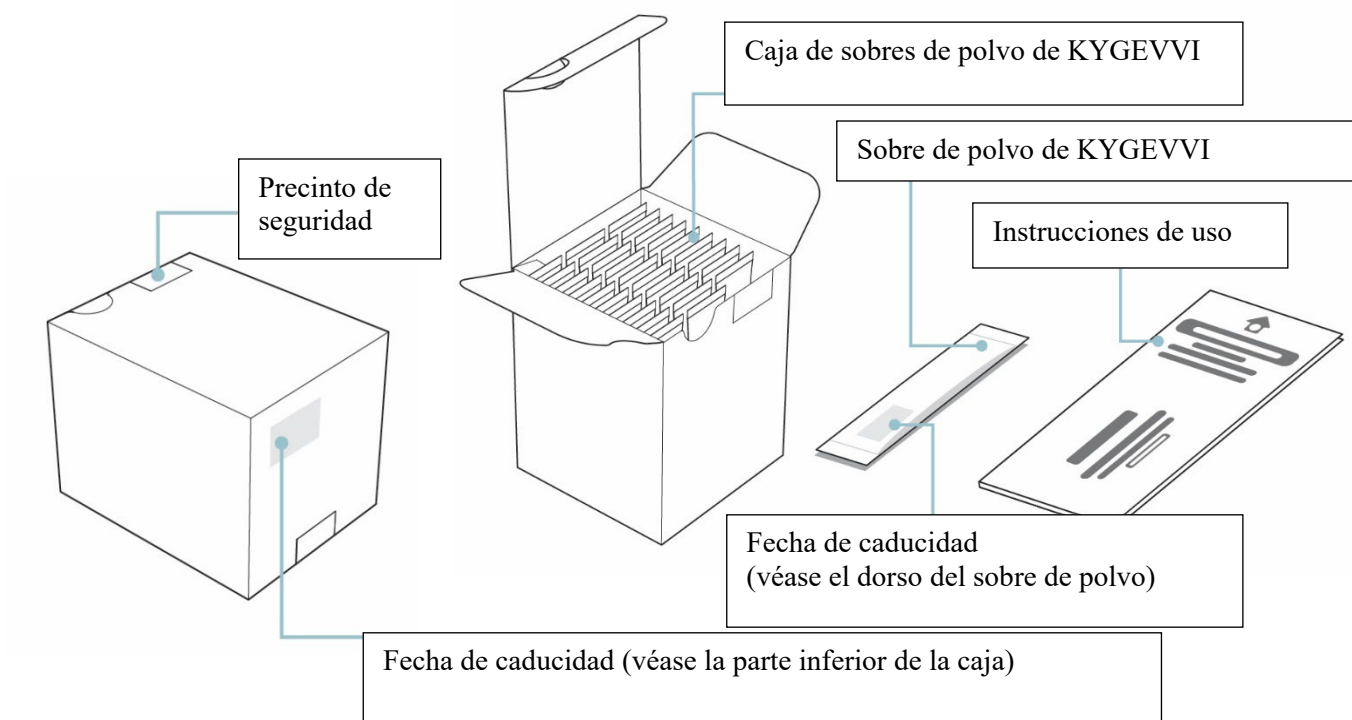


Figura A

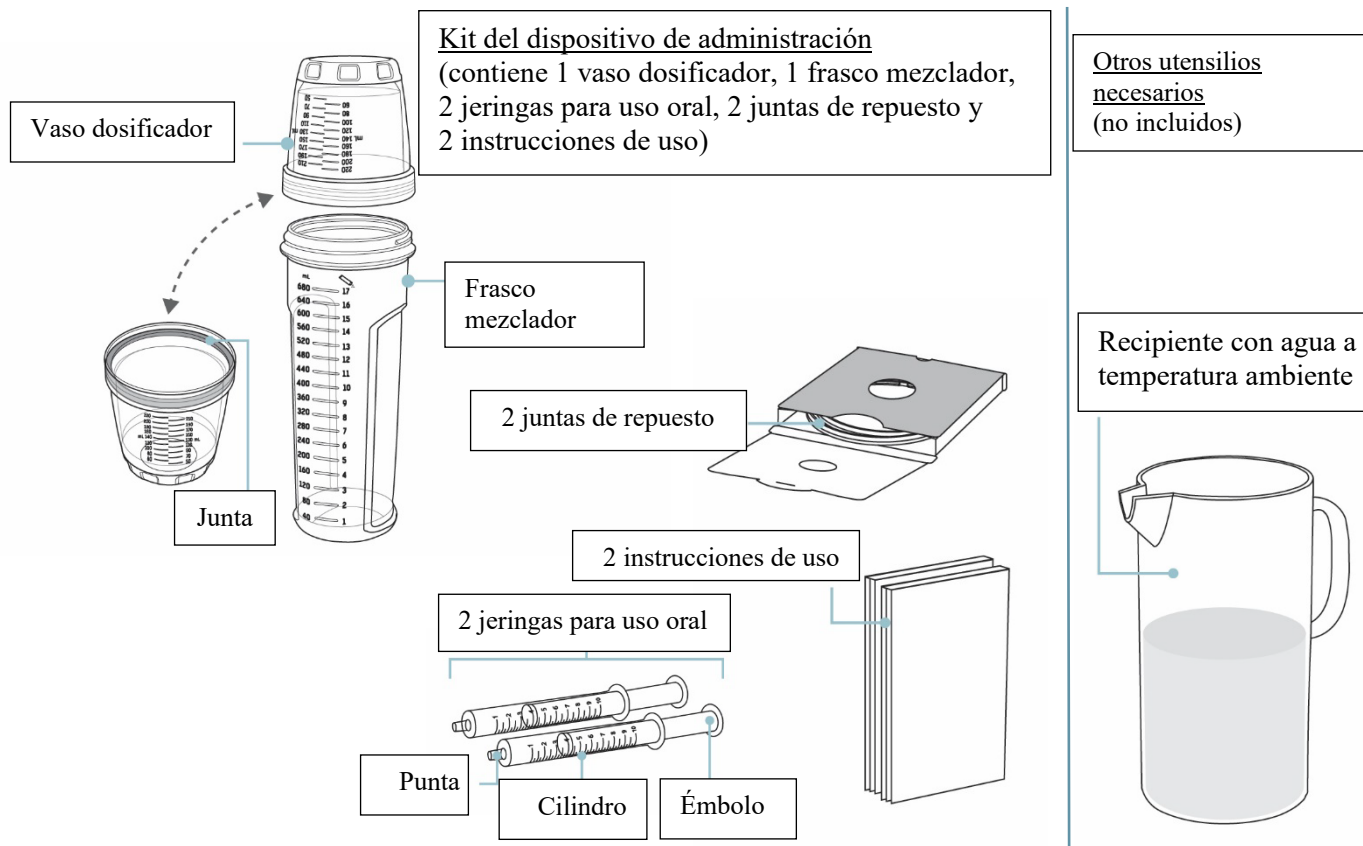
Antes de empezar

Utensilios necesarios para preparar y tomar o administrar KYGEVVI Caja de 30 sobres de polvo de KYGEVVI



