

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ругукунд 5 mg филмирани таблетки  
Ругукунд 20 mg филмирани таблетки  
Ругукунд 50 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Ругукунд 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg митапиват (mitapivat) (под формата на сулфат).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,3 mg лактоза (под формата на монохидрат).

### Ругукунд 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg митапиват (mitapivat) (под формата на сулфат).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,4 mg лактоза (под формата на монохидрат).

### Ругукунд 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg митапиват (под формата на сулфат).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 3,4 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### Ругукунд 5 mg филмирани таблетки

Сини, кръгли филмирани таблетки, с диаметър приблизително 5 mm, с отпечатан с черно мастило надпис „M5“ от едната страна и без надпис от другата страна.

### Ругукунд 20 mg филмирани таблетки

Сини, кръгли филмирани таблетки, с диаметър приблизително 8 mm, с отпечатан с черно мастило надпис „M20“ от едната страна и без надпис от другата страна.

### Ругукунд 50 mg филмирани таблетки

Сини, с продълговата форма филмирани таблетки с размер приблизително 16 mm x 6,8 mm, с отпечатан с черно мастило надпис „M50“ от едната страна и без надпис от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Рурукунд е показан за лечение на дефицит на пируват киназа (ПК дефицит) при възрастни пациенти (вж. точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната начална доза е 5 mg, приемана перорално два пъти дневно.

За да се повишат постепенно нивата на хемоглобин (Hb) и да се постигне максимален ефект, Рурукунд трябва да се титрира чрез последователно прилагане на дози 5 mg два пъти дневно, 20 mg два пъти дневно и 50 mg два пъти дневно, като дозата се повишава последователно на всеки 4 седмици (вж. Таблица 1). Преди повишаване на дозата до следващото ниво трябва да се оцени нивото на Hb и нуждата от кръвопреливане, тъй като при някои пациенти може да се постигнат и да се поддържат нормални нива на Hb при прием на 5 mg два пъти дневно или при прием на 20 mg два пъти дневно. Максималната препоръчителна доза е 50 mg два пъти дневно.

Рурукунд е предназначен за продължително лечение. Рурукунд трябва да се спре, ако даден пациент не получи подобрение на хемолитичната анемия при максималната препоръчителна доза, въз основа на общите лабораторни резултати и клиничния статус на пациента, освен ако няма друго обяснение за липсата на отговор (напр. кървене, хирургическа операция, други съпътстващи заболявания).

**Таблица 1: Схема на титриране и поддържане на дозата**

Продължителност	Титриране и поддържане на доза
Ден 1 до Седмица 4	<b>Всички пациенти:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>5 mg два пъти дневно</li></ul>
Седмица 5 до Седмица 8	Ако нивото на Hb е под границата на нормата или пациентът е имал нужда от кръвопреливане в рамките на последните 8 седмици: <ul style="list-style-type: none"><li>Повишете до 20 mg два пъти дневно и запазете тази доза 4 седмици.</li></ul> Ако нивото на Hb е в границите на нормата и пациентът не е имал нужда от кръвопреливане в рамките на последните 8 седмици: <ul style="list-style-type: none"><li>Запазете приема на 5 mg два пъти дневно.</li></ul>
Седмица 9 до Седмица 12	Ако нивото на Hb е под границата на нормата или пациентът е имал нужда от кръвопреливане в рамките на последните 8 седмици: <ul style="list-style-type: none"><li>Повишете до доза 50 mg два пъти дневно и запазете тази доза след това.</li></ul> Ако нивото на Hb е в границите на нормата и пациентът не е имал нужда от кръвопреливане в рамките на последните 8 седмици: <ul style="list-style-type: none"><li>Запазете приема на настоящата доза (5 mg два пъти дневно или 20 mg два пъти дневно).</li></ul>
Поддържане	Ако нивото на Hb се понижи, обмислете постепенно повишаване на дозата до максимум 50 mg два пъти дневно според горната схема.

#### *Прекъсване или спиране*

За да се сведе до минимум рискът от остра хемолиза, трябва да се избягва рязко прекъсване или спиране на Рурукунд. Дозата трябва да се намалява до постепенно спиране на лекарствения

продукт в продължение на период от 1-2 седмици (вж. Таблица 2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на остра хемолиза с влошаваща се анемия (вж. точки 4.4 и 4.8).

**Таблица 2: Схема за постепенно намаляване на дозата**

Настояща доза	Схема за постепенно намаляване на дозата		
	Ден 1-7	Ден 8-14	Ден 15
5 mg два пъти дневно	5 mg веднъж дневно	Преустановяване	N/A
20 mg два пъти дневно	20 mg веднъж дневно	5 mg веднъж дневно	Преустановяване
50 mg два пъти дневно	50 mg веднъж дневно	20 mg веднъж дневно	Преустановяване

N/A: неприложимо.

#### *Пропусната доза*

Ако са изминали 4 или по-малко часа от времето, когато е трябвало да бъде приета доза Rukyd, тя трябва да бъде приложена веднага, щом е възможно. Ако са изминали повече от 4 часа от времето, когато е трябвало да бъде приета доза, тогава не трябва да се прилага доза, която да я замести, като пациентът трябва да изчака до приема на следващата доза по график. След това пациентът трябва да се върне към своята нормална схема на прилагане.

#### *Корекции на дозата поради нежелани събития*

Ако е необходимо понижение на дозата, за да се овладее нежелано събитие и/или да се подобри поносимостта, дозата може да бъде понижена до следващото по-ниско дозово ниво, 20 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно.

Ако пациентът трябва да спре лекарствения продукт поради нежелано събитие, трябва да се следва схемата за постепенно намаляване на дозата (Таблица 2). В ситуации, когато рискът за пациента от нежеланото събитие е по-голям от риска от остра хемолиза в резултат от внезапното спиране на лекарствения продукт, лечението може да не се спира чрез постепенно намаляване на дозата, но пациентът трябва да бъде наблюдаван за признаци на остра хемолиза с влошаваща се анемия.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст. При пациенти в старческа възраст не са препоръчителни изменения на дозата (вж. точки 5.1 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане. Не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

##### *Бъбречно увреждане*

Има ограничени данни при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. При пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане не са препоръчителни изменения на дозата (вж. точка 5.2.).

Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Rukyd при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни. Не са провеждани неклинични проучвания при ювенилни животни (вж. точка 5.3).

## Начин на приложение

За перорално приложение.

Ругукунд може да се приема със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Таблетките не трябва да се разделят, разтрошават, дъвчат или разтварят, защото понастоящем няма налични данни в подкрепа на други начини на приложение.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Остра хемолиза

След рязко прекъсване или спиране на Ругукунд е наблюдавана остра хемолиза с последваща анемия (вж. точка 4.8). Трябва да се избягва рязкото прекъсване или спиране на лечението с Ругукунд. Препоръчва се постепенно намаляване вместо рязко спиране на приложението (вж. точка 4.2). Ако пациентите преустановят рязко лечението, те трябва да бъдат наблюдавани за признаци на остра хемолиза и анемия, освен другите симптоми, налице може да са следните симптоми и признаци: жълтеница, пожълтяване на склерите и тъмна урина.

### Ефикасност при различните видове мутации

Двете клинични проучвания фаза 3 *ACTIVATE* и *ACTIVATE-T* изключват пациенти, които са хомозиготни за мутацията R479H или които имат 2 мутации, които не са миссенс (без наличието на друга миссенс мутация) в PKLR гена. В клиничното проучване фаза 2 има 10 участници с 2 мутации, които не са миссенс (без наличието на друга миссенс мутация) в гена PKLR и 5 участници, хомозиготни за мутацията R479H. Пациентите с тези мутации е по-малко вероятно да отговорят на лечение с Ругукунд (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се преустанови, ако не се наблюдава клинична полза (вж. точка 4.2).

### Лекарствени взаимодействия

#### *Хормонални контрацептиви*

Митапиват може да понижи системната експозиция на хормоналните контрацептиви, които са чувствителни субстрати на цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (напр. етинилестрадиол) (вж. точка 4.5). Жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно употребата на допълнителни или алтернативни методи за контрацепция (вж. точка 4.6).

