

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película
Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película
Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,3 mg de lactosa (como monohidrato).

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 1,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de mitapivat (como sulfato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 3,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos y de color azul, de aproximadamente 5 mm de diámetro, con «M5» impreso en tinta negra en una cara y lisos en el reverso.

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos y de color azul, de aproximadamente 8 mm de diámetro, con «M20» impreso en tinta negra en una cara y lisos en el reverso.

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color azul, de aproximadamente 16 mm x 6,8 mm de tamaño, con «M50» impreso en tinta negra en una cara y lisos en el reverso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pyrukynd está indicado para el tratamiento de la deficiencia de piruvato quinasa (deficiencia de PK) en pacientes adultos (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 5 mg por vía oral, dos veces al día.

Para aumentar gradualmente los niveles de hemoglobina (Hb) y maximizar el efecto, se debe ajustar la dosis de Pyrukynd mediante dosis secuenciales de 5 mg dos veces al día, 20 mg dos veces al día y 50 mg dos veces al día, con aumentos de dosis secuenciales cada 4 semanas (ver Tabla 1). Se deben evaluar el nivel de Hb y la necesidad de transfusión antes de aumentar al siguiente nivel de dosis, ya que algunos pacientes pueden alcanzar y mantener niveles normales de Hb con 5 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada es 50 mg dos veces al día.

El tratamiento con Pyrukynd está diseñado para ser a largo plazo. Se debe suspender la administración de Pyrukynd si el paciente no presenta una mejoría de la anemia hemolítica con la dosis máxima recomendada, basándose en la totalidad de los resultados de laboratorio y el estado clínico del paciente, a menos que exista otra razón que justifique la falta de respuesta (p. ej., una hemorragia, una intervención quirúrgica u otras enfermedades concomitantes).

Tabla 1: Esquema de ajuste y mantenimiento de la dosis

Duración	Ajuste y mantenimiento de la dosis
Día 1 a semana 4	Todos los pacientes: <ul style="list-style-type: none">• 5 mg dos veces al día
Semana 5 a semana 8	Si el nivel de Hb está por debajo del intervalo normal o el paciente ha necesitado una transfusión en las últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Aumentar a 20 mg dos veces al día y mantener durante 4 semanas. Si el nivel de Hb está dentro del intervalo normal y el paciente no ha necesitado una transfusión en las últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Mantener 5 mg dos veces al día.
Semana 9 a semana 12	Si el nivel de Hb está por debajo del intervalo normal o el paciente ha necesitado una transfusión en las últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Aumentar a 50 mg dos veces al día y mantener a partir de entonces. Si el nivel de Hb está dentro del intervalo normal y el paciente no ha necesitado una transfusión en las últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Mantener la dosis actual (5 mg dos veces al día o 20 mg dos veces al día).
Mantenimiento	Si el nivel de Hb disminuye, considere la posibilidad de aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg dos veces al día según el esquema anterior.

Interrupción o suspensión

Para minimizar el riesgo de hemólisis aguda, se debe evitar la interrupción o suspensión brusca de Pyrukynd. Para suspender el medicamento, la dosis se debe reducir gradualmente durante un periodo de 1 a 2 semanas (ver Tabla 2). Se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de hemólisis aguda con empeoramiento de la anemia (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 2: Esquema de reducción gradual de la dosis

Dosis actual	Esquema de reducción gradual de la dosis		
	Día 1-7	Día 8-14	Día 15
5 mg dos veces al día	5 mg una vez al día	Suspender	N/P
20 mg dos veces al día	20 mg una vez al día	5 mg una vez al día	Suspender
50 mg dos veces al día	50 mg una vez al día	20 mg una vez al día	Suspender

N/P: no procede.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de Pyrukynd y han transcurrido 4 horas o menos, se debe administrar la dosis lo antes posible. Si se olvida una dosis y han transcurrido más de 4 horas, no se debe administrar una dosis de reemplazo, y el paciente debe esperar hasta la siguiente dosis programada. A continuación, el paciente debe volver a su esquema de administración normal.

Ajustes de la dosis debido a acontecimientos adversos

Si se requiere una reducción de la dosis para el control de los acontecimientos adversos y/o la tolerabilidad, se puede reducir la dosis al siguiente nivel de dosis más bajo, 20 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

Si un paciente necesita suspender el medicamento debido a un acontecimiento adverso, se debe seguir el esquema de reducción de la dosis (Tabla 2). En situaciones en las que el riesgo para el paciente debido al acontecimiento adverso es mayor que el riesgo de hemólisis aguda debido a la retirada repentina del medicamento, se puede interrumpir el tratamiento sin reducirlo gradualmente y se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de hemólisis aguda con empeoramiento de la anemia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles en pacientes de edad avanzada son limitados. No se recomienda modificar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada son limitados. No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pyrukynd en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Se han realizados estudios preclínicos en animales jóvenes (ver sección 5.3).

Forma de administración

Vía oral.