Antes de empezar

Utensilios necesarios para preparar y tomar o administrar KYGEVVI

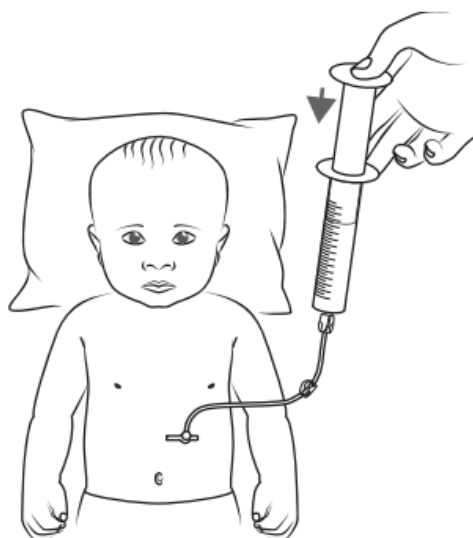


Información importante

Qué necesita saber antes de empezar a preparar y tomar o administrar KYGEVVI

- Deberá preparar la **cantidad diaria** de KYGEVVI solución oral que se tomará en **3 dosis iguales** a lo largo del día (aproximadamente cada **6 horas**).
- Si usted o el paciente al que cuida pesa más de 85,0 kg, es posible que su médico le indique que debe preparar las 3 dosis diarias por separado. En este caso, es importante que consulte con su médico para seguir las instrucciones específicas de la preparación.
- Solo los adultos deben preparar y administrar KYGEVVI.
- Utilice exclusivamente el vaso dosificador, el frasco mezclador y las jeringas para uso oral incluidos en el kit del dispositivo de administración.
- Cada kit del dispositivo de administración incluye dos jeringas para uso oral. Guarde la segunda jeringa para uso oral como repuesto.
- Enjuague y seque el frasco mezclador y el vaso dosificador antes del primer uso. **No** utilice el vaso dosificador, el frasco mezclador o la jeringa para uso oral si parecen estar sucios o dañados.
- Cada kit del dispositivo de administración puede utilizarse durante 6 meses. Contacte con su profesional sanitario cuando necesite un reemplazo.
- Póngase en contacto con su profesional sanitario o farmacéutico para que le cambien el frasco mezclador, el vaso dosificador o la jeringa para uso oral si están dañados o si las marcas han desaparecido o ya no son legibles.
- **No** utilice los sobres de polvo si el precinto de seguridad de la caja está roto.
- Mezcle el polvo de KYGEVVI solo con agua a temperatura ambiente. **No** mezcle el polvo de KYGEVVI con agua fría o caliente, leche en polvo ni ningún otro líquido o alimento. Es posible que le sobre KYGEVVI solución oral después de tomar las 3 dosis individuales. Tire (deseche) cualquier resto de KYGEVVI solución oral al final del día.
- Si se derrama polvo del sobre antes de usarlo, **no** lo utilice. Téilo y use un sobre de polvo de KYGEVVI nuevo.

KYGEVVI solución oral es compatible con la mayoría de las sondas de alimentación. Siga los pasos de este prospecto para preparar su dosis diaria de KYGEVVI y luego siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar KYGEVVI utilizando una sonda de alimentación.



Cómo preparar su dosis diaria de KYGEVVI

Prepare los utensilios necesarios

Paso 1

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Coloque el frasco mezclador, el vaso dosificador y la jeringa para uso oral (si la necesita para medir su dosis individual) sobre una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada. Si el vaso dosificador está acoplado al frasco mezclador, desenrosque el vaso dosificador del frasco mezclador y sepárelo (ver **Figura B**).
- Al abrir la caja de KYGEVVI por primera vez, rompa el precinto de seguridad.
- Extraiga de la caja el número recetado de sobres de polvo de KYGEVVI necesarios para preparar la dosis diaria de KYGEVVI. La dosis diaria de KYGEVVI se divide en 3 dosis individuales.
- No** abra los sobres de polvo de KYGEVVI hasta el paso 2.

Nota: El frasco mezclador tiene marcas en la parte frontal en incrementos de 40 ml, cada incremento equivale a un sobre de medicamento.

El vaso dosificador tiene marcas en la parte delantera y trasera en incrementos de 10 ml, desplazadas para permitir incrementos de medidas de 5 ml.

