

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 5 mg potahované tablety
Pyrukynd 20 mg potahované tablety
Pyrukynd 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pyrukynd 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Pyrukynd 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Pyrukynd 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Pyrukynd 5 mg potahované tablety

Modré kulaté potahované tablety o průměru přibližně 5 mm s černě vytištěným označením "M5" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Pyrukynd 20 mg potahované tablety

Modré kulaté potahované tablety o průměru přibližně 8 mm s černě vytištěným označením "M20" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Pyrukynd 50 mg potahované tablety

Modré potahované tablety podlouhlého tvaru o velikosti přibližně 16 mm × 6,8 mm s černě vytištěným označením "M50" na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pyrukynd je indikován k léčbě deficitu pyruvátkinázy (*PK deficiency*) u dospělých pacientů (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 5 mg užívaných perorálně dvakrát denně.

Za účelem plynulého zvyšování hladiny hemoglobinu (Hb) a maximalizace účinku má být přípravek Pyrukynd titrován postupnými dávkami 5 mg dvakrát denně, 20 mg dvakrát denně a 50 mg dvakrát denně, s postupným zvyšováním dávky každé 4 týdny (viz tabulka 1). Před zvýšením dávky na další úroveň je nutné posoudit hladinu Hb a potřebu transfuze, protože někteří pacienti mohou dosáhnout normální hladiny Hb a udržet si ji při dávce 5 mg dvakrát denně nebo 20 mg dvakrát denně. Maximální doporučená dávka je 50 mg dvakrát denně.

Léčba přípravkem Pyrukynd má být dlouhodobá. Podávání přípravku Pyrukynd má být ukončeno, pokud u pacienta nedojde ke zlepšení hemolytické anémie při maximální doporučené dávce, a to na základě všech laboratorních výsledků a klinického stavu pacienta, pokud neexistuje jiné vysvětlení selhání odpovědi (např. krvácení, operace, jiná souběžná onemocnění).

Tabulka 1: Schéma titrace dávky a podávání udržovací dávky

Délka podávání	Titrace dávky a udržovací dávka
1. den až 4. týden	Všichni pacienti: <ul style="list-style-type: none">5 mg dvakrát denně
5. týden až 8. týden	Pokud je hladina Hb pod normálním rozmezím nebo pokud pacient během posledních 8 týdnů potřeboval transfuzi: <ul style="list-style-type: none">Zvyšte dávku na 20 mg dvakrát denně a podávejte ji po dobu 4 týdnů. <p>Pokud je hladina Hb v normálním rozmezí a pokud pacient během posledních 8 týdnů nepotřeboval transfuzi:</p> <ul style="list-style-type: none">Podávejte 5 mg dvakrát denně.
9. týden až 12. týden	Pokud je hladina Hb pod normálním rozmezím nebo pokud pacient během posledních 8 týdnů potřeboval transfuzi: <ul style="list-style-type: none">Zvyšte dávku na 50 mg dvakrát denně a nadále podávejte. <p>Pokud je hladina Hb v normálním rozmezí a pokud pacient během posledních 8 týdnů nepotřeboval transfuzi:</p> <ul style="list-style-type: none">Podávejte stávající dávku (5 mg dvakrát denně nebo 20 mg dvakrát denně).
Udržovací dávka	Pokud se hladina Hb sníží, zvažte zvýšení titrace na maximální dávku 50 mg dvakrát denně podle výše uvedeného schématu.

Přerušeni nebo ukončení podávání

Aby se minimalizovalo riziko akutní hemolýzy, je nutné se vyvarovat náhlého přerušeni nebo ukončení podávání přípravku Pyrukynd. Dávka se má snižovat tak, aby bylo podávání léčivého přípravku ukončeno postupně po dobu 1-2 týdnů (viz tabulka 2). Pacienti mají být sledováni kvůli známkám akutní hemolýzy se zhoršením anémie (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 2: Schéma snižování dávky

Stávající dávka	Schéma snižování dávky		
	1. - 7. den	8. - 14. den	15. den
5 mg dvakrát denně	5 mg jednou denně	Ukončete podávání	N/A
20 mg dvakrát denně	20 mg jednou denně	5 mg jednou denně	Ukončete podávání
50 mg dvakrát denně	50 mg jednou denně	20 mg jednou denně	Ukončete podávání

N/A: neuplatňuje se.

Vynechaná dávka

Pokud od vynechání dávky přípravku Pyrukynd uplynuly 4 hodiny nebo méně, má být dávka podána co nejdříve. Pokud od vynechání dávky uplynuly více než 4 hodiny, nemá se podávat náhradní dávka a pacient má počkat do další dávky dle schématu. Následně se má pacient vrátit k obvyklému schématu dávkování.

Úpravy dávek z důvodu nežádoucích účinků

Pokud je z důvodu zvládnutí nežádoucích účinků a/nebo snášenlivosti nutné snížit dávku, může být dávka snížena na nejbližší nižší dávku, tj. 20 mg dvakrát denně nebo 5 mg dvakrát denně.

Pokud musí pacient z důvodu nežádoucího účinku ukončit podávání léčivého přípravku, je nutné dodržet harmonogram snižování dávky (tabulka 2). V situacích, kdy je riziko pro pacienta z důvodu nežádoucího účinku vyšší než riziko akutní hemolýzy z důvodu náhlého vysazení léčivého přípravku, může být léčba ukončena bez postupného vysazování a pacienti mají být sledováni kvůli známkám akutní hemolýzy se zhoršením anémie.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů jsou dostupné omezené údaje. U starších pacientů nejsou doporučeny žádné úpravy dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje. Nelze poskytnout doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou dostupné omezené údaje.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávky (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné údaje. Nelze poskytnout doporučení ohledně dávkování.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pyrukynd u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Byly provedeny neklinické studie na juvenilních zvířatech (viz bod 5.3).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Přípravek Pyrukynd lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají vcelku. Tablety se nesmí dělit, drtit, žvýkat ani rozpouštět, protože v současné době nejsou dostupné žádné údaje, které by podporovaly jiné způsoby podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Akutní hemolýza

Po náhlém přerušení nebo ukončení podávání přípravku Pyrukynd byla pozorována akutní hemolýza s následnou anémií (viz bod 4.8). Je nutné se vyvarovat náhlého přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Pyrukynd. Doporučuje se spíše postupné snižování dávky než její náhlé vysazení (viz bod 4.2). Při náhlém ukončení léčby je nutné pacienty sledovat kvůli známkám akutní hemolýzy a anémie, které mohou kromě jiných příznaků a známek zahrnovat: žloutenku, sklerální ikterus a tmavou moč.

Účinnost při různých typech mutací

Ze dvou klinických studií fáze 3 *ACTIVATE* a *ACTIVATE-T* byli vyřazeni pacienti, kteří byli homozygotními nosiči mutace R479H nebo kteří měli 2 non-missense mutace (bez přítomnosti další missense mutace) v genu PKLR. V klinické studii fáze 2 bylo 10 jedinců se 2 non-missense mutacemi (bez přítomnosti jiné missense mutace) v genu PKLR a 5 jedinců, kteří byli homozygotními nosiči mutace R479H. U pacientů s těmito mutacemi je méně pravděpodobné, že budou reagovat na léčbu přípravkem Pyrukynd (viz bod 5.1). Léčbu je nutno ukončit, pokud není pozorován klinický přínos (viz bod 4.2).

Lékové interakce

Hormonální antikoncepce

Mitapivát může snížit systémovou expozici hormonálních antikoncepcí, které jsou citlivými substráty cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) (např. ethinylestradiolu) (viz bod 4.5). Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o používání dalších nebo alternativních antikoncepčních metod (viz bod 4.6).