#### *Едновременно приложение на други лекарствени продукти*

Едновременното приложение на определени лекарствени продукти с митапиват може да доведе до повишен риск от безсъние или промяна на ефикасността на митапиват или промяна на ефикасността на едновременно приложените лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Трябва да се имат предвид евентуални лекарствени взаимодействия винаги, когато се започва или спира лечението с митапиват или други лекарствени продукти, съпътстващо прилагани с митапиват.

### Лактоза

Ругукунд съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Митапиват се метаболизира предимно от CYP3A4 и е субстрат за Р-гликопротеин (Р-gp). Митапиват индуцира CYP3A4 и може също да индуцира CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и уридин дифосфат глюконозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1). Митапиват може да инхибира CYP3A4. Митапиват може да индуцира и инхибира Р-gp (вж. точка 5.2).

### Ефекти на други лекарствени продукти върху Pylorid

#### *Инхибитори на CYP3A4*

Ефектът на итраконазол (силен инхибитор на CYP3A4) върху фармакокинетиката на единична доза митапиват е оценен в едно фаза 1 проучване. Итраконазол повишава  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  и  $C_{max}$  на митапиват съответно 4,7 пъти, 4,9 пъти и 1,7 пъти. Повишените експозиции на митапиват в плазмата може да повишат риска от безсъние. Съпътстващата употреба на инхибитори на CYP3A4 с Pylorid трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Ако съпътстващата употреба на инхибитор на CYP3A4 е неизбежна, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за повишен риск от безсъние (вж. точка 4.2).

#### *Индуктори на CYP3A4*

Ефектът на рифампицин (силен индуктор на CYP3A4) върху фармакокинетиката на единична доза митапиват е оценен в едно фаза 1 проучване. Рифампицин понижава  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  и  $C_{max}$  на митапиват съответно с 91%, 91% и 77%. Понижените експозиции на митапиват в плазмата може да намалят ефикасността на Pylorid. Съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A4 с Pylorid трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Ако съпътстващата употреба на индуктор на CYP3A4 е неизбежна, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за намалена ефикасност на митапиват.

#### *Средства, намаляващи стомашната киселинност*

Митапиват демонстрира рН-зависима разтворимост (вж. точка 5.2) и едновременното приложение със средства, намаляващи стомашната киселинност (напр. фамотидин) може да понижи абсорбцията на митапиват (вж. точка 4.4). Съпътстващата употреба на Pylorid с лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, не е оценена в клиничното проучване за лекарствени взаимодействия. Ако съпътстващата употреба на средства за намаляване на стомашната киселинност е неизбежна, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за намалена ефикасност на митапиват.

### Ефект на Pylorid върху други лекарствени продукти

#### *Субстрати на CYP3A4*

Митапиват индуцира и може да инхибира CYP3A4 (вж. точка 5.2) и едновременното приложение с чувствителни субстрати на CYP3A4 (напр. мидазолам) може да промени системната експозиция на тези лекарствени продукти. Съпътстващата употреба на Pylorid със субстрати на този ензим не е оценена в клиничното проучване за лекарствени взаимодействия. По време на лечението с Pylorid трябва да се обмисля използването на алтернативни терапии, които не са чувствителни субстрати на CYP3A4 (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение на Pylorid с чувствителни субстрати на CYP3A4 е неизбежно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани особено когато субстратите са с тесен терапевтичен индекс (напр. алфенатил, карбамазепин, циклоспорин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус).

### Хормонални контрацептиви

Митапиват може да промени системната експозиция на хормоналните контрацептиви, които са чувствителни субстрати на CYP3A4 (напр. етинилестрадиол) (вж. точка 4.4) и може да повлияе тяхната ефикасност (вж. точка 4.6).

### Субстрати на UGT1A1, CYP2B6 и CYP2C

Въз основа на данни *in vitro* митапиват може да индуцира UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (вж. точка 5.2) и може да понижи системната експозиция на субстратите на тези ензими (напр. иринотекан [UGT1A1], бупропион [CYP2B6], омепразол [CYP2C19], репаглинид [CYP2C8], варфарин [CYP2C9]). Съпътстващата употреба на Рукунд със субстрати на тези ензими не е оценена в клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия. По време на лечението с Рукунд трябва да се обмисли използването на алтернативни терапии, които не са субстрати на UGT1A1 или чувствителни субстрати на CYP2B6 или CYP2C (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е неизбежно, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за загуба на терапевтичен ефект на субстратите на тези ензими, особено когато те са с тесен терапевтичен индекс (напр. иринотекан [UGT1A1], циклофосфамид [CYP2B6], валпроева киселина [CYP2C19], паклитаксел [CYP2C8], варфарин, фенитоин [CYP2C9]).

### Субстрати на P-gp

Въз основа на данни *in vitro* митапиват може да индуцира и инхибира P-gp (вж. точка 5.2) и може да променя системната експозиция на субстрати (напр. дабигатран етексилат) на този транспортер. Съпътстващата употреба на Рукунд със субстрати на P-gp не е оценена в клинично проучване за лекарствени взаимодействия. По време на лечението с Рукунд трябва да се обмисли използването на алтернативни терапии, които не са субстрати на P-gp (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение на Рукунд със субстрати на P-gp е неизбежно, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено когато субстратите са с тесен терапевтичен индекс (напр. колхицин, дигоксин).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да избягват бременност, докато приемат Рукунд.

Жените с детероден потенциал трябва да използват контрацепция по време на лечението с Рукунд и за най-малко 1 месец след последната доза. Митапиват може да понижи системната експозиция на хормоналните контрацептиви, които са чувствителни субстрати на CYP3A4 (вж. точки 4.4 и 4.5). Трябва да се обмислят допълнителни или алтернативни методи за контрацепция.

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на митапиват при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Рукунд не се препоръчва по време на бременност при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Не е известно дали митапиват и/или метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи терапията с Рукунд, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Няма данни за ефекта на митапиват върху фертилитета при хора. Проучванията при животни показват обратими ефекти върху женските и мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Докато се приема митапиват, способността на жената или на мъжа да заченат може да бъде повлияна.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ругукунд повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини, ако получат безсъние по време на лечението с Ругукунд (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Оценката за безопасност на Ругукунд се основава на опита от едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при възрастни пациенти с ПК дефицит, които не получават редовно кръвопреливания (*ACTIVATE*), и едно клинично проучване с едно рамо при възрастни пациенти с ПК дефицит, които получават редовно кръвопреливания (*ACTIVATE-T*).

Най-честата нежелана реакция и в двете проучвания е безсъние (19,4%), а най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са понижен естрон (мъже) (43,5%) и понижен естрадиол (мъже) (8,7%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с Ругукунд, установени в клинични проучвания при пациенти с ПК дефицит, са дадени в таблицата по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота според MedDRA: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляващата сериозност.

**Таблица 3: Нежелани реакции**

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Психични нарушения	Безсъние	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Горещи вълни
Изследвания	Понижен естрон (мъже)	Повишен тестостерон в кръвта (мъже) Понижен естрадиол (мъже)

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Остра хемолiza*

Рязкото прекъсване или спиране на Ругукунд може да доведе до остра хемолiza (вж. точка 4.4). За насоки как да бъде прекъснато или спряно лечението вижте точка 4.2.



В едно фаза 2 проучване 2 от 52 пациенти (3,8%) получават хемолиза при внезапно спиране на Ругукунд, включително 1 сериозно нежелано събитие на остра хемолиза. И при двамата пациенти, които получават начална доза Ругукунд 300 mg два пъти дневно, по време на първите 3 седмици от лечението се наблюдава бързо и голямо повишение на Нв. Това е последвано от внезапно спиране на Ругукунд без постепенно намаляване на дозата, което довежда до остра хемолиза с анемия. Пациентите, които са пропуснали няколко дози Ругукунд по-късно в курса на лечение, или при които дозата е постепенно понижена, не получават събития на остра хемолиза.