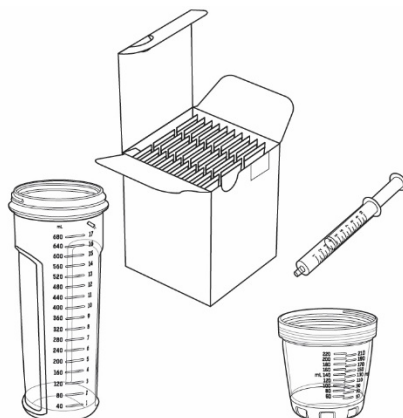


Figura B

Cómo preparar su dosis diaria de KYGEVVI

Mida el agua y añada los sobres de polvo

Paso 2

- En una superficie plana, vierta en el frasco mezclador la cantidad de agua a temperatura ambiente indicada por su profesional sanitario (ver **Figura C**).
 - No** vierta el agua en el vaso dosificador.
 - Importante:** **No** añada sobres de polvo al frasco mezclador antes de este paso.
- Compruebe que el frasco mezclador contiene agua hasta la marca que coincide con la cantidad recetada por su profesional sanitario. La marca también debe coincidir con el número de sobres necesarios para la dosis diaria (ver **Figura C**).
- Compruebe que ha contado el número correcto de sobres de polvo de KYGEVVI para su dosis diaria, según lo indicado en su receta.
- Golpee el sobre de polvo sobre una superficie dura para que el polvo se asiente en el fondo del sobre, lejos de la línea de puntos (ver **Figura D**).
- Dóblelo con cuidado y rómpalo o córtelo por la línea de puntos (ver **Figura E**). Si se derrama polvo, **no** lo utilice. Deseche el sobre de polvo y utilice uno nuevo.
- Vacíe todo el contenido del sobre de polvo en el frasco mezclador que contiene agua. Tenga cuidado para que no se le caiga el sobre de polvo en el frasco mezclador (ver **Figura F**).
- Vierta solo 1 sobre de polvo a la vez en el frasco mezclador. Repita los pasos del **2d** al **2f**, para cada sobre de polvo hasta que haya vertido el número recetado de sobres de polvo para la cantidad necesaria para la dosis diaria.



Compruebe el nivel de agua en el frasco mezclador

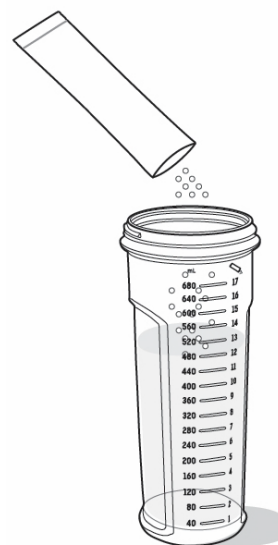
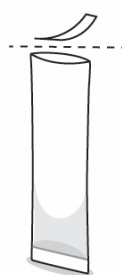
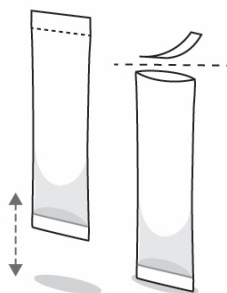


Figura C

Figura D

Figura E

Figura F

Cómo preparar su dosis diaria de KYGEVVI

Mezcle y compruebe el medicamento

Paso 3

- Enrosque firmemente el vaso dosificador en el frasco mezclador (ver **Figura G**).
- Coloque una mano en la base del frasco mezclador y la otra en el extremo del vaso dosificador. Invierta lentamente el frasco de arriba a abajo. **Repita esta operación al menos 20 veces** (ver **Figura H**).
- Compruebe la solución. Si observa grumos, continúe invirtiendo el frasco hasta que desaparezcan (ver **Figura I**).
- Es normal que la solución se vuelva turbia y que queden algunos residuos de polvo en el fondo o en la parte superior.

Ya ha preparado la dosis diaria necesaria de KYGEVVI solución oral para **3 dosis individuales** o su dosis individual si su médico le ha indicado que prepare sus dosis individuales por separado. Tome KYGEVVI solución oral con un tentempié o una comida.