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků

Souběžné podávání určitých léčivých přípravků s mitapivátem může mít za následek zvýšené riziko insomnie nebo změny v účinnosti mitapivátu nebo změny v účinnosti souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.5). Při každém zahájení nebo ukončení léčby mitapivátem nebo jinými léčivými přípravky podávanými souběžně s mitapivátem je nutné vzít v úvahu možné lékové interakce.

Laktóza

Přípravek Pyrukynd obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mitapivát je primárně metabolizován CYP3A4 a je substrátem pro P-glykoprotein (P-gp). Mitapivát indukuje CYP3A4 a může také indukovat CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a uridindifosfát glukuronosyltransferázu 1A1 (UGT1A1). Mitapivát může inhibovat CYP3A4. Mitapivát může indukovat a inhibovat P-gp (viz bod 5.2).

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Pyrukynd

Inhibitory CYP3A4

Ve studii fáze 1 byl hodnocen účinek itraconazolu (silného inhibitoru CYP3A4) na farmakokinetiku jednorázové dávky mitapivátu. Itraconazol zvýšil 4,7násobně AUC_{0-t} , 4,9násobně AUC_{∞} a 1,7násobně C_{max} mitapivátu. Zvýšená expozice mitapivátu v plazmě může zvýšit riziko insomnie. Je nutné se vyvarovat souběžného používání inhibitorů CYP3A4 s přípravkem Pyrukynd (viz bod 4.4). Pokud je souběžné užívání inhibitoru CYP3A4 nevyhnutelné, mají být pacienti sledováni kvůli zvýšenému riziku insomnie (viz bod 4.2).

Induktory CYP3A4

Ve studii fáze 1 byl hodnocen účinek rifampicinu (silného induktoru CYP3A4) na farmakokinetiku jednorázové dávky mitapivátu. Rifampicin snížil o 91 % AUC_{0-t} , o 91 % AUC_{∞} a o 77 % C_{max} mitapivátu. Snížená expozice mitapivátu v plazmě může snížit účinnost přípravku Pyrukynd. Je nutné se vyvarovat souběžného používání induktorů CYP3A4 s přípravkem Pyrukynd (viz bod 4.4). Pokud je souběžné užívání induktoru CYP3A4 nevyhnutelné, mají být pacienti sledováni kvůli snížené účinnosti mitapivátu.

Látky snižující produkci žaludeční kyseliny

Mitapivát vykazuje rozpustnost závislou na pH (viz bod 5.2) a souběžné podávání s látkami snižujícími produkci žaludeční kyseliny (např. famotidinem) může snížit absorpci mitapivátu (viz bod 4.4). Souběžné používání přípravku Pyrukynd s léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH, nebylo v klinické studii lékových interakcí hodnoceno. Pokud je souběžné používání látek snižujících produkci žaludeční kyseliny nevyhnutelné, mají být pacienti sledováni kvůli snížené účinnosti mitapivátu.

Účinky přípravku Pyrukynd na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A4

Mitapivát indukuje a může inhibovat CYP3A4 (viz bod 5.2) a souběžné podávání s citlivými substráty CYP3A4 (např. midazolamem) může změnit systémovou expozici těchto léčivých přípravků. Souběžné používání přípravku Pyrukynd se substráty tohoto enzymu nebylo v klinické studii lékových interakcí hodnoceno. Během léčby přípravkem Pyrukynd je nutné zvážit alternativní terapie, které nejsou založeny na citlivých substrátech CYP3A4 (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání přípravku Pyrukynd s citlivými substráty CYP3A4 nevyhnutelné, mají být pacienti pečlivě sledováni, zejména u substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanilu, karbamazepinu, cyklosporinu, ergotaminu, fentanylu, pimozidu, chinidinu, sirolimu, takrolimu).

Hormonální antikoncepce

Mitapivát může změnit systémovou expozici hormonálních antikoncepcí, které jsou založeny na citlivých substrátech CYP3A4 (např. ethinylestradiolu) (viz bod 4.4) a může ovlivnit jejich účinnost (viz bod 4.6).

Substráty UGT1A1, CYP2B6 a CYP2C

Na základě *in vitro* údajů může mitapivát indukovat UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (viz bod 5.2) a může snížit systémovou expozici substrátů těchto enzymů (např. irinotekanu [UGT1A1]; bupropionu [CYP2B6]; omeprazolu [CYP2C19]; repaglinidu [CYP2C8]; warfarinu [CYP2C9]). Souběžné používání přípravku Pyrukynd se substráty těchto enzymů nebylo v klinické studii lékových interakcí hodnoceno. Během léčby přípravkem Pyrukynd je nutné zvážit alternativní terapie, které nejsou založeny na substrátech UGT1A1 nebo citlivých substrátech CYP2B6 nebo CYP2C (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání nevyhnutelné, mají být pacienti sledováni z hlediska ztráty terapeutického účinku substrátů těchto enzymů, zejména u těch s úzkým terapeutickým indexem (např. irinotekanu [UGT1A1]; cyclofosfamidu [CYP2B6]; kyseliny valproové [CYP2C19]; paklitaxelu [CYP2C8]; warfarinu, fenytoinu [CYP2C9]).

Substráty P-gp

Na základě *in vitro* údajů může mitapivát indukovat a inhibovat P-gp (viz bod 5.2) a může změnit systémovou expozici substrátů (např. dabigatran-etexilátu) tohoto transportéru. Souběžné používání přípravku Pyrukynd se substráty P-gp nebylo v klinické studii lékových interakcí hodnoceno. Během léčby přípravkem Pyrukynd je nutné zvážit alternativní terapie, které nejsou založeny na substrátech P-gp (viz bod 4.4). Pokud je souběžné podávání přípravku Pyrukynd se substráty P-gp nevyhnutelné, mají být pacienti pečlivě sledováni, zejména u substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. kolchicinu, digoxinu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku se musí během léčby přípravkem Pyrukynd vyvarovat otěhotnění.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Pyrukynd a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat antikoncepci. Mitapivát může snížit systémovou expozici hormonální antikoncepce založené na citlivých substrátech CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5). Je nutné zvážit další nebo alternativní metody antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání mitapivátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Pyrukynd se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se mitapivát a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Pyrukynd.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu mitapivátu na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech prokázaly reverzibilní účinky na reprodukční orgány samečů a samic (viz bod 5.3). Užívání mitapivátu může mít vliv na schopnost početí u ženy i u muže.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pyrukynd má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být upozorněni, že mají být opatrní při řízení nebo obsluze strojů v případě, že se u nich během léčby přípravkem Pyrukynd vyskytne insomnie (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti přípravku Pyrukynd je založeno na zkušenostech z randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie u dospělých pacientů s deficitem PK, kterým nebyla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE*), a jednoramenné klinické studie u dospělých pacientů s deficitem PK, kterým byla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE-T*).

Nejčastějším nežádoucím účinkem v obou studiích byla insomnie (19,4 %) a nejčastější pozorované laboratorní odchylky byly snížení hladiny estronu u mužů (43,5 %) a snížení hladiny estradiolu u mužů (8,7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojované s přípravkem Pyrukynd pozorované v klinických studiích u pacientů s deficitem PK jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Psychiatrické poruchy	Insomnie	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Nával horka
Vyšetření	Snížená hladina estronu (muži)	Zvýšená hladina testosteronu v krvi (muži) Snížená hladina estradiolu (muži)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Akutní hemolýza

Náhlé přerušení nebo ukončení podávání přípravku Pyrukynd může vést k akutní hemolýze (viz bod 4.4). Pokyny pro přerušení nebo ukončení léčby viz bod 4.2.