#### *Промени в нивата на половите хормони*

Митапиват е слаб ароматазен инхибитор *in vitro*. В *ACTIVATE* 1 от 16 (6,3%) мъже получава повишения на тестостерона до над нивата на нормата, а 2 от 16 (12,5%) и 9 от 16 (56,3%) мъже получават понижения съответно на естрадиола и естрогена под долната граница на нормата. В *ACTIVATE-T* 1 от 7 мъже (14,3%) получава понижение на естрогена под долната граница на нормата. Тези промени в хормоналните нива се запазват през целия период на проучването. При пациентите, които спират Ругукунд в края на основния период, хормоналните промени са обратими. Анализът на половите хормони при пациенти от женски пол е ограничен поради физиологичните вариации в хормоналните нива, очаквани през нормалния менструален цикъл, и различните видове хормонални контрацептиви, използвани от тях.

#### *Безсъние*

В *ACTIVATE* се съобщава за безсъние с подобна честота сред пациентите, които получават Ругукунд, и пациентите, които получават плацебо, съобщава се и при 6 от 27 (22,2%) пациенти в *ACTIVATE-T*. В едно проучване фаза 2 5 от 27 (18,5%) пациенти, лекувани с 50 mg два пъти дневно, и 16 от 25 (64%) пациенти, лекувани с 300 mg два пъти дневно, получават безсъние по време на основния период.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В клиничните проучвания при пациенти с ПК дефицит са оценени дози митапиват до 300 mg два пъти дневно. Здрави доброволци получават до 2 500 mg като единична доза и 700 mg два пъти дневно за 14 дни. Един пациент в едно клинично проучване приема 150 mg два пъти дневно, доза по-голяма от препоръчителната доза в това проучване (50 mg два пъти дневно), и не получава никакви свързани с това нежелани събития.

Пациентите, които получават по-висока от препоръчителната максимална доза 50 mg два пъти дневно в клиничните проучвания, съобщават нежелани събития, съвместими с профила на безопасност на митапиват при всички пациенти.

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат лекувани симптоматично и да им бъдат осигурени подходящи поддържащи мерки според нуждата.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, АТС код: B06AX04

#### Механизъм на действие

Митапиват е активатор на пируват киназата и действа като се свързва пряко с тетрамера на пируват киназата. При ПК дефицит пируват киназата (PKR) в червените кръвни клетки (RBC) е във форма, претърпяла мутация, което води до понижени нива на аденозин трифосфат (АТФ), скъсен живот на RBC и хронична хемолиза. Митапиват подобрява енергийната хомеостаза на RBC, като повишава активността на PKR.

#### Фармакодинамични ефекти

При здрави доброволци се наблюдават понижения на 2,3 дифосфоглицерат и повишения на концентрациите на АТФ след приложение на митапиват до достигане на стационарно състояние. Промените в тези фармакодинамични маркери не се считат за значими за оценката на активността му при участници с ПК дефицит, при тях трябва да се разчита само на клинични параметри.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Rугukynd е оценена в 2 многонационални клинични проучвания фаза 3 при пациенти с ПК дефицит: *ACTIVATE* и *ACTIVATE-T*.

#### *Пациенти с ПК дефицит, които не получават редовно кръвопреливания (ACTIVATE)*

Ефикасността на Rугukynd е проучена в едно многонационално, рандомизирано, двойносляпо, с плацебо-контролирано клинично проучване (*ACTIVATE*) на 80 възрастни пациенти с ПК дефицит, които не получават редовно кръвопреливания, дефинирани като получили не повече от 4 кръвопреливания през 52-седмичния период преди лечението и никакви кръвопреливания през 3-месечния период преди лечението. Пациентите са включени, ако имат документирано наличие на най-малко 2 мутантни алела в PKLR гена, от които най-малко 1 е миссенс мутация, и концентрация на Hb по-малка или равна на 100 g/l. Пациентите, хомозиготни за R479H мутацията или с 2 мутации които не са миссенс (без наличието на друга миссенс мутация) в PKLR гена, са изключени, защото тези пациенти не постигат отговор по отношение на нивото на Hb (промяна от изходното ниво на Hb  $\geq 1,5$  g/dl при  $> 50\%$  оценки) във фаза 2 проучването за определяне на дозата. Рандомизацията е стратифицирана по средната стойност на концентрациите на Hb при скрининга ( $< 85$  спр.  $\geq 85$  g/l) и категорията мутация на PKLR гена (миссенс/миссенс спрямо миссенс/която не е миссенс). След период на титриране на дозата с 2 последователни стъпки за повишаване на дозовото ниво до 50 mg два пъти дневно пациентите продължават на фиксирана доза Rугukynd за 12 седмици.

От 80-те пациенти с ПК дефицит 40 пациенти са рандомизирани на Rугukynd. Тридесет и пет от 40-те (87,5%) пациенти, които получават Rугukynd, получават оптимизирана доза 50 mg два пъти дневно след периода на титриране на дозата. Медианата на продължителността на лечението с Rугukynd е 24,1 седмици (диапазон 23,6 до 27,4 седмици). Като цяло 30 (75%) пациенти имат експозиция на Rугukynd за  $> 24$  седмици. Сред 80-те рандомизирани пациенти медианата на възрастта е 32,5 години (диапазон 18 до 78), като 40% са мъже. Расовата принадлежност се съобщава при 87,5% от пациентите, от тях 75% са от бялата раса, 10% са от азиатски произход, 1,3% са коренни жители на Хаваите/други тихоокеански острови, а 1,3% са от други раси.

Характеристики на заболяването на изходното ниво са показани в Таблица 4.

**Таблица 4: Характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с ПК дефицит, които не получават редовно кръвопреливания (ACTIVATE)**

Характеристики на заболяването на изходното ниво <sup>1</sup>	Общо N=80
Хемоглобин (g/l), n Медиана (min, max)	80 85,08 (64,0; 102,3)
PKLR генотип, n (%) Миссенс/миссенс Миссенс/не е миссенс	55 (68,8) 25 (31,3)
Ретикулоцит (фракция на 1), n Медиана (min, max)	80 0,4009 (0,038; 0,827)
Индиректен билирубин (μmol/l), n Медиана (min, max)	76 74,647 (11,03; 294,7)
LDH (U/l), n Медиана (min, max)	79 223,5 (101,0; 1190,5)
Хаптоглобин (g/l), n Медиана (min, max)	80 0,030 (0,03; 0,70)
Феритин (μg/l), n Медиана (min, max)	77 479,420 (21,36; 5890,25)
Категория по T-скор от DXA на феморалната кост, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Липсва	1 (1,3)
Минала анамнеза за спленектомия, n (%)	58 (72,5)
Минала анамнеза за холецистектомия, n (%)	58 (72,5)
Предишна хелатираща терапия, n (%)	15 (18,8)

DXA: двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия, LDH: лактат дехидрогеназа.

<sup>1</sup> n е броят пациенти, при които не липсват данни.

Първичната крайна точка, отговорът на Hb, се дефинира като повишение на концентрацията на Hb ≥ 15 g/l спрямо изходното ниво, поддържано при 2 или повече оценки по график (Седмици 16, 20 и 24) по време на периода с приложение на фиксирана доза без кръвопреливания. Резултатите за ефикасност са дадени в Таблица 5.

**Таблица 5: Резултати за ефикасност при пациенти с ПК дефицит, които не получават редовно кръвопреливания (ACTIVATE)**

Първична крайна точка	Pyrukynd <sup>1</sup> N=40	Плацебо <sup>1</sup> N=40	Разлика <sup>1</sup>	
	n (%)	n (%)	Коригирана разлика <sup>2</sup> (95% CI)	p-стойност
Отговор на Hb	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001

Вторични крайни точки <sup>3</sup>	Pyrukynd <sup>1</sup> N=40	Плацебо <sup>1</sup> N=40	Разлика <sup>1</sup>	
	Средна стойност по LS 95% CI	Средна стойност по LS 95% CI	Разлика в средните стойности по LS (95% CI)	p-стойност
Хемоглобин (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Индиректен билирубин (µmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-3,82; -14,70)	< 0,0001
Ретикулоцити (фракция на 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (U/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Хаптоглобин (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

CI: доверителен интервал, Hb: хемоглобин, LDH: лактат дехидрогеназа, LS: метод на най-малките квадрати.