Figura G

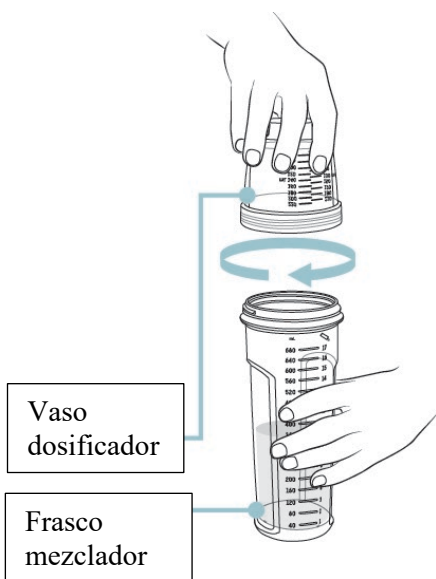


Figura H

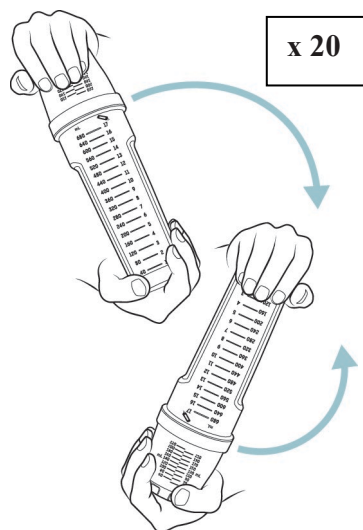
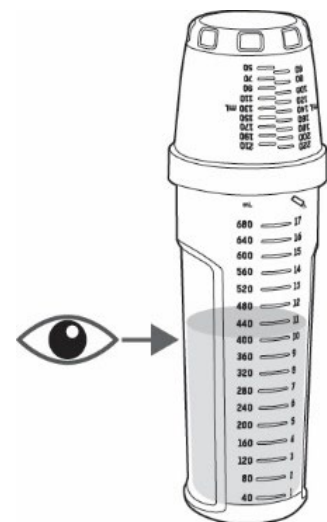


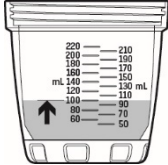

Figura I



Métodos de dosificación

Cómo medir su dosis individual

Existen 2 métodos diferentes para tomar o administrar KYGEVVI solución oral dependiendo de su dosis individual. Utilice la tabla siguiente para identificar los pasos que debe seguir:

Dosis iguales o superiores a 50 ml	Dosis inferiores a 50 ml (el vaso dosificador solo se utiliza para preparar la dosis)
<p data-bbox="306 495 507 524">Ejemplo 100 ml</p>  <p data-bbox="323 797 491 826">Siga el paso 4</p>	<p data-bbox="769 495 970 524">Ejemplo 14 ml</p>  <p data-bbox="769 797 936 826">Siga el paso 5</p>

Dosis individuales iguales o superiores a 50 ml

Mida y tome o administre su dosis individual

Deberá utilizar el vaso dosificador para medir y tomar o administrar una dosis individual.

Paso 4. Dosis individuales iguales o superiores a 50 ml

- Compruebe que el vaso dosificador esté bien enroscado al frasco mezclador y mezcle la solución oral ya preparada invirtiendo lentamente el frasco mezclador de arriba a abajo al menos 3 veces.
- Desenrosque el vaso dosificador del frasco mezclador y colóquelo sobre una superficie plana.
- Vierta KYGEVVI solución oral del frasco mezclador en el vaso dosificador hasta alcanzar la marca del vaso dosificador correspondiente a la dosis individual que le han recetado (ver **Figura J**). **Nota:** Es posible que su dosis sea diferente a la dosis que aparece en la Figura J.
- Beba o administre toda la solución oral del vaso dosificador (ver **Figura K**).
- Cuando llegue el momento de la **segunda o tercera dosis individual**, repita del **paso 4a al 4d** para cada dosis individual.
- Después de la **primera o segunda dosis individual**, vaya al **paso 6** para ver cómo limpiar los utensilios y conservar KYGEVVI solución oral. Después de la **tercera dosis individual**, vaya al **paso 7** para ver cómo limpiar los utensilios y desechar KYGEVVI solución oral.