Ve studii fáze 2 se u 2 z 52 pacientů (3,8 %) vyskytla hemolýza při náhlém vysazení přípravku Pyrukynd, včetně 1 závažného nežádoucího účinku akutní hemolýzy. U obou pacientů, kterým byla podávána počáteční dávku přípravku Pyrukynd 300 mg dvakrát denně, bylo během prvních 3 týdnů léčby pozorováno rychlé a výrazné zvýšení hladin Hb. Následovalo náhlé vysazení přípravku Pyrukynd bez předchozího snížení dávky, což vedlo k akutní hemolýze s anémií. U pacientů, kteří později v průběhu léčby vynechali několik dávek přípravku Pyrukynd nebo u nichž byla dávka postupně snížena, se akutní hemolýza nevyskytla.

Změny hladin pohlavních hormonů

Mitapivat je *in vitro* slabý inhibitor aromatázy. Ve studii *ACTIVATE* došlo u 1 ze 16 (6,3 %) mužů ke zvýšení hladiny testosteronu nad normální hodnoty a u 2 ze 16 (12,5 %) a 9 ze 16 (56,3 %) mužů došlo k poklesu hladin estradiolu resp. estronu pod dolní mez normální hodnoty. Ve studii *ACTIVATE-T* došlo u 1 ze 7 mužů (14,3 %) k poklesu hladiny estronu pod dolní hranici normální hodnoty. Tyto změny hladin hormonů setrvaly po celou dobu studie. U pacientů, kterým bylo ukončeno podávání přípravku Pyrukynd na konci základního období, byly hormonální změny reverzibilní. Možnosti analýzy pohlavních hormonů u pacientek byly omezené vzhledem k fyziologickým změnám hladin hormonů, které se očekávají během normálního menstruačního cyklu, a vzhledem k různým typům hormonální antikoncepce, kterou pacientky používaly.

Insomnie

Ve studii *ACTIVATE* byla insomnie hlášena s podobnou incidencí u pacientů, kterým byl podáván přípravek Pyrukynd, a u pacientů s placebem, a ve studii *ACTIVATE-T* byla hlášena u 6 z 27 (22,2 %) pacientů. Ve studii fáze 2 se insomnie během základního období vyskytla u 5

z 27 (18,5 %) pacientů léčených dávkou 50 mg dvakrát denně a u 16 z 25 (64 %) pacientů léčených dávkou 300 mg dvakrát denně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích u pacientů s deficitem PK byly hodnoceny dávky mitapivátu až do 300 mg dvakrát denně. Zdraví dobrovolníci dostávali až 2 500 mg jako jednorázovou dávku a 700 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů. Jeden pacient v klinické studii užíval 150 mg dvakrát denně, což je dávka vyšší než doporučená dávka v této studii (50 mg dvakrát denně), a nevyskytly se u něj žádné související nežádoucí účinky.

U pacientů, kteří v klinických studiích dostávali vyšší než doporučenou maximální dávku 50 mg dvakrát denně, byly u všech pacientů hlášeny nežádoucí účinky odpovídající bezpečnostnímu profilu mitapivátu.

V případě předávkování je nutné pacienty léčit symptomaticky a podle potřeby zavést vhodná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné hematologické látky, ATC kód: B06AX04

Mechanismus účinku

Mitapivát je aktivátor pyruvátkinázy a působí přímou vazbou na tetramer pyruvátkinázy. U pyruvátkinázy (*pyruvate kinase*, PKR) v červených krvinkách (*red blood cell*, RBC) dochází při deficitu PK k její mutaci, což vede ke snížení hladiny adenosintrifosfátu (*adenosine triphosphate*, ATP), zkrácení životnosti RBC a chronické hemolýze. Mitapivát zlepšuje energetickou homeostázu RBC zvýšením aktivity PKR.

Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků byl po podávání dávek mitapivátu až do ustáleného stavu pozorován pokles koncentrace 2,3-bisfosfoglycerátu a zvýšení koncentrace ATP. Změny těchto farmakodynamických markerů se nepovažují za významné pro hodnocení aktivity u jedinců s deficitem PK, u kterých se má spoléhat pouze na klinické parametry.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Pyrukynd byla hodnocena ve 2 mezinárodních klinických studiích fáze 3 u pacientů s deficitem PK: *ACTIVATE* a *ACTIVATE-T*.

Pacienti s deficitem PK, kterým nebyla pravidelně podávána transfuze (studie ACTIVATE)

Účinnost přípravku Pyrukynd byla zkoumána v mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (*ACTIVATE*) u 80 dospělých pacientů s deficitem PK, kterým nebyla pravidelně podávána transfuze, což je definováno tak, že po dobu 52 týdnů před léčbou neměli více než 4 transfuze a po dobu 3 měsíců před léčbou neměli žádnou transfuzi. Do studie byli zařazeni

pacienti, u nichž byla prokázána přítomnost alespoň 2 mutovaných alel v genu PKLR, z nichž alespoň 1 byla missense mutace, a u nichž byla koncentrace Hb nižší nebo rovna 100 g/l. Pacienti homozygotní pro mutaci R479H nebo se 2 non-missense mutacemi (bez přítomnosti další missense mutace) v genu PKLR byli ze studie vyloučeni, protože tito pacienti nedosáhli odpovědi Hb (změna oproti výchozí hodnotě Hb $\geq 1,5$ g/dl při > 50 % hodnocení) ve studii fáze 2 testující rozmezí dávek. Randomizace byla stratifikována podle průměrné koncentrace Hb při screeningu (< 85 g/l vs ≥ 85 g/l) a kategorie mutace genu PKLR (missense/missense vs missense/non-missense). Po období titrace dávky se dvěma postupnými kroky pro zvýšení dávky až na 50 mg dvakrát denně pacienti pokračovali užíváním fixní dávky přípravku Pyrukynd po dobu 12 týdnů.

Z 80 pacientů s deficitem PK bylo 40 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem Pyrukynd. Třicet pět ze 40 (87,5 %) pacientů, kterým byl podáván přípravek Pyrukynd, dostávalo po období titrace dávky optimalizovanou dávku 50 mg dvakrát denně. Medián trvání léčby přípravkem Pyrukynd byl 24,1 týdne (rozmezí 23,6 týdne až 27,4 týdne). Celkem 30 (75 %) pacientů bylo vystaveno přípravku Pyrukynd po dobu > 24 týdnů. Z 80 randomizovaných pacientů byl medián věku 32,5 roku (rozmezí 18 let až 78 let) a 40 % tvořili muži; rasu uvedlo 87,5 % pacientů, z nichž bylo 75 % bělošské rasy, 10 % asijské rasy, 1,3 % původních obyvatel Havaje/jiných tichomořských ostrovů a 1,3 % jiné rasy.

Výchozí charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s deficitem PK, kterým nebyla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE*)

Výchozí charakteristiky onemocnění ¹	Celkem N=80
Hemoglobin (g/l), n	80
Medián	85,08
(min; max)	(64,0; 102,3)
Genotyp PKLR, n (%)	
Missense/missense	55 (68,8)
Missense/non-missense	25 (31,3)
Retikulocyty (podíl z 1), n	80
Medián	0,4009
(min; max)	(0,038; 0,827)
Nekonjugovaný bilirubin (μmol/l), n	76
Medián	74,647
(min; max)	(11,03; 294,7)
LDH (U/l), n	79
Medián	223,5
(min; max)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobin (g/l), n	80
Medián	0,030
(min; max)	(0,03; 0,70)
Feritin (μg/l), n	77
Medián	479,420
(min; max)	(21,36; 5890,25)
Kategorie femorálního T-skóre podle DXA, n (%)	
$\leq -2,5$	5 (6,3)
$> -2,5 - < -1,0$	36 (45,0)
$\geq -1,0$	38 (47,5)
Chybějící	1 (1,3)
Splenektomie v anamnéze, n (%)	58 (72,5)
Cholecystektomie v anamnéze, n (%)	58 (72,5)

Výchozí charakteristiky onemocnění¹	Celkem N=80
Předchozí chelatační terapie, n (%)	15 (18,8)

DXA: dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (*dual-energy X-ray absorptiometry*), LDH: laktátdehydrogenáza.