Pyrukynd se puede tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros. Los comprimidos no se deben partir, triturar, masticar ni disolver, ya que actualmente no se dispone de datos que respalden otras formas de administración.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hemólisis aguda

Se ha observado hemólisis aguda con la subsiguiente anemia tras la interrupción o suspensión brusca de Pyrukynd (ver sección 4.8). Se debe evitar la interrupción o suspensión brusca del tratamiento con Pyrukynd. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una retirada brusca (ver sección 4.2). Si se suspende el tratamiento bruscamente, se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de hemólisis aguda y anemia que pueden incluir, entre otros síntomas y signos: ictericia, ictericia escleral y orina oscura.

Eficacia en los distintos tipos de mutaciones

Los 2 estudios clínicos de fase 3 *ACTIVATE* y *ACTIVATE-T* excluyeron a los pacientes homocigóticos para la mutación R479H o que tenían 2 mutaciones que no eran de cambio de sentido (sin presencia de otra mutación de cambio de sentido) en el gen PKLR. En el estudio clínico de fase 2, había 10 sujetos con 2 mutaciones que no eran de cambio de sentido (sin presencia de otra mutación de cambio de sentido) en el gen PKLR, y 5 sujetos homocigóticos para la mutación R479H. Los pacientes con estas mutaciones tienen menos probabilidades de responder al tratamiento con Pyrukynd (ver sección 5.1). Se debe suspender el tratamiento si no se observa un beneficio clínico (ver sección 4.2).

Interacciones medicamentosas

Anticonceptivos hormonales

Mitapivat puede disminuir la exposición sistémica de los anticonceptivos hormonales que son sustratos sensibles del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (p. ej., etinilestradiol) (ver sección 4.5). Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de métodos anticonceptivos adicionales o alternativos (ver sección 4.6).

Coadministración de otros medicamentos

La coadministración de medicamentos específicos con mitapivat puede conllevar un mayor riesgo de insomnio o cambios en la eficacia de mitapivat o en la eficacia de los medicamentos coadministrados (ver sección 4.5). Se deben tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas siempre que se inicie o se suspenda el tratamiento con mitapivat o con otros medicamentos administrados de forma concomitante con mitapivat.

Lactosa

Pyrukynd contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Mitapivat se metaboliza principalmente por CYP3A4 y es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp). Mitapivat induce CYP3A4 y también puede inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1). Mitapivat puede inhibir CYP3A4. Mitapivat puede inducir e inhibir la P-gp (ver sección 5.2).

Efectos de otros medicamentos en Pyrukynd

Inhibidores de CYP3A4

En un estudio de fase 1 se evaluó el efecto de itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) en la farmacocinética de una dosis única de mitapivat. Itraconazol aumentó el AUC_{0-t} , el AUC_{∞} y la $C_{m\acute{a}x}$ de mitapivat en 4,7 veces, 4,9 veces y 1,7 veces, respectivamente. El aumento de las exposiciones plasmáticas de mitapivat puede aumentar el riesgo de insomnio. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 con Pyrukynd (ver sección 4.4). Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor de CYP3A4, se debe vigilar a los pacientes por si aumenta el riesgo de insomnio (ver sección 4.2).

Inductores de CYP3A4

En un estudio de fase 1 se evaluó el efecto de rifampicina (un inductor potente de CYP3A4) en la farmacocinética de una dosis única de mitapivat. Rifampicina redujo el AUC_{0-t} , el AUC_{∞} y la $C_{m\acute{a}x}$ de mitapivat en un 91 %, 91 % y 77 %, respectivamente. La disminución de las exposiciones plasmáticas de mitapivat puede reducir la eficacia de Pyrukynd. Se debe evitar el uso concomitante de inductores de CYP3A4 con Pyrukynd (ver sección 4.4). Si no se puede evitar el uso concomitante de un inductor de CYP3A4, se debe vigilar a los pacientes por si se reduce la eficacia de mitapivat (ver sección 4.2).

Reductores de la acidez gástrica

Mitapivat presenta una solubilidad dependiente del pH (ver sección 5.2) y la coadministración con reductores de la acidez gástrica (p. ej., famotidina) puede disminuir la absorción de mitapivat (ver sección 4.4) No se ha evaluado el uso concomitante de Pyrukynd con medicamentos que aumentan el pH gástrico en un estudio clínico de interacciones medicamentosas. Si no se puede evitar el uso concomitante de reductores de la acidez gástrica, se debe vigilar a los pacientes por si se reduce la eficacia de mitapivat.

Efectos de Pyrukynd en otros medicamentos

Sustratos de CYP3A4

Mitapivat induce y puede inhibir CYP3A4 (ver sección 5.2) y la coadministración con sustratos sensibles de CYP3A4 (p. ej., midazolam) puede modificar la exposición sistémica de estos medicamentos. No se ha evaluado el uso concomitante de Pyrukynd con sustratos de esta enzima en un estudio clínico de interacciones medicamentosas. Durante el tratamiento con Pyrukynd, se deben considerar tratamientos alternativos que no sean sustratos sensibles de CYP3A4 (ver sección 4.4). Si no se puede evitar la coadministración de Pyrukynd con sustratos sensibles de CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes, especialmente en el caso de aquellos sustratos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., alfentanilo, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

Anticonceptivos hormonales

Mitapivat puede modificar la exposición sistémica de los anticonceptivos hormonales que son sustratos sensibles de CYP3A4 (p. ej., etinilestradiol) (ver sección 4.4) y puede afectar a su eficacia (ver sección 4.6).