<sup>1</sup> Всички p-стойности са 2-страни.

<sup>2</sup> Разлика, коригирана за стратификационните фактори на рандомизацията.

<sup>3</sup> Вторичните крайни точки са средната промяна от изходното ниво на Седмици 16, 20 и 24 на Hb, индиректен билирубин, ретикулоцити, LDH и хаптоглобин.

По време на проучването 2 (5,0%) пациенти в рамото на Pyrukynd и 7 (17,5%) пациенти в рамото на плацебо получават кръвопреливания.

Петнадесет от 16-те пациенти с отговор на Hb в *ACTIVATE* продължават в дългосрочно разширено проучване и са оценяеми за поддържане на отговора. Тринадесет поддържат повишените концентрации на Hb от изходното ниво над прага на отговора от  $\geq 15$  g/l при последната налична оценка на Hb, без да се нуждаят от кръвопреливания. Медианата на продължителността на отговора при 16-те пациенти с отговор на Hb е 6,9 месеца (диапазон 3,3 до 18,4+ месеца).

#### *Пациенти с ПК дефицит, които получават редовно кръвопреливания (ACTIVATE-T)*

Ефикасността на Pyrukynd е проучена в едно многонационално, клинично проучване с едно рамо (*ACTIVATE-T*) при 27 възрастни пациенти с ПК дефицит, които получават редовно кръвопреливания. Пациентите, които получават редовно кръвопреливания, са дефинирани като получили минимум 6 епизода на кръвопреливане и анамнеза за кръвопреливания, направени средно не по-често от веднъж на всеки 3 седмици по време на 52-седмичния период преди подписване на информираното съгласие. Няма ограничения на количеството единици RBC, получени по време на 52-седмичния период преди информираното съгласие. Пациентите са включени, ако имат документирано наличие на най-малко 2 мутантни алела в гена PKLR, от които най-малко 1 е с миссенс мутация. Пациентите, хомозиготни за R479H мутацията или с 2 мутации, които не са миссенс (без наличието на друга миссенс мутация) в гена PKLR, са изключени, тъй като тези пациенти не постигат отговор на Hb (промяна от изходното ниво на Hb  $\geq 1,5$  g/dl при > 50% оценки) в проучването фаза 2 за определяне на дозата. След период на титриране на дозата с 2 последователни стъпки за повишаване на дозовото ниво до 50 mg два пъти дневно пациентите продължават на фиксирана доза Pyrukynd за 24 седмици.

Сред 27-те лекувани пациенти медианата на продължителността на лечение с Pyrukynd е 40,3 седмици (диапазон 16,3 до 46,3 седмици). Общо взето 20 (74,1%) пациенти имат експозиция на Pyrukynd за > 40 седмици. Двадесет и пет от 27-те (92,6%) пациенти, които получават Pyrukynd, получават оптимизирана доза 50 mg два пъти дневно след периода на титриране на дозата. Медианата на възрастта е 36 години (диапазон 18 до 68 години) и 25,9% са мъже; расовата принадлежност се съобщава при 85,2% от пациентите, от тях 74,1% са от бялата раса и 11,1% са от азиатски произход. Характеристиките на заболяването на изходното ниво са дадени в Таблица 6.

**Таблица 6: Характеристики на заболяването на изходното ниво при пациенти с ПК дефицит, които получават редовно кръвопреливания (ACTIVATE-T)**

Характеристики на заболяването на изходното ниво <sup>1</sup>	Pyrukynd N=27
<b>Хемоглобин (g/l), n</b> Медиана (min, max)	27 91,0 (74; 109)
<b>PKLR генотип, n (%)</b> Миссенс/миссенс Миссенс/не-миссенс	20 (74,1) 7 (25,9)
<b>Феритин (µg/l), n</b> Медиана (min, max)	18 748,445 (163,42; 5357,04)
<b>Трансфузионен товар</b> <b>Брой епизоди на кръвопреливане, стандартизирани до 24 седмици, n</b> Медиана (min, max)	27 4,15 (2,8; 7,8)
<b>Брой трансфузирани единици RBC, стандартизирани до 24 седмици, n</b> Медиана (min, max)	27 6,92 (2,8; 20,3)
<b>Категория по Т-скор от DXA на феморалната кост, n (%)</b> ≤ -2,5 > -2,5 - < -1,0 ≥ -1,0 Липсва	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
<b>Минала анамнеза за спленектомия, n (%)</b>	21 (77,8)
<b>Минала анамнеза за холецистектомия, n (%)</b>	23 (85,2)
<b>Предидшна хелатираща терапия, n (%)</b>	24 (88,9)

DXA: двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия, RBC: червени кръвни клетки.

<sup>1</sup> n е броят пациенти, при които не липсват данни.

Първичната крайна точка – отговор, изразен чрез намаляване на кръвопреливанията се дефинира като ≥ 33% понижение на броя трансфузирани единици RBC по време на периода с фиксирана доза в сравнение с историческия трансфузионен товар, стандартизиран до 24 седмици.

Резултатите за ефикасност при пациентите с ПК дефицит, които получават редовно кръвопреливания, са дадени в Таблица 7.

**Таблица 7: Резултати за ефикасност при пациенти с ПК дефицит, които получават редовно кръвопреливания (ACTIVATE-T)**

Крайна точка	Pyrukynd N=27
<b>Пациенти с отговор - намаляване на кръвопреливанията, n (%)</b> 95% CI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
<b>Процентно понижение на единиците RBC от изходното ниво<sup>1</sup></b> ≥ 33 до < 50%, n (%) ≥ 50%, n (%) <sup>2</sup>	1 (3,7) 10 (37,0)

Крайна точка	Pyrukynd N=27
Пациенти, които не се нуждаят от кръвопреливане, n (%) 95% CI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

CI: доверителен интервал, RBC: червени кръвни клетки.

<sup>1</sup> Изчислено като общ брой единици RBC, трансфузирани през 52-те седмици преди информираното съгласие, стандартизирани до 24 седмици.

<sup>2</sup> Един пациент с  $\geq 50\%$  понижение на единиците RBC от изходното ниво не е имал отговор при анализа на първичната крайна точка (отговор с намаляване на кръвопреливанията), тъй като е получил < 12 седмици лечение в периода с фиксирана доза.

Всичките 6 (22,2%) участници, които не се нуждаят от кръвопреливане в *ACTIVATE-T*, продължават да не се нуждаят от кръвопреливане в дългосрочното разширено проучване. Медианата на продължителността на отговора при 6-те пациенти е 17,0 месеца (диапазон 11,5+ до 21,8+ месеца).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Pyrukynd в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на ПК дефицит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

### Старческа възраст

Клиничните проучвания на Pyrukynd не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те имат различен от по-младите пациенти отговор.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на митапиват е описана при здрави възрастни и пациенти с ПК дефицит. Митапиват се абсорбира лесно, разпределя се екстензивно и показва нисък клирънс след перорално приложение.

Наблюдава се аутоиндукция на клирънса на митапиват при многократно приложение.

Фармакокинетиката на митапиват показва ниска до умерена вариабилност при здрави възрастни участници.

### Абсорбция

Митапиват се абсорбира лесно след единична доза и при многократно прилагане, както при здрави участници, така и при пациенти с ПК дефицит. Стойностите на медианата на  $T_{max}$  в стационарно състояние са от 0,5 до 1 час след приложение на дозата в целия проучен дозов диапазон (5 mg до 700 mg два пъти дневно).

Абсолютната бионаличност след единична доза е приблизително 73%.

Митапиват демонстрира зависима от рН разтворимост. Висока разтворимост се наблюдава до рН 5,5, като разтворимостта намалява при по-високо рН, което може да понижи абсорбцията на митапиват.

### *Ефект на храната*

След приложение на единична доза при здрави участници и храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 900 до 1 000 калории общо, с 500 до 600 калории от мазнини, 250 калории от въглехидрати и 150 калории от белтъци) няма промяна в  $AUC_{inf}$ , докато  $C_{max}$  на митапиват се понижава с 42%. Приложението на Pyrukynd с храна с високо съдържание на мазнини няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на митапиват.