¹ n je počet pacientů s úplnými údaji.

Primární cílový parametr odpovědi Hb byl definován jako zvýšení koncentrace Hb o ≥ 15 g/l oproti výchozí hodnotě, které se udrželo po dobu 2 nebo více plánovaných hodnocení (16., 20. a 24. týden) během období podávání fixní dávky bez transfuzí. Výsledky hodnocení účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky hodnocení účinnosti u pacientů s deficitem PK, kterým nebyla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE*)

	Přípravek Pyrukynd¹ N = 40	Placebo¹ N = 40	Rozdíl¹	
Primární cílový parametr	n (%)	n (%)	Upravený rozdíl² (95% CI)	p-hodnota
Odpověď Hb	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Sekundární cílové parametry³	Průměr získaný metodou nejmenších čtverců 95% CI	Průměr získaný metodou nejmenších čtverců 95% CI	Rozdíl průměrů získaných metodou nejmenších čtverců (95% CI)	p-hodnota
Hemoglobin (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Nekonjugovaný bilirubin (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikulocyty (podíl z 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
Haptoglobin (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

CI: interval spolehlivosti (*confidence interval*), Hb: hemoglobin, LDH: laktátdehydrogenáza.

¹ Všechny p-hodnoty jsou oboustranné.

² Rozdíl upravený pro stratifikační faktory randomizace.

³ Sekundárními cílovými parametry jsou průměrné změny hladin Hb, nekonjugovaného bilirubinu, retikulocytů, LDH a haptoglobinu oproti výchozí hodnotě v 16., 20. a 24. týdnu.

Během studie byly 2 (5,0 %) pacientům v rameni s přípravkem Pyrukynd a 7 (17,5 %) pacientům v rameni s placebem podány transfuze.

Patnáct ze 16 pacientů s odpovědí Hb ve studii *ACTIVATE* pokračovalo v dlouhodobé rozšiřující studii a bylo možné je hodnotit z hlediska udržení odpovědi. Třináct pacientů si udrželo zvýšení koncentrace Hb oproti výchozí hodnotě nad hranici odpovědi ≥ 15 g/l při posledním dostupném hodnocení Hb, aniž by potřebovali transfuzi. Medián trvání odpovědi u 16 pacientů s odpovědí Hb byl 6,9 měsíce (rozmezí 3,3 až 18,4+ měsíce).

*Pacienti s deficitem PK, kterým byla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE-T*)*

Účinnost přípravku Pyrukynd byla zkoumána v mezinárodní, jednoramenné klinické studii (*ACTIVATE-T*) u 27 dospělých pacientů s deficitem PK, kterým byla pravidelně podávána transfuze. Pacienti, kterým byla pravidelně podávána transfuze, byli definováni jako pacienti, kteří měli

minimálně 6 transfuzí a v anamnéze měli transfuze v průměru ne častěji než jednou za 3 týdny během 52týdenního období před poskytnutím informovaného souhlasu. Množství jednotek RBC obdržených během 52týdenního období před poskytnutím informovaného souhlasu nebylo nijak omezeno. Zařazeni byli pacienti, u nichž byla prokázána přítomnost alespoň 2 mutovaných alel v genu PKLR, z nichž alespoň 1 byla missense mutace. Pacienti, kteří byli homozygotní nosiči mutace R479H nebo 2 non-missense mutací (bez přítomnosti další missense mutace) v genu PKLR byli ze studie vyloučeni, protože tyto pacienti nedosáhli odpovědi Hb (změna oproti výchozí hodnotě Hb $\geq 1,5$ g/dl při > 50 % hodnocení) ve studii fáze 2 testující rozmezí dávek. Po období titrace dávky se dvěma postupnými kroky pro zvýšení dávky až na 50 mg dvakrát denně pacienti pokračovali užíváním fixní dávky přípravku Pyrukynd po dobu 24 týdnů.

Medián trvání léčby u 27 pacientů léčených přípravkem Pyrukynd byl 40,3 týdne (rozmezí 16,3 týdne až 46,3 týdne). Celkem 20 (74,1 %) pacientů bylo vystaveno přípravku Pyrukynd po dobu > 40 týdnů. Dvacet pět ze 27 (92,6 %) pacientů, kteří dostávali přípravek Pyrukynd, dostávalo po období titrace dávky optimalizovanou dávku 50 mg dvakrát denně. Medián věku byl 36 let (rozmezí 18 let až 68 let) a 25,9 % tvořili muži; rasu uvedlo 85,2 % pacientů, z nichž bylo 74,1 % bělošské rasy a 11,1 % asijské rasy. Výchozí charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s deficitem PK, kterým byla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE-T*)

Výchozí charakteristiky onemocnění ¹	Přípravek Pyrukynd N = 27
Hemoglobin (g/l), n Medián (min; max)	27 91,0 (74; 109)
Genotyp PKLR, n (%) Missense/missense Missense/non-missense	20 (74,1) 7 (25,9)
Feritin (µg/l), n Medián (min; max)	18 748,445 (163,42; 5 357,04)
Zatížení transfuzí Počet transfuzních epizod standardizovaných na 24 týdnů, n Medián (min; max)	27 4,15 (2,8; 7,8)
Počet transfuzních jednotek RBC standardizovaných na 24 týdnů, n Medián (min; max)	27 6,92 (2,8; 20,3)
Kategorie femorálního T-skóre podle DXA, n (%) $\leq -2,5$ $> -2,5 - < -1,0$ $\geq -1,0$ Chybějící	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
Splenektomie v anamnéze, n (%)	21 (77,8)
Cholecystektomie v anamnéze, n (%)	23 (85,2)
Předchozí chelatační terapie, n (%)	24 (88,9)

DXA: dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (*dual-energy X-ray absorptiometry*), RBC: červené krvinky (*red blood cell*).

¹ n je počet pacientů s úplnými údaji.

Primární cílový parametr snížení počtu transfuzí byl definován jako ≥ 33 % snížení počtu transfuzních jednotek RBC podaných během období s fixní dávkou ve srovnání se zatížením transfuzemi v anamnéze standardizovaným na 24 týdnů.

Výsledky hodnocení účinnosti u pacientů s deficitem PK, kterým byla pravidelně podávána transfuze, jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky hodnocení účinnosti u pacientů s deficitem PK, kterým byla pravidelně podávána transfuze (studie *ACTIVATE-T*)

Cílový parametr	Přípravek Pyrukynd N = 27
Pacienti se snížením počtu transfuzí, n (%) 95% CI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Procentuální snížení podávaných jednotek RBC oproti výchozímu stavu ¹ ≥ 33 to < 50 %, n (%) ≥ 50 %, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Pacienti bez transfuze, n (%) 95% CI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

CI: interval spolehlivosti (*confidence interval*), RBC: červené krvinky (*red blood cells*).

¹ Vypočítáno jako celkový počet transfuzních jednotek RBC podaných během 52 týdnů před poskytnutím informovaného souhlasu standardizovaných na 24 týdnů.

² Jeden pacient s ≥ 50% snížením počtu jednotek RBC oproti výchozímu stavu byl v analýze primárního cílového parametru (snížení počtu transfuzí) označen jako neodpovídající, protože obdržel < 12 týdnů léčby v období fixní dávky.