Figura J



Figura K

Dosis individuales inferiores a 50 ml

Mida y tome o administre su dosis individual

Paso 5 – Dosis individuales inferiores a 50 ml

Deberá utilizar el vaso dosificador y la jeringa para uso oral para medir y tomar o administrar su dosis.

- a) Mezcle la solución oral ya preparada invirtiendo lentamente el frasco mezclador de arriba abajo al menos 3 veces.
- b) Desenrosque el vaso dosificador del frasco mezclador y colóquelo sobre una superficie plana.
- c) Vierta en el vaso dosificador una cantidad de solución oral ligeramente superior a la necesaria para la dosis individual recetada (ver **Figura L**).
- d) Empuje el émbolo de la jeringa para uso oral hasta el fondo para asegurarse de que no quede aire en la jeringa para uso oral al medir la dosis (ver **Figura M**).

Si administra la solución oral a niños pequeños, deben estar sentados y sujetos para evitar el riesgo de que la solución oral se vaya por el conducto equivocado o de que se atraganten.

- e) Coloque la punta de la jeringa para uso oral en el vaso dosificador con la solución oral. Llene la jeringa para uso oral tirando del émbolo hacia atrás hasta que llegue a la marca de la jeringa para uso oral que coincide con su dosis individual recetada (ver **Figura N**). Tal vez deba repetir el **paso 5e** dependiendo de su dosis individual.



Figura L

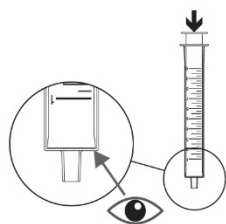


Figura M



Figura N

- f) Coloque la punta de la jeringa para uso oral en la boca y dirija la punta hacia el interior de cualquiera de las mejillas (ver **Figura O**).
- g) Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que la jeringa para uso oral se quede vacía (ver **Figura O**).

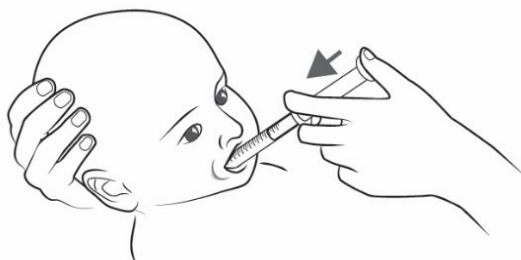


Figura O

- h) Si la dosis recetada es superior a 10 ml, repita los pasos del **5d** al **5g** hasta tomar o administrar la dosis individual completa.
- i) Vierta la solución oral sobrante del vaso dosificador en el frasco mezclador.
- j) Cuando llegue el momento de la **segunda o tercera dosis individual**, repita los pasos del **5a** al **5i** para cada dosis individual.
- k) Después de la **primera o segunda dosis individual**, vaya al **paso 6** para ver cómo limpiar los utensilios y conservar KYGEVVI. Después de la **tercera dosis individual**, vaya al **paso 7** para ver cómo limpiar los utensilios y desechar KYGEVVI.

Entre dosis individuales

Limpieza después de la primera y segunda dosis individual

Paso 6.

Tras completar la primera o segunda dosis individual:

- Enjuague el vaso dosificador con agua fría después de cada uso (ver **Figura P**).
- Seque el vaso dosificador con una toalla limpia y seca.
- Una vez seco el vaso dosificador, enrósquelo firmemente en el frasco mezclador (ver **Figura Q**) y guárdelo a temperatura ambiente o en nevera hasta que llegue el momento de la siguiente dosis individual.
 - Si ha utilizado la jeringa para uso oral, límpiela con agua fría:
 - Enjuague la jeringa para uso oral con agua fría llenando la jeringa para uso oral con agua y empujándola de nuevo hacia fuera (ver **Figura R**). A continuación, retire el émbolo del cilindro y enjuague el émbolo y el cilindro (ver **Figura R**) bajo el grifo hasta que queden limpios.
 - Deje secar el cilindro y el émbolo de la jeringa para uso oral al aire libre. Cuando el cilindro y el émbolo de la jeringa para uso oral estén secos, vuelva a colocar el émbolo en el cilindro.
 - **No** lave el vaso dosificador ni la jeringa para uso oral en el lavavajillas.