## Разпределение

Митапиват е свързан във висока степен с плазмените протеини (97,7%) и има ниско разпределение в RBC. Средният обем на разпределение ( $V_z$ ) е 135 l.

## Биотрансформация

*In vitro* проучванията показват, че митапиват се метаболизира предимно от CYP3A4. Непромененият митапиват е основният циркулиращ компонент след приложение на единична перорална доза 120 mg радиоизотопно маркиран митапиват при здрави участници.

*In vitro* проучвания за лекарствени взаимодействия

### Метаболитни пътища

Митапиват индуцира CYP3A4 и може също да индуцира CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и UGT1A1. Митапиват може да инхибира CYP3A4.

### Лекарствени транспортерни системи

Митапиват е субстрат на P-gp и може да индуцира и инхибира P-gp.

## Елиминиране

Митапиват има средно  $t_{1/2}$  в диапазона от 16,2 до 79,3 часа след приложение на единични перорални дози (5 до 2 500 mg) на гладно при здрави участници. Получената от популяционен фармакокинетичен анализ медиана на CL/F в стационарно състояние е 11,5; 12,7 и 14,4 l/h съответно за схемите 5 mg два пъти дневно, 20 mg два пъти дневно и 50 mg два пъти дневно.

След еднократно перорално приложение на радиоизотопно маркиран митапиват на здрави участници общото възстановяване на приложената радиоактивна доза е 89,1%, с 49,6% в урината (2,6% непроменен) и 39,6% във фецеса (по-малко от 1% непроменен).

## Линейност/нелинейност

AUC и  $C_{max}$  на митапиват се повишават пропорционално на дозата в рамките на клинично значимия дозов диапазон от 5 до 50 mg два пъти дневно при здрави участници и при пациенти с ПК дефицит.

## Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на митапиват въз основа на възрастта, пола, расовата принадлежност или телесното тегло.

### *Старческа възраст*

В клиничните проучвания *ACTIVATE* и *ACTIVATE-T* има 5 пациенти на 65-годишна възраст или по-възрастни, които получават митапиват. Не се наблюдават разлики във фармакокинетиката при тези пациенти в сравнение с по-младите пациенти.

### *Чернодробно увреждане*

Фармакокинетиката на митапиват при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане не е проучвана.

### *Бъбречно увреждане*

Ефектите на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на митапиват са оценени като част от популяционния фармакокинетичен анализ. 24 пациенти са с лека (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR]  $\geq 60$  до  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) и 4 с умерена (eGFR  $\geq 30$  до  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) степен на бъбречно увреждане. AUC в стационарно състояние е подобна

между пациенти с нормална бъбречна функция и лека степен на бъбречно увреждане. Средногеометричната стойност за AUC в стационарно състояние, получена от малкия брой пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане е по-висока отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция, но в рамките на диапазона на AUC в стационарно състояние, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на митапиват при пациенти деца и юноши на възраст по-малко от 18 години не е проучена.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Митапиват не е карциногенен при *gasH2* трансгенни мишки, когато се прилага два пъти дневно за минимум 26 седмици до най-високата обща дневна доза 500 mg/kg/ден при мъжки мишки (6,4-кратна разлика в експозицията в сравнение с тази при хората) и 250 mg/kg/ден при женски мишки (2,6-кратна разлика в експозицията в сравнение с тази при хората).

В 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове се наблюдават пролиферативни и неопластични лезии в черния дроб, щитовидната жлеза, яйчниците и панкреаса. Находките в черния дроб и щитовидната жлеза се отдават на индукция на ензим от групата на CYP и се считат за специфични за гризачите. В яйчниците повишената честота и/или тежест на гранулозна и/или лутеална/гранулозна клетъчна хиперплазия се забелязва при стойности на  $AUC_{0-12hr}$  на митапиват > 100 пъти над диапазона, наблюдаван при хората при максималната препоръчителна доза за хора (maximum recommended human dose, MRHD) 50 mg два пъти дневно. Доброкачествена ацинарна хиперплазия и аденом в екзокринния панкреас се наблюдават с повишена честота и/или тежест при мъжките от всички дозови групи (30, 100 и 300 mg/kg/ден): не е определено ниво без наблюдаван ефект. Находки в панкреаса се наблюдават единствено извън исторически наблюдавания диапазон при тествания вид при 300 mg/kg/ден (47 пъти  $AUC_{0-12hr}$  при хората при MRHD). Значението на находките в панкреаса за хората не е известно.

Митапиват не е мутагенен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames). Митапиват не е кластогенен при *in vitro* микронуклеарен тест в човешки лимфоцити, нито при *in vivo* микронуклеарен тест в костен мозък на плъхове.

В проучванията на ембриофеталното развитие са наблюдавани фетални нежелани събития при стойности на  $AUC_{0-12}$  63 пъти (плъхове) и 3,1 пъти (зайци) над стойността на  $AUC_{0-12hr}$  при хора при MRHD.

В проучване за ембриофетална токсичност пероралното приложение на митапиват се асоциира с фетални нежелани събития, включително намаляване на средния брой и дяла на жизнеспособните фетуси в котилото, по-ниско средно тегло на фетусите и свързани с тестваните лекарства външни малформации и малформации на меките тъкани и на скелета. Нивото, при което не се наблюдават нежелани ефекти при майката и фетуса (no-observed adverse effect level, NOAEL), се достига при доза 50 mg/kg/ден (13 пъти  $AUC_{0-12hr}$  при хората при MRHD).

В проучване за ембриофетална токсичност при зайци пероралното приложение на митапиват води до по-ниско средно телесно тегло на фетусите. Не са наблюдавани ефекти върху морфологията на фетусите. NOAEL при майката и фетуса възникват при доза 60 mg/kg/ден (1,5 пъти  $AUC_{0-12hr}$  за хората при MRHD).

При плъхове е установено, че митапиват индуцира перинатална смъртност във връзка с лекарствено индуцираната дистоция/удължено раждане, както в пре-, така и в постнаталното развитие и проучванията за ювенилна токсичност при дози  $\geq 50$  mg/kg/ден ( $\geq 20$  пъти  $AUC_{0-12hr}$  за хората при MRHD).



В проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие, пероралното приложение на митапиват два пъти дневно в дози до 300 mg/kg/ден при мъжки плъхове и 200 mg/kg/ден при женски плъхове преди и по време на чифтосването и продължавайки при женските по време на органогенезата не води до нежелани събития по отношение на фертилитета при мъжките и женските животни. Наблюдават се обратими находки, свързани с репродуктивните органи при мъжките и женските, които се считат за свързани с инхибирането на ароматазата. При мъжките се наблюдават обратими микроскопски находки (дегенерация на семиниферните каналчета, ретенция на сперматиди, атипични остатъчни тела в тестисите и повишена честота на клетъчни остатъци в епидидимите), корелиращи с абнормни находки при оценката на спермата (понижен мотилитет и плътност на спермата, увеличен брой абнормни сперматозоиди), при стойности на  $AUC_{0-12hr} \geq 23$  пъти над експозицията при хората при MRHD. При женските се наблюдава намален брой стадии от естралния цикъл преди кохабитацията при стойности на  $AUC_{0-12hr}$  49 пъти над експозицията при хората при MRHD и тази промяна изчезва при спиране на приложението.

В проучванията за токсичност при многократно прилагане при мъжки и женски плъхове се наблюдават промени на репродуктивните органи, които може да се дължат на инхибирането на ароматазата. При мъжките са наблюдавани по-малко тегло на допълнителните полови жлези и по-голямо тегло на тестисите, а така също микроскопски находки в тестисите и допълнителните полови жлези при стойности на  $AUC_{0-12hr} \geq 4,7$  пъти експозицията при хората при MRHD. При женските е налице по-голямо тегло на яйчниците и по-малко тегло на матката и микроскопски находки в яйчниците и вагината при стойности на  $AUC_{0-12ч}$  3,0 пъти експозицията при хората. Всички находки са обратими.