Všech 6 (22,2 %) jedinců, kteří byly ve studii *ACTIVATE-T* bez transfuzí, zůstalo bez transfuzí i v dlouhodobé rozšiřující studii. Medián trvání odpovědi u 6 pacientů byl 17,0 měsíců (rozmezí 11,5+ až 21,8+ měsíce).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pyrukynd u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu deficitu PK (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Starší pacienti

Klinické studie s přípravkem Pyrukynd nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a více, aby bylo možné určit, zda reagují jinak než mladší pacienti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika mitapivátu byla charakterizována u zdravých dospělých a pacientů s deficitem PK. Mitapivát se po perorálním podání snadno vstřebává, široce distribuuje a vykazuje nízkou clearance.

Při opakovaném podávání byla patrná autoindukce clearance mitapivátu.

Farmakokinetika mitapivátu vykazovala u zdravých dospělých osob nízkou až střední variabilitu.

Absorpce

Mitapivát se snadno vstřebával po jednorázových i vícenásobných dávkách jak u zdravých osob, tak u pacientů s deficitem PK. Medián hodnot T_{max} v ustáleném stavu byl 0,5 až 1 hodinu po podání dávky ve studovaném dávkovém rozmezí (5 mg až 700 mg dvakrát denně).

Absolutní biologická dostupnost po podání jednorázové dávky byla přibližně 73 %.

Mitapivát vykazuje rozpustnost závislou na pH. Vysoká rozpustnost je pozorována až do pH 5,5, s klesající rozpustností při vyšším pH, což může snižovat absorpci mitapivátu.

Vliv jídla

Po podání jednorázové dávky zdravým jedincům a jídle s vysokým obsahem tuku (přibližně 900 až 1 000 kalorií celkově, z toho 500 až 600 kalorií z tuků, 250 kalorií ze sacharidů a 150 kalorií z bílkovin) nedošlo ke změně AUC_{inf} , zatímco C_{max} mitapivátu se snížila o 42 %. Podávání přípravku Pyrukynd s jídlem s vysokým obsahem tuku nemělo žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku mitapivátu.

Distribuce

Mitapivát je ve vysoké míře vázán na bílkoviny (97,7 %) v plazmě, s nízkou distribucí do RBC. Průměrný distribuční objem (V_d) byl 135 l.

Biotransformace

In vitro studie prokázaly, že mitapivát je primárně metabolizován CYP3A4. Po podání jednorázové perorální dávky 120 mg radioaktivně značeného mitapivátu zdravým jedincům byl hlavní cirkulující složkou nezměněný mitapivát.

In vitro studie lékových interakcí

Metabolické dráhy

Mitapivát indukuje CYP3A4 a může také indukovat CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT1A1. Mitapivát může inhibovat CYP3A4.

Transportní systémy léčiv

Mitapivát je substrátem pro P-gp a může indukovat a inhibovat P-gp.

Eliminace

Po podání jednorázové perorální dávky (5 až 2 500 mg) zdravým osobám nalačno má mitapivát průměrný $t_{1/2}$ v rozmezí 16,2 hodiny až 79,3 hodiny. Populační farmakokinetikou odvozený medián Cl/F v ustáleném stavu byl 11,5; 12,7 a 14,4 l/h pro režimy 5 mg dvakrát denně, 20 mg dvakrát denně resp. 50 mg dvakrát denně.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného mitapivátu zdravým jedincům bylo celkové zpětné zachycení podané radioaktivní dávky 89,1 %, z toho 49,6 % v moči (2,6 % beze změny) a 39,6 % ve stolici (méně než 1 % beze změny).

Linearita/nelinearita

AUC a C_{max} mitapivátu se zvyšovaly úměrně dávkou v klinicky relevantním dávkovém rozmezí 5 až 50 mg dvakrát denně u zdravých osob a u jedinců s deficitem PK.

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku mitapivátu v závislosti na věku, pohlaví, rase nebo tělesné hmotnosti.

Starší pacienti

V klinických studiích *ACTIVATE* a *ACTIVATE-T* byl mitapivát podáván 5 pacientům ve věku 65 let nebo starším. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice ve srovnání s mladšími pacienty.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika mitapivátu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla studována.

Porucha funkce ledvin

V rámci populačních farmakokinetických analýz byl hodnocen vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku mitapivátu. Jednalo se o 24 pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 60 až < 90 ml/min/1,73 m²) a 4 se středně těžkou (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin. AUC v ustáleném stavu byla podobná u pacientů s normální funkcí ledvin a s lehkou poruchou funkce ledvin. Geometrický průměr AUC v ustáleném stavu u malého počtu pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byl vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin, ale v rozmezí AUC v ustáleném stavu pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné údaje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika mitapivátu u dětí a dospívajících pacientů ve věku do 18 let nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mitapivát nebyl karcinogenní u transgenních rasH2 myši při podávání dvakrát denně po dobu nejméně 26 týdnů až do nejvyšší celkové denní dávky 500 mg/kg/den u myších samců (6,4násobný rozdíl oproti expozici u člověka) a 250 mg/kg/den u myších samic (2,6násobný rozdíl oproti expozici u člověka).

Ve dvouleté studii karcinogenity na potkanech byly pozorovány proliferativní a neoplastické změny v játrech, štítné žláze, vaječnicích a pankreatu. Nálezy v játrech a štítné žláze byly přisuzovány indukci enzymů CYP a byly považovány za specifické pro hlodavce. U vaječníků byl zaznamenán zvýšený výskyt hyperplazie a/nebo zvýšená závažnost hyperplazie granulózových a/nebo hyperplazie luteálních/granulózových buněk při hodnotách AUC_{0-12h} mitapivátu > 100 násobně vyšších než rozsah pozorovaný u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka (*maximum recommended human dose*, MRHD) 50 mg dvakrát denně. U samců ze všech skupin podle dávek (30, 100 a 300 mg/kg/den) byla pozorována zvýšená incidence a/nebo závažnost benigní acinózní hyperplazie a adenomu exokrinního pankreatu: hladina bez účinku nebyla stanovena. Incidence nálezů na pankreatu byla pouze mimo rozsah pozorovaný v minulosti u testovaného kmene při dávce 300 mg/kg/den (47násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD). Význam nálezů na pankreatu pro člověka není znám.

Mitapivát nebyl mutagenní v *in vitro* testu bakteriální reverzní mutace (Ames). Mitapivát nebyl klastogenní v *in vitro* mikrojaderném testu na lidských lymfocytech ani v *in vivo* mikrojaderném testu na kostní dřeni potkanů.

Ve studiích embryonálního a fetálního vývoje byly pozorovány nežádoucí účinky na plod při hodnotách AUC₀₋₁₂ 63násobně (potkani) a 3,1násobně (králíci) vyšších než hodnota AUC_{0-12h} u člověka při MRHD.

Ve studii embryonální a fetální toxicity na potkanech bylo perorální podávání mitapivátu spojeno s nežádoucími účinky u plodu, včetně snížení průměrného počtu a podílu životaschopných plodů ve vrhu, nižší průměrné hmotnosti plodu a vnějších malformací, malformací měkkých tkání a skeletu souvisejících s testovanou látkou. Hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků na matku a plod (*no-observed adverse effect level*, NOAEL) se vyskytla při dávce 50 mg/kg/den (13násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD).

Ve studii embryonální a fetální toxicity na králících vedlo perorální podávání mitapivátu ke snížení průměrné tělesné hmotnosti plodu. Nebyly pozorovány žádné účinky na morfologii plodu. NOAEL pro matku a plod nastala při dávce 60 mg/kg/den (1,5násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD).