Figura P

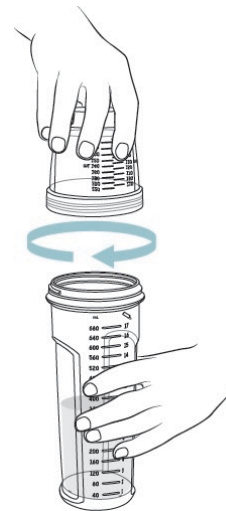


Figura Q



Figura R

Limpieza al final del día

Vaciar y limpiar después de la tercera dosis individual

Paso 7

Después de tomar o administrar la tercera dosis individual, deseche cualquier resto de KYGEVVI solución oral en el fregadero.

No guarde KYGEVVI solución oral para otro día.

- Retire la junta del vaso dosificador para limpiarla a fondo (ver **Figura S**).
- Lave a mano el frasco mezclador, el vaso dosificador y la junta con agua tibia y jabón. Utilice un cepillo para eliminar cualquier residuo que haya quedado en el frasco mezclador o en el vaso dosificador (ver **Figura T**).
- Seque el frasco mezclador, el vaso dosificador y la junta con una toalla limpia. Vuelva a colocar la junta seca en el vaso dosificador, con el **lado fino de la junta** orientado hacia la ranura.
- Si ha utilizado la jeringa para uso oral, límpiela con agua fría:
 - Enjuague la jeringa para uso oral con agua fría llenando la jeringa para uso oral con agua y empujándola de nuevo hacia fuera (ver **Figura U**). A continuación, extraiga el émbolo del cilindro y enjuáguelo bajo el grifo hasta que quede limpio (ver **Figura U**).
 - Deje secar el cilindro y el émbolo de la jeringa para uso oral al aire libre. Cuando el cilindro y el émbolo de la jeringa para uso oral estén secos, vuelva a colocar el émbolo en el cilindro.
- **No** lave el frasco mezclador, el vaso dosificador, la junta ni la jeringa para uso oral en el lavavajillas.
- Guarde todos los utensilios en un lugar limpio y seco, fuera del alcance de los niños, para utilizarlos al día siguiente.



Figura S

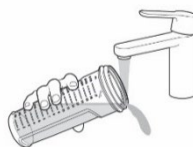


Figura T



Figura U

Mantenimiento del vaso dosificador

Sustitución de la junta en caso de extravío o deterioro

Cambio de la junta del vaso dosificador

Si extravía la junta del vaso dosificador o si observa fugas cuando el frasco mezclador y el vaso dosificador están bien cerrados, cambie la junta utilizando una de las dos juntas de repuesto incluidas en el kit del dispositivo de administración. Siga estos pasos para sustituir la junta:

- Retire la junta del vaso dosificador (ver **Figura V**). Omita este paso si ha extraviado la junta.
- Lave la ranura del vaso dosificador con agua templada (ver **Figura W**).
- Saque una junta nueva de la caja de juntas de repuesto (ver **Figura X**).
- Introduzca la junta en la ranura del vaso dosificador con el **lado fino de la junta** apuntando hacia la ranura (ver **Figura Y**).



Figura V



Figura W

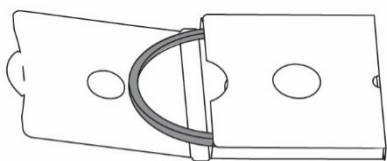


Figura X



Figura Y

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre estas instrucciones de uso.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR
LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.