В токсикологично проучване при ювенилни плъхове на възраст 7 дни, третирани до достигане на полова зрялост, повечето свързани с лечението находки се считат за свързани с инхибирането на ароматазата. При мъжките се наблюдават микроскопски находки в тестисите при ниското дозово ниво 30 mg/kg/ден (1,5 пъти  $AUC_{0-12ч}$  при хората при MRHD) и забавяне при достигането на полова зрялост, абнормни находки при оценка на спермата и промени в чифтосването и фертилитета при  $\geq 150$  mg/kg/ден ( $\geq 22$  пъти  $AUC_{0-12ч}$  при хората при MRHD). При женските се наблюдават промени в естралния цикъл при високото дозово ниво 200 mg/kg/ден (60 пъти  $AUC_{0-12ч}$  при хората при MRHD). Всички оценяеми промени в репродукцията са обратими или частично обратими. Свързано с третирането понижение и повишение на телесното тегло се наблюдава съответно при мъжките и женските животни при  $\geq 20$  пъти  $AUC_{0-12ч}$  при хората при MRHD, без да са обратими при женските. Промени в костите, включително по-ниска костна плътност и маса, се наблюдават при  $\geq 1,5$  и  $\geq 20$  пъти експозицията при хората, съответно при мъжките и женските животни. Тези промени са изцяло обратими при женските животни, при мъжките те са изцяло обратими при 1,5 пъти експозицията при хората и частично обратими при по-високи нива на експозиция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Манитол (E421)  
Натриев стеарилфумарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)

Лактоза монохидрат  
Триацетин  
Индигокармин алуминиев лак (E132)

#### Печатно мастило

Шеллак (E904)  
Черен железен оксид (E172)  
Амониев хидроксид (E527)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките с митапиват се предлагат в блистери от PVC/PCTFE/Al в карта тип „портфейл“, поставени в картонени опаковки.

Опаковки за титриране и поддържане на дозата:

#### Ругукунд 5 mg филмирани таблетки

Картонена опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки в 4 блистера в карта тип „портфейл“, всяка съдържаща 14 филмирани таблетки.

#### Ругукунд 20 mg филмирани таблетки

Картонена опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки в 4 блистера в карта тип „портфейл“, всяка съдържаща 14 филмирани таблетки.

#### Ругукунд 50 mg филмирани таблетки

Картонена опаковка, съдържаща 56 филмирани таблетки в 4 блистера в карта тип „портфейл“, всяка съдържаща 14 филмирани таблетки.

Опаковки за постепенно намаляване на дозата:

#### Ругукунд 5 mg филмирани таблетки

Картонена опаковка, съдържаща 7 филмирани таблетки в блистер в карта тип „портфейл“.

#### Ругукунд 20 mg филмирани таблетки + Ругукунд 5 mg филмирани таблетки

Всяка картонена опаковка с 14 филмирани таблетки съдържа:  
7 филмирани таблетки Ругукунд 20 mg  
7 филмирани таблетки Ругукунд 5 mg

## Pyrukynd 50 mg филмирани таблетки + Pyrukynd 20 mg филмирани таблетки

Всяка картонена опаковка с 14 филмирани таблетки съдържа:

7 филмирани таблетки Pyrukynd 50 mg

7 филмирани таблетки Pyrukynd 20 mg

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/001

EU/1/22/1662/002

EU/1/22/1662/003

EU/1/22/1662/004

EU/1/22/1662/005

EU/1/22/1662/006

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Обединено кралство (Северна Ирландия)

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опакровка с 56 × 5 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ругукунд 5 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка  
56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (опаковка с 56 × 5 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ругукунд 5 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

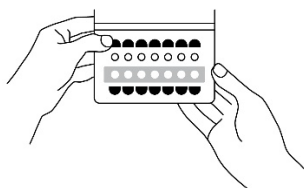
Филмирана таблетка  
14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

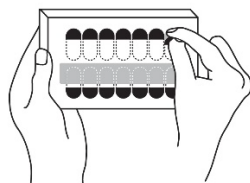
Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**УКАЗАНИЯ ЗА ОТВАРЯНЕ**

**1. НАТИСНЕТЕ с палец**



**2. Обърнете опаковката обратно, ОТЛЕПЕТЕ надигнатото фолио върху задната страна**



3. Натиснете таблетката през фолиото  
НАТИСНЕТЕ  
ОТЛЕПЕТЕ



НД  
ПН  
ВТ  
СР  
ЧТ  
ПТ  
СБ

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukund 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опаковка за постепенно намаляване на дозата от 7 × 5 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ругукунд 5 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 5 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка  
7 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (опакровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 5 mg филмирани таблетки, и opakровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 20 mg и 7 × 5 mg филмирани таблетки)

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ругукунд 5 mg филмирани таблетки  
митапиват

### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg митапиват (под формата на сулфат).

### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

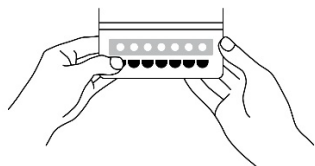
Филмирана таблетка  
7 филмирани таблетки

### 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

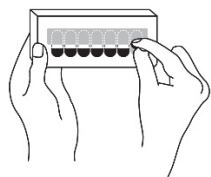
Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

#### УКАЗАНИЯ ЗА ОТВАРЯНЕ

#### 1. НАТИСНЕТЕ с палец



#### 2. Обърнете opakровката обратно, ОТЛЕПЕТЕ надигнатото фолио върху задната страна



3. Натиснете таблетката през фолиото  
Една таблетка на ден

НАТИСНЕТЕ  
ОТЛЕПЕТЕ

Седмица 1/Седмица 2

Ден 1  
Ден 2  
Ден 3  
Ден 4  
Ден 5  
Ден 6  
Ден 7  
Ден 8  
Ден 9  
Ден 10  
Ден 11  
Ден 12  
Ден 13  
Ден 14

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam, Нидерландия



**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/001 7 филмирани таблетки (7 × 5 mg филмирани таблетки)

EU/1/22/1662/003 14 филмирани таблетки (7 × 5 mg + 7 × 20 mg филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ (5 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рурукунд 5 mg  
митапиват

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опаковка с 56 × 20 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ругукунд 20 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка  
56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (опакровка с 56 × 20 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ругукунд 20 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

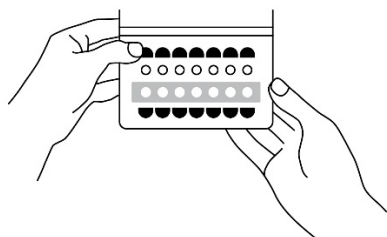
Филмирана таблетка  
14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

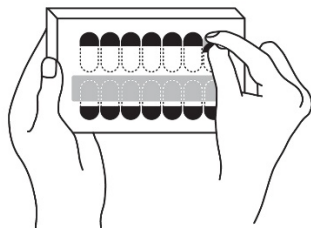
Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**УКАЗАНИЯ ЗА ОТВАРЯНЕ**

1. **НАТИСНЕТЕ** с палец



2. Обърнете опаковката обратно, ОТЛЕПЕТЕ надигнатото фолио върху задната страна



3. Натиснете таблетката през фолиото

НАТИСНЕТЕ  
ОТЛЕПЕТЕ



НД  
ПН  
ВТ  
СР  
ЧТ  
ПТ  
СБ

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опакровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 20 mg и 7 × 5 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рурукунд 20 mg  
Рурукунд 5 mg  
филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 20 mg митапиват (под формата на сулфат).  
Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 5 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Всяка опаковка с 14 филмирани таблетки съдържа:  
7 филмирани таблетки Рурукунд 20 mg  
7 филмирани таблетки Рурукунд 5 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (опакровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 20 mg и 7 × 5 mg филмирани таблетки, и opakровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 50 mg и 7 × 20 mg филмирани таблетки)**

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ругукунд 20 mg филмирани таблетки  
митапиват

### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg митапиват (под формата на сулфат).

### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

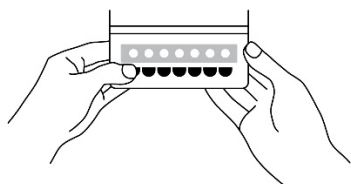
Филмирана таблетка  
7 филмирани таблетки

### 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

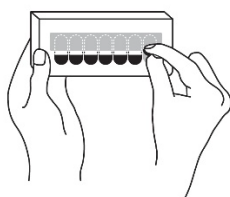
Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

#### УКАЗАНИЯ ЗА ОТВАРЯНЕ

#### 1. НАТИСНЕТЕ с палец



#### 2. Обърнете opakровката обратно, ОТЛЕПЕТЕ надигнатото фолио върху задната страна



3. Натиснете таблетката през фолиото

Една таблетка на ден

**НАТИСНЕТЕ  
ОТЛЕПЕТЕ**

**Седмица 1/Седмица 2**

Ден 1  
Ден 2  
Ден 3  
Ден 4  
Ден 5  
Ден 6  
Ден 7  
Ден 8  
Ден 9  
Ден 10  
Ден 11  
Ден 12  
Ден 13  
Ден 14

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/003 14 филмирани таблетки (7 × 5 mg + 7 × 20 mg филмирани таблетки)  
EU/1/22/1662/005 14 филмирани таблетки (7 × 20 mg + 7 × 50 mg филмирани таблетки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ (20 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рурукунд 20 mg  
митапиват

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опаковка с 56 × 50 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ругукунд 50 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка  
56 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (опаковка с 56 × 50 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рурукунд 50 mg филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

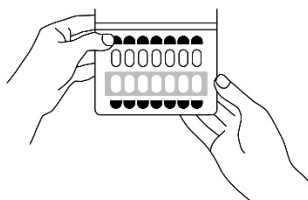
Филмирана таблетка  
14 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

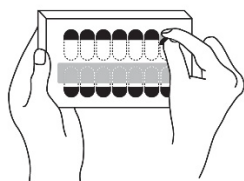
Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**УКАЗАНИЯ ЗА ОТВАРЯНЕ**

1 **НАТИСНЕТЕ** с палец



2. Обърнете опаковката обратно, **ОТЛЕПЕТЕ** надигнатото фолио върху задната страна



3. Натиснете таблетката през фолиото  
НАТИСНЕТЕ  
ОТЛЕПЕТЕ



НД  
ПН  
ВТ  
СР  
ЧТ  
ПТ  
СБ

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (опакровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 50 mg и 7 × 20 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рурукунд 50 mg  
Рурукунд 20 mg  
филмирани таблетки  
митапиват

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка от 50 mg съдържа 50 mg митапиват (под формата на сулфат).  
Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 20 mg митапиват (под формата на сулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Всяка опаковка с 14 филмирани таблетки съдържа:  
7 филмирани таблетки Рурукунд 50 mg  
7 филмирани таблетки Рурукунд 20 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ (опакровка за постепенно намаляване на дозата, съдържаща 7 × 50 mg и 7 × 20 mg филмирани таблетки)

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рурукунд 50 mg филмирани таблетки  
митапиват

### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg митапиват (под формата на сулфат).

### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.  
Вижте листовката за повече информация.

### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

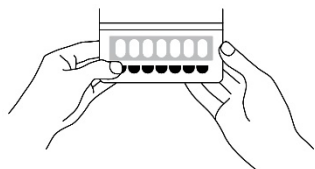
Филмирана таблетка  
7 филмирани таблетки

### 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

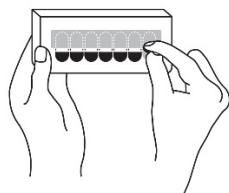
Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

#### УКАЗАНИЯ ЗА ОТВАРЯНЕ

1 НАТИСНЕТЕ с палец



2. Обърнете упаковката обратно, ОТЛЕПЕТЕ надигнатото фолио върху задната страна



3. Натиснете таблетката през фолиото  
Една таблетка на ден

**НАТИСНЕТЕ  
ОТЛЕПЕТЕ**

**Седмица 1**

Ден 1  
Ден 2  
Ден 3  
Ден 4  
Ден 5  
Ден 6  
Ден 7

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam, Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1662/005



**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Pyrukynd 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ (50 mg филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рурукунд 50 mg  
митапиват

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Pyrukund 5 mg филмирани таблетки**  
**Pyrukund 20 mg филмирани таблетки**  
**Pyrukund 50 mg филмирани таблетки**  
митапиват (mitapivat)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pyrukund и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Pyrukund
3. Как да приемате Pyrukund
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pyrukund
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Pyrukund и за какво се използва

Pyrukund съдържа активното вещество митапиват.

Pyrukund се използва за лечение на възрастни с наследствено заболяване, наречено дефицит на пируват киназа. Пациентите с дефицит на пируват киназа имат промени на един ензим в своите червени кръвни клетки, наречен пируват киназа, поради което той не функционира правилно. В резултат червените кръвни клетки се разрушават твърде бързо – процес, известен като хемолитична анемия.

Pyrukund помага на ензима пируват киназа да функционира по-добре. Той увеличава броя на молекулите, които освобождават енергия в червените кръвни клетки и не им позволява да се разграждат твърде бързо.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как действа Pyrukund или защо Ви е предписано това лекарство.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Pyrukund

##### Не приемайте Pyrukund

- ако сте алергични към митапиват или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

## Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да говорите с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Ругукунд.

Важно е да не спирате да приемате това лекарство внезапно, защото това може да доведе до влошаване на Вашата анемия с внезапно разграждане на червените кръвни клетки (остра хемолиза).

- Ако желаете да спрете приема на Ругукунд, трябва да говорите първо с Вашия лекар.
- Вашият лекар ще Ви каже как да спрете да приемате това лекарство – обикновено като намалявате дозата постепенно. Целта е да се предотвратят нежелани реакции, причинени от внезапното разграждане на червените кръвни клетки.

Вижте точка 4 по-долу за повече информация относно тези нежелани реакции.

## Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст. Това е защото не е известно дали митапиват е безопасен и ефективен за тях.

## Други лекарства и Ругукунд

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта. По-специално:

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, защото те може да повишат риска от нежелани реакции от Ругукунд (като безсъние) или може да попречат на правилното действие на Ругукунд:

- някои лекарства за лечение на гъбични инфекции - като итраконазол
- някои лекарства за лечение на туберкулоза – като рифампицин
- някои лекарства за лечение на стомашна язва, киселини или киселинен рефлукс – като фамотидин

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, защото Ругукунд може да попречи на тези лекарства да действат правилно:

- някои успокоителни – като мидазолам
- някои противозачатъчни (контрацептивни) лекарства, съдържащи хормони – като етинилестрадиол
- някои химиотерапевтични лекарства за лечение на рак – като иринотекан, циклофосфамид, паклитаксел
- някои лекарства, които помагат да спрете да пушите – като бупропион
- някои лекарства за лечение на стомашна язва, киселини или киселинен рефлукс – като омепразол
- някои лекарства за лечение на диабет тип 2 – като репаглинид
- някои лекарства за разреждане на кръвта – като варфарин, дабигатран етексилат
- някои лекарства за сърдечни проблеми – като дигоксин
- някои лекарства за лечение на епилепсия – като карбамазепин, фенитоин, валпроева киселина
- някои лекарства, използвани за облекчаване на силна болка – като алфентанил
- някои лекарства, използвани за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация – като циклоспорин, сиролимус, такролимус
- някои лекарства, използвани за лечение на нарушения на сърдечния ритъм – като хинидин

- някои някои лекарства, използвани за лечение на мигрена – като ерготамин
- някои някои лекарства, използвани за лечение на хронична болка – като фентанил
- някои лекарства, използвани за контролиране на неволеви движения или звукови халюцинации – като пимозид
- някои някои лекарства, използвани за лечение или превенция на пристъпи на подагра – като колхицин

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

### Бременност

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Трябва да избягвате бременност по време на лечение с Ругукунд,

- Употребата му може да навреди на все още нероденото Ви бебе.
- Говорете веднага с Вашия лекар, ако забременеете, докато приемате това лекарство.