U potkanů bylo prokázáno, že mitapivát vyvolává perinatální úmrtnost v souvislosti s dystokií/prodlouženým porodem vyvolaným léčivem ve studiích prenatalního i postnatalního vývoje a juvenilní toxicity v dávkách ≥ 50 mg/kg/den (≥ 20 násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD).

Ve studii fertility a raného embryonálního vývoje nevedlo perorální podávání mitapivátu dvakrát denně v dávkách až 300 mg/kg/den u samců potkana a 200 mg/kg/den u samic potkana před pářením a během něj a dále u samic během organogeneze k žádným nežádoucím účinkům na fertilitu u samců ani samic. Byly pozorovány reverzibilní nálezy týkající se reprodukčních orgánů samců a samic, které byly považovány za související s inhibicí aromatázy. U samců byly pozorovány reverzibilní mikroskopické nálezy (degenerace semenotvorných kanálků, retence spermatid, atypická reziduální tělíska ve varlatech a zvýšená incidence buněčných zbytků v nadvarlatech) korelující s abnormálními nálezy při hodnocení spermií (snížená pohyblivost a hustota spermií, zvýšený počet abnormálních spermií) při hodnotách $AUC_{0-12h} \geq 23$ násobně vyšších než expozice člověka při MRHD. U samic byl pozorován snížený počet stadií říje před pářením při hodnotách AUC_{0-12h} 49násobně vyšších, než je expozice u člověka při MRHD, a tato změna odezněla po ukončení podávání.

Ve studiích toxicity po podání opakovaných dávek u samců a samic potkanů byly pozorovány změny reprodukčních orgánů, které byly přičítány inhibicí aromatázy. U samců byla při hodnotách $AUC_{0-12h} \geq 4,7$ násobku expozice člověka při MRHD pozorována nižší hmotnost přídatných pohlavních žláz a vyšší hmotnost varlat, jakož i mikroskopické nálezy ve varlatech a přídatných pohlavních žlázách. U samic se při hodnotách AUC_{0-12h} rovných 3,0násobku expozice u člověka objevila vyšší hmotnost vaječnicků a nižší hmotnost dělohy a mikroskopické nálezy ve vaječnicích a pochvě. Všechny nálezy byly reverzibilní.

V toxikologické studii na juvenilních zvířatech zahájené na potkanech ve věku 7 dní, jež byli léčeni až do pohlavní dospělosti, byla většina nálezů souvisejících s léčbou považována za související s inhibicí aromatázy. U samců byly pozorovány mikroskopické nálezy ve varlatech od nízké dávky 30 mg/kg/den (1,5násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD) a opožděná pohlavní zralost, abnormální nálezy při hodnocení spermií a změny v páření a plodnosti byly pozorovány při dávkách ≥ 150 mg/kg/den (≥ 22 násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD). U samic byly při vysoké dávce 200 mg/kg/den (60násobek lidské AUC_{0-12h} při MRHD) pozorovány změny estrálního cyklu. Všechny hodnotitelné reprodukční změny byly reverzibilní nebo částečně reverzibilní. Snížení a zvýšení tělesné hmotnosti související s léčbou bylo pozorováno u samců i samic při ≥ 20 násobku lidské AUC_{0-12h} při MRHD a u samic nebylo vratné. Změny na kostech, včetně nižší hustoty a hmotnosti kostí, byly pozorovány u samců při $\geq 1,5$ násobku expozice u člověka a u samic při ≥ 20 násobku expozice u člověka. Tyto změny byly plně reverzibilní u samic; u samců byly plně reverzibilní při 1,5násobku expozice člověka a částečně reverzibilní při vyšších úrovních expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Manitol (E 421)
Stearyl fumarát sodný

Potahová vrstva

Hypermelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Monohydrát laktózy
Triacetin
Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)

Černý oxid železitý (E 172)
Hydroxid amonný (E 527)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety mitapivátu se dodávají v pouzdrech na blistry z PVC/PCTFE/Al v krabičkách.

Balení pro titraci dávky a udržovací dávku:

Pyrukynd 5 mg potahované tablety

Krabička obsahující 56 potahovaných tablet ve 4 pouzdrech na blistry, z nichž každé obsahuje 14 potahovaných tablet.

Pyrukynd 20 mg potahované tablety

Krabička obsahující 56 potahovaných tablet ve 4 pouzdrech na blistry, z nichž každé obsahuje 14 potahovaných tablet.

Pyrukynd 50 mg potahované tablety

Krabička obsahující 56 potahovaných tablet ve 4 pouzdrech na blistry, z nichž každé obsahuje 14 potahovaných tablet.

Balení ke snižování dávky:

Pyrukynd 5 mg potahované tablety

Krabička obsahující 7 potahovaných tablet v pouzdru na blistry.

Pyrukynd 20 mg potahované tablety + Pyrukynd 5 mg potahované tablety

Jedna krabička se 14 potahovanými tabletami obsahuje:

7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 20 mg

7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg potahované tablety + Pyrukynd 20 mg potahované tablety

Jedna krabička se 14 potahovanými tabletami obsahuje:

7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 50 mg

7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 20 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení 56 × 5 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 5 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTRY (balení 56 × 5 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 5 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

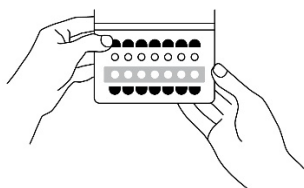
Potahovaná tableta
14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

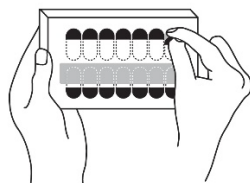
Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

NÁVOD K OTEVŘENÍ

1. Pomocí palce STISKNĚTE



2. Obraťte balení, ODLEPTE vyvýšenou záložku na zadní straně.



3. Protlačte tabletu přes fólii
STISKNĚTE
ODLEPTE



NE
PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA (balení ke snížení dávky 7 × 5 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 5 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTRY (balení ke snížení dávky obsahující 7 × 5 mg potahovanou tabletu a balení ke snížení dávky obsahující 7 × 20 mg potahovanou tabletu a 7 × 5 mg potahovanou tabletu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 5 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

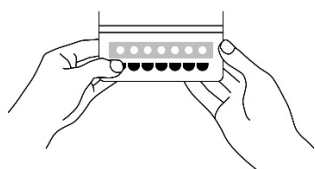
Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

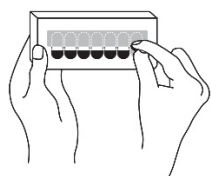
Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

NÁVOD K OTEVŘENÍ

1. Pomocí palce **STISKNĚTE**



2. Obráťte balení, **ODLEPTE** vyvýšenou záložku na zadní straně.



3. Protlačte tabletu přes fólii
Jedna tableta denně

STISKNĚTE
ODLEPTE

1. týden/2. týden

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

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/001 7 potahovaných tablet (7 × 5 mg potahované tablety)

EU/1/22/1662/003 14 potahovaných tablet (7 × 5 mg + 7 × 20 mg potahované tablety)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (5 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 5 mg
mitapivát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení 56 × 20 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 20 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTRY (balení 56 × 20 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 20 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

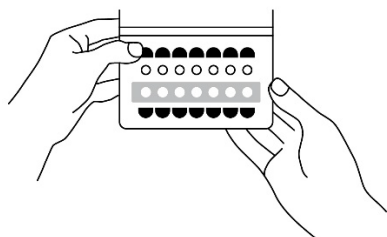
Potahovaná tableta
14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

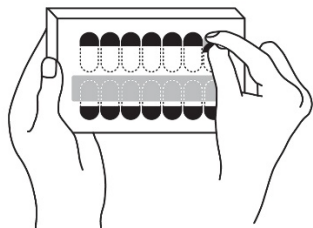
Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

NÁVOD K OTEVŘENÍ

1. Pomocí palce STISKNĚTE



2. Obráťte balení, ODLEPTE vyvýšenou záložku na zadní straně.



3. Protlačte tabletu přes fólii

STISKNĚTE
ODLEPTE



NE
PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení ke snížení dávky 7 × 20 mg a 7 × 5 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).
Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Jedno balení se 14 potahovanými tabletami obsahuje:
7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 20 mg
7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 5 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTRY (balení ke snížení dávky obsahující 7 × 20 mg a 7 × 5 mg potahovanou tabletu a balení ke snížení dávky obsahující 7 × 50 mg a 7 × 20 mg potahovanou tabletu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 20 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

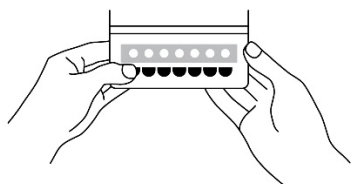
Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

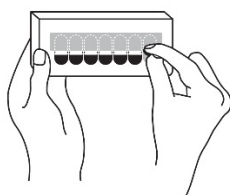
Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

NÁVOD K OTEVŘENÍ

1. Pomocí palce **STISKNĚTE**



2. Obráťte balení, **ODLEPTE** vyvýšenou záložku na zadní straně.



3. Protlačte tabletu přes fólii

Jedna tableta denně

STISKNĚTE
ODLEPTE

1. týden/2. týden

- 1. den
- 2. den
- 3. den
- 4. den
- 5. den
- 6. den
- 7. den
- 8. den
- 9. den
- 10. den
- 11. den
- 12. den
- 13. den
- 14. den

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/003 14 potahovaných tablet (7 × 5 mg + 7 × 20 mg potahované tablety)
EU/1/22/1662/005 14 potahovaných tablet (7 × 20 mg + 7 × 50 mg potahované tablety)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (20 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 20 mg
mitapivát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA (balení 56 × 50 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 50 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTRY (balení 56 × 50 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 50 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

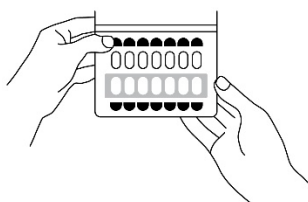
Potahovaná tableta
14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

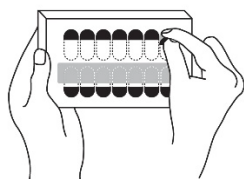
Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

NÁVOD K OTEVŘENÍ

1. Pomocí palce STISKNĚTE



2. Obaťte balení, ODLEPTE vyvýšenou záložku na zadní straně.



3. Protlačte tabletu přes fólii
STISKNĚTE
ODLEPTE



NE
PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (balení ke snížení dávky 7 × 50 mg a 7 × 20 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Jedno balení se 14 potahovanými tabletami obsahuje:
7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 50 mg
7 potahovaných tablet přípravku Pyrukynd 20 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO NA BLISTRY (balení ke snížení dávky obsahující 7 × 50 mg a 7 × 20 mg potahovanou tabletu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 50 mg potahované tablety
mitapivát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

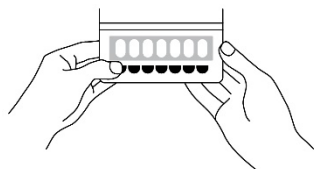
Potahovaná tableta
7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

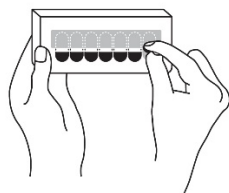
Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

NÁVOD K OTEVŘENÍ

1. Pomocí palce **STISKNĚTE**



2. Obráťte balení, **ODLEPTE** vyvýšenou záložku na zadní straně.



3. Protlačte tabletu přes fólii
Jedna tableta denně

STISKNĚTE
ODLEPTE

1. týden

- 1. den
- 2. den
- 3. den
- 4. den
- 5. den
- 6. den
- 7. den

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1662/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pyrukynd 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (50 mg potahované tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pyrukynd 50 mg
mitapivát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pyrukynd 5 mg potahované tablety
Pyrukynd 20 mg potahované tablety
Pyrukynd 50 mg potahované tablety
mitapivát

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pyrukynd a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pyrukynd užívat
3. Jak se přípravek Pyrukynd užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pyrukynd uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pyrukynd a k čemu se používá

Přípravek Pyrukynd obsahuje léčivou látku mitapivát.

Pyrukynd se používá k léčbě dospělých s dědičným onemocněním zvaným deficit pyruvátkinázy. U pacientů s deficitem pyruvátkinázy dochází ke změnám enzymu, který se nazývá pyruvátkináza, v červených krvinkách, což má za následek jeho nesprávnou funkci. To vede k příliš rychlému rozpadu červenýchrvinek, což je proces známý jako hemolytická anémie (chudokrevnost).

Přípravek Pyrukynd pomáhá enzymu pyruvátkináze lépe fungovat. Zvyšuje množství energie v červených krvinkách a zabraňuje jejich příliš rychlému rozpadu.

Máte-li jakékoli dotazy k tomu, jak přípravek Pyrukynd účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pyrukynd užívat

Neužívejte přípravek Pyrukynd

- jestliže jste alergický(á) na mitapivát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pyrukynd se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Je důležité, abyste tento přípravek nepřestal(a) užívat náhle, protože to může vést ke zhoršení anémie s náhlým rozpadem červených krvinek (akutní hemolýza).

- Pokud chcete přestat užívat přípravek Pyrukynd, poradte se nejprve se svým lékařem.
- Lékař Vám řekne, jak ukončit užívání tohoto přípravku - obvykle postupným snižováním dávky. To má zabránit nežádoucím účinkům způsobeným náhlým rozpadem červených krvinek.

Další informace o těchto nežádoucích účincích naleznete v bodě 4 níže.

Děti a dospívající

Tento přípravek nepodávejte dětem a dospívajícím ve věku do 18 let. Není totiž známo, zda je pro ně mitapivat bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Pyrukynd

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu. Zejména:

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků, protože mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Pyrukynd (např. nespavost) nebo mohou zabránit správnému účinku přípravku Pyrukynd:

- určité léky na mykotické (plísňové) infekce - např. itrakonazol;
- určité léky na tuberkulózu - např. rifampicin;
- určité léky na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo návrat žaludeční kyseliny do jícnu (reflux) - např. famotidin.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků, protože přípravek Pyrukynd může zabránit jejich správnému účinku:

- určité sedativa (zklidňující léky) - např. midazolam;
- určité antikoncepční přípravky obsahující hormony (hormonální antikoncepce) - např. ethinylestradiol;
- určité chemoterapeutika určená na léčbu nádorových onemocnění - např. irinotekan, cyklofosamid, paklitaxel;
- určité léky, které pomáhají přestat s kouřením - např. bupropion;
- určité léky na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo návrat žaludeční kyseliny do jícnu (reflux) - např. omeprazol;
- určité léky na cukrovku (diabetes) 2. typu - např. repaglinid;
- určité léky na ředění krve - např. warfarin, dabigatran-etexilát;
- určité léky na potíže se srdcem- např. digoxin
- určité léky na léčbu epilepsie- např. karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová
- určité léky používané k úlevě od silné bolesti – např. alfentanil
- určité léky používané k předcházení odmítnutí orgánu po transplantaci orgánu– např. cyklosporin, sirolimus, takrolimus
- určité léky používané k léčbě abnormálního srdečního rytmu – např. chinidin
- určité léky používané k léčbě migrén- např. ergotamin
- určité léky používané k léčbě chronické bolesti- např. fentanyl
- určité léky používané ke kontrole mimovolních pohybů nebo zvuků – např. pimozid
- určité léky používané předcházení záchvatů dny – např. kolchicin

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během léčby přípravkem Pyrukynd se vyvarujte otěhotnění.