### Кърмене

Ако планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство, тъй като не е известно дали лекарството преминава в кърмата и какви ефекти може да има върху бебето.

### Фертилитет

Приемът на Ругукунд, може да повлияе върху способността на жената или на мъжа да заченат. Ако планирате да имате дете говорете с Вашия лекар или фармацевт, за да получите съвет.

## **Контрацепция при жени**

Ако сте в състояние да забременеете, Вие трябва да използвате надеждна контрацепция, докато приемате Ругукунд. Трябва също да правите това в продължение на най-малко 1 месец след приема на последната Ви доза.

Докато приемате Ругукунд някои противозачатъчни лекарства, съдържащи хормони (като противозачатъчни хапчета), може да не действат така добре, както се очаква, което означава, че може да има риск да забременеете. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра относно подходящите за Вас методи на контрацепция, докато използвате това лекарство.

## **Шофиране и работа с машини**

Може да изпитвате трудности със съня (безсъние) по време на лечението с Ругукунд. Ако това се получи при Вас, бъдете внимателни когато шофирате или работите с машини.

## **Ругукунд съдържа лактоза и натрий**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как да приемате Ругукунд

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Какво количество да приемате

Препоръчителната начална доза Ругукунд е една таблетка 5 mg два пъти дневно. Вашият лекар може постепенно да повишава дозата на всеки няколко седмици въз основа на резултатите от Вашите кръвни изследвания (нива на хемоглобина) и на това колко добре се повлиява Вашето заболяване до максимум една 50 mg таблетка, приемана два пъти дневно.

Вие трябва да продължите да приемате лекарството, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете.

#### Как да го приемате

Ругукунд се приема през устата.

- Поглъщайте таблетката цяла.
- Можете да я приемате със или без храна.
- Не разделяйте, не разтрошавайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.

#### Старческа възраст

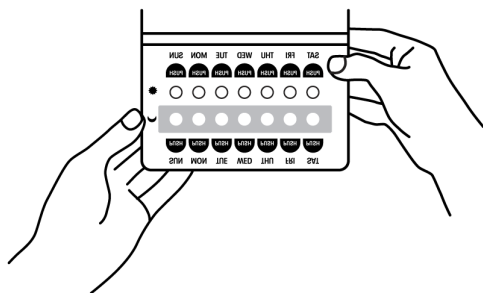
Ругукунд е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 и повече години. Няма данни, които да предполагат, че пациентите в старческа възраст се нуждаят от различна доза в сравнение с по-млади възрастни.

#### Указания за отваряне на блистерите

Следните илюстрации показват как да извадите таблетката от блистера.

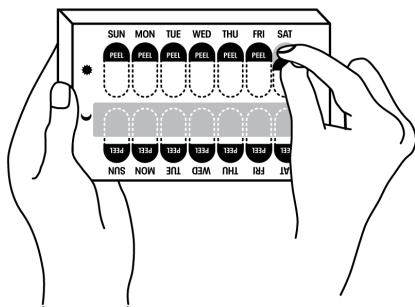
Намерете точното гнездо върху блистера, върху което е отбелязан денят от седмицата, и, ако е приложимо, съответната част от деня (за сутрешна или вечерна доза, отбелязана върху блистера със символите за слънце и луна). На съответното място:

1. **НАТИСНЕТЕ** с палец.



Изображение на вътрешната страна на картата тип „портфейл“

2. Обърнете опаковката обратно; **ОТЛЕПЕТЕ** надигнатото фолио върху задната страна.



Изображение на обратната страна на картата тип „портфейл“.

3. Натиснете таблетка през фолиото.

### Ако сте приели повече от необходимата доза Pyrukund

Ако сте приели повече от необходимата доза Pyrukund, говорете веднага с лекар или се свържете с най-близката клиника за спешна помощ. Вземете със себе си опаковката на лекарството, така че да можете да покажете на лекаря какво сте приели.

### Ако сте пропуснали да приемете Pyrukund

- Ако са изминали 4 или по-малко часа от времето, когато е трябвало да приемете дозата, приемете я веднага, щом е възможно.
- Ако са изминали повече от 4 часа от времето, когато е трябвало да приемете дозата, не вземайте друга доза вместо пропуснатата. Приемете следващата доза по схемата, както обикнено бихте направили.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### Ако сте спрели приема на Pyrukund

Не спирайте внезапно приема на това лекарство.

- Ако желаете да спрете приема на Pyrukund, говорете първо с Вашия лекар.
- Вашият лекар ще Ви каже как да спрете да приемате това лекарство – обикновено като постепенно намалявате дозата.

Целта е да се предотвратяват нежеланите реакции, които биха възникнали от внезапното разрушаване на червените кръвни клетки.

Вижте точка 4 по-долу за повече информация относно тези нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Трудности със съня (безсъние)
- Понижени нива на хормона естрон – наблюдавани в кръвните изследвания при мъже
- Гадене

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Горещи вълни



- Повишени нива на хормона тестостерон – наблюдавани в кръвните изследвания при мъже
- Понижени нива на хормона естрадиол – наблюдавани в кръвните изследвания при мъже

### **Нежелани реакции, които може да се проявят, ако внезапно спрете приема на Pyrukund**

Ако внезапно спрете приема на Pyrukund, симптомите може да включват:

- усещане за силна умора
- оцветяване в жълто на кожата и бялото на очите (жълтеница)
- болка в гърба
- тъмна урина.

Говорете веднага с Вашия лекар, ако имате някои от тези симптоми след спиране на това лекарство.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Pyrukund**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, картата тип „портфейл” и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Pyrukund**

Активно вещество: митапиват.

#### Pyrukund 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg митапиват (под формата на сулфат).

#### Pyrukund 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg митапиват (под формата на сулфат).

#### Pyrukund 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg митапиват (под формата на сулфат).

## Рукунд 5 mg, 20 mg и 50 mg филмирани таблетки

Други съставки:

- *Ядро на таблетката*: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, манитол (E421) и натриев стеарилфумарат.
  - *Филмово покритие*: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, триацетин, индигокармин алуминиев лак (E132).
  - *Печатно мастило*: шеллак (E904), черен железен оксид (E172) и амониев хидроксид (E527).
- Вижте точка 2 „Рукунд съдържа лактоза и натрий“.

### **Как изглежда Рукунд и съдържание на опаковката**

Рукунд 5 mg филмирани таблетки са кръгли, сини, филмирани таблетки, с диаметър приблизително 5 mm, с отпечатан с черно мастило надпис „M5“ от едната страна и без надпис от другата страна.

Рукунд 20 mg филмирани таблетки са кръгли, сини, филмирани таблетки, с диаметър приблизително 8 mm, с отпечатан с черно мастило надпис „M20“ от едната страна и без надпис от другата страна.

Рукунд 50 mg филмирани таблетки са с продълговата форма, сини, филмирани таблетки с размер приблизително 16 mm x 6,8 mm, с отпечатан с черно мастило надпис „M50“ от едната страна и без надпис от другата страна.

### Опаковки за започване и продължаване на лечението:

Рукунд 5 mg, 20 mg и 50 mg филмирани таблетки се предлагат като 4 блистера в карти тип „портфейл“, всяка от които съдържа 14 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 56 филмирани таблетки.

### Опаковки за намаляване или спиране на лечението

Рукунд 5 mg филмирани таблетки се предлагат също и в карти тип „портфейл“, съдържащи 7 филмирани таблетки.

Рукунд 20 mg филмирани таблетки + Рукунд 5 mg филмирани таблетки се предлагат в карти тип „портфейл“, съдържащи 14 филмирани таблетки (7 филмирани таблетки от 20 mg + 7 филмирани таблетки от 5 mg).

Рукунд 50 mg филмирани таблетки + Рукунд 20 mg филмирани таблетки се предлагат в карти тип „портфейл“, съдържащи 14 филмирани таблетки (7 филмирани таблетки от 50 mg + 7 филмирани таблетки от 20 mg).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Agios Netherlands B.V.  
Zuidplein 36  
Regus Amsterdam WTC  
1077XV Amsterdam  
Нидерландия

**Производител**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Обединено кралство (Северна Ирландия)

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.