- Může totiž poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud během užívání tohoto přípravku otěhotníte, poraďte se ihned se svým lékařem.

Kojení

Pokud plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není totiž známo, zda lék přechází do lidského mateřského mléka a jaké může mít účinky na dítě.

Plodnost

Užívání přípravku Pyrukynd může mít vliv na schopnost početí u ženy i u muže. Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Antikoncepce u žen

Pokud můžete otěhotnět, musíte během užívání přípravku Pyrukynd používat spolehlivou antikoncepci. Toto musíte dodržovat ještě nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky. Během užívání přípravku Pyrukynd nemusí některé antikoncepční přípravky obsahující hormony (hormonální antikoncepce) fungovat tak, jak se očekává; což znamená, že můžete otěhotnět. Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou o metodách antikoncepce, které pro vás mohou být vhodné během používání tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem Pyrukynd můžete mít potíže se spánkem (nespavost). Pokud tak nastane, buďte opatrní při řízení nebo obsluze strojů.

Přípravek Pyrukynd obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Pyrukynd užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem

Jakou dávku užívat

Doporučená počáteční dávka přípravku Pyrukynd je jedna 5 mg tableta užívaná dvakrát denně. Lékař Vám může dávku postupně zvyšovat každých několik týdnů podle výsledků krevních testů (hladiny hemoglobinu – červené krevní barvivo) a podle toho, jak dobře se váš stav upravuje, až do maximální dávky 50 mg tablety užívané dvakrát denně.

V užívání léku pokračujte, pokud Vám lékař nedoporučí jeho užívání ukončit.

Jak se přípravek užívá

Přípravek Pyrukynd se užívá ústy.

- Polkněte tabletu vcelku.
- Přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Tablety nedělte, nedrťte, nežvýkejte ani nerozpouštějte.

Starší pacienti

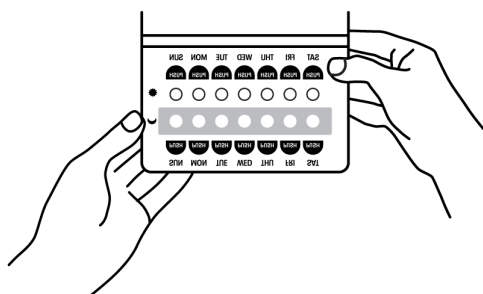
Přípravek Pyrukynd byl používán u omezeného počtu pacientů ve věku 65 let a starších. Neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly, že starší pacienti potřebují jinou dávku než mladší dospělí.

Návod k otevření blistrů

Následující obrázky ukazují, jak vyjmout tabletu z blistru.

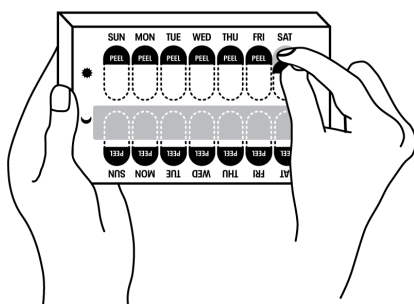
Najděte správné políčko na blistru označené dnem v týdnu a případně denní dobou (ranní nebo večerní dávka, jak je uvedeno na blistru pomocí symbolů slunce a měsíce). Příslušnou záložku:

1. Pomocí palce **STISKNĚTE**.



Obrázek výše znázorňuje vnitřní část pouzdra na blistry.

2. Obraťte balení, **ODLEPTE** vyvýšenou záložku na zadní straně.



Obrázek výše znázorňuje zadní část pouzdra na blistry.

3. Protlačte tabletu přes fólii.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pyrukynd, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pyrukynd, než jste měl(a), obraťte se ihned na lékaře nebo na nejbližší oddělení pohotovosti. Vezměte si s sebou balení léku, abyste mohl(a) lékaři ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pyrukynd

- Pokud zmeškáte dávku o 4 hodiny nebo méně, užíjte dávku co nejdříve.
- Pokud zmeškáte dávku o více než 4 hodiny, neužívejte dávku později jako náhradu. Další plánovanou dávku si vezměte jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pyrukynd

Nepřestávejte náhle užívat tento přípravek.

- Pokud chcete přestat užívat přípravek Pyrukynd, poradte se nejprve se svým lékařem.
- Lékař Vám řekne, jak ukončit užívání tohoto přípravku - obvykle postupným snižováním dávky.

To má zabránit nežádoucím účinkům způsobeným náhlým rozpadem červených krvinek. Další informace o těchto nežádoucích účincích naleznete v bodě 4 níže.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Potíže se spánkem (nespavost/insomnie)
- Snižená hladina hormonu estronu - zaznamenaná v krevních testech u mužů
- Pocit na zvracení

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Nával horka
- Zvýšená hladina hormonu testosteronu – zaznamenaná v krevních testech u mužů
- Snižená hladina hormonu estradiolu – zaznamenaná v krevních testech u mužů

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit, pokud náhle přestanete užívat přípravek Pyrukynd

Pokud přestanete náhle užívat přípravek Pyrukynd, mohou se objevit následující příznaky:

- velká únava
- zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka)
- bolest zad
- tmavá moč.

Pokud se u Vás po vysazení tohoto přípravku objeví kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se ihned na svého lékaře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny

v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pyrukynd uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici, pouzdrů na blistry a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pyrukynd obsahuje

Léčivou látkou je mitapivát.

Pyrukynd 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

Pyrukynd 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

Pyrukynd 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (ve formě sulfátu).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg a 50 mg potahované tablety

Dalšími složkami jsou:

- *Jádro tablety*: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, manitol (E 421) a stearyl fumarát sodný.
 - *Potahová vrstva*: hypermelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), monohydrát laktózy, triacetin, indigokarmín (E 132).
 - *Potiskový inkoust*: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172) a hydroxid amonný (E 527).
- Viz bod 2 "Přípravek Pyrukynd obsahuje laktózu a sodík".

Jak přípravek Pyrukynd vypadá a co obsahuje toto balení

Pyrukynd 5 mg potahované tablety jsou modré kulaté potahované tablety o průměru přibližně 5 mm s černě vtištěným označením "M5" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Pyrukynd 20 mg potahované tablety jsou modré kulaté potahované tablety o průměru přibližně 8 mm s černě vtištěným označením "M20" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Pyrukynd 50 mg potahované tablety jsou modré potahované tablety podlouhlého tvaru o velikosti přibližně 16 mm × 6,8 mm s černě vytištěným označením "M50" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Balení pro zahajovací a pokračovací léčbu

Pyrukynd 5 mg, 20 mg a 50 mg potahované tablety jsou dostupné ve 4 pouzdech na blistry, každé s obsahem 14 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 56 potahovaných tablet.

Balení pro snížení dávky nebo ukončení léčby

Pyrukynd 5 mg potahované tablety jsou také dostupné v pouzdech na blistry obsahujících 7 potahovaných tablet.

Pyrukynd 20 mg potahované tablety + Pyrukynd 5 mg potahované tablety jsou dostupné v pouzdech na blistry obsahujících 14 potahovaných tablet (7 potahovaných tablet 20 mg + 7 potahovaných tablet 5 mg).

Pyrukynd 50 mg potahované tablety + Pyrukynd 20 mg potahované tablety jsou také dostupné v pouzdech na blistry obsahujících 14 potahovaných tablet (7 potahovaných tablet 50 mg + 7 potahovaných tablet 20 mg).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.