Sustratos de UGT1A1, CYP2B6 y CYP2C

En función de los datos *in vitro*, mitapivat puede inducir UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 (ver sección 5.2) y puede disminuir la exposición sistémica a los sustratos de estas enzimas (p. ej., irinotecán [UGT1A1]; bupropión [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinida [CYP2C8]; warfarina [CYP2C9]). No se ha evaluado el uso concomitante de Pyrukynd con sustratos de estas enzimas en un estudio clínico de interacciones medicamentosas. Durante el tratamiento con Pyrukynd, se deben considerar tratamientos alternativos que no sean sustratos de UGT1A1 ni sustratos sensibles de CYP2B6 o CYP2C (ver sección 4.4). Si no se puede evitar la coadministración, se debe vigilar a los pacientes por si se produce una pérdida del efecto terapéutico de los sustratos de estas enzimas, especialmente en el caso de aquellos sustratos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., irinotecán [UGT1A1]; ciclofosfamida [CYP2B6]; ácido valproico [CYP2C19]; paclitaxel [CYP2C8]; warfarina, fenitoína [CYP2C9]).

Sustratos de la P-gp

En función de los datos *in vitro*, mitapivat puede inducir e inhibir la P-gp (ver sección 5.2) y puede modificar la exposición sistémica de los sustratos (p. ej., dabigatrán etexilato) de este transportador. No se ha evaluado el uso concomitante de Pyrukynd con sustratos de la P-gp en un estudio clínico de interacciones medicamentosas. Durante el tratamiento con Pyrukynd, se deben considerar tratamientos alternativos que no sean sustratos de la P-gp (ver sección 4.4). Si no se puede evitar la coadministración de Pyrukynd con sustratos de la P-gp, se debe vigilar estrechamente a los pacientes, especialmente en el caso de aquellos sustratos con un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, digoxina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Métodos anticonceptivos en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Pyrukynd.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Pyrukynd y hasta al menos 1 mes tras la última dosis. Mitapivat puede disminuir la exposición sistémica de los anticonceptivos hormonales que son sustratos sensibles de CYP3A4 (ver secciones 4.4 y 4.5). Se deben considerar métodos anticonceptivos adicionales o alternativos.

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de mitapivat en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Pyrukynd durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si mitapivat y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos relativos al efecto de mitapivat en la fertilidad. Los estudios realizados en animales han mostrado efectos reversibles en los órganos reproductores de los machos y las hembras (ver sección 5.3). Mientras se toma mitapivat, puede haber un efecto en la capacidad de una mujer y un hombre para concebir.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pyrukynd sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de que presenten insomnio durante el tratamiento con Pyrukynd (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Pyrukynd se basa en la experiencia de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de pacientes adultos con deficiencia de PK que no

recibían transfusiones habitualmente (*ACTIVATE*) y un estudio clínico de un solo grupo de pacientes adultos con deficiencia de PK que recibían transfusiones habitualmente (*ACTIVATE-T*).

La reacción adversa más frecuente en ambos estudios fue el insomnio (19,4 %) y las anomalías de laboratorio observadas con mayor frecuencia fueron la disminución de la estrona (hombres) (43,5 %) y la disminución del estradiol (hombres) (8,7 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas asociadas a Pyrukynd identificadas en los estudios clínicos de pacientes con deficiencia de PK.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sofocos
Exploraciones complementarias	Disminución de la estrona (hombres)	Aumento de la testosterona en sangre (hombres) Disminución del estradiol (hombres)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hemólisis aguda

La interrupción o suspensión brusca de Pyrukynd puede ocasionar una hemólisis aguda (ver sección 4.4). Ver sección 4.2 para obtener información orientativa sobre cómo interrumpir o suspender el tratamiento.

En un estudio de fase 2, 2 de 52 pacientes (3,8 %) presentaron hemólisis tras la retirada repentina de Pyrukynd, incluido un acontecimiento adverso grave de hemólisis aguda. En los dos pacientes que recibieron una dosis inicial de Pyrukynd de 300 mg dos veces al día, se observó un aumento rápido y grande de la Hb durante las primeras 3 semanas de tratamiento. A esto le siguió la suspensión repentina del tratamiento con Pyrukynd, sin reducirlo gradualmente, lo que produjo una hemólisis aguda con anemia. Los pacientes que se olvidaron de tomar algunas dosis de Pyrukynd posteriormente durante el tratamiento, o a los que se les redujo gradualmente la dosis, no presentaron episodios de hemólisis aguda.

Cambios en los niveles de hormonas sexuales

Mitapivat es un inhibidor débil de la aromatasa *in vitro*. En *ACTIVATE*, 1 de 16 (6,3 %) hombres presentó un aumento de la testosterona por encima de los niveles normales y 2 de 16 (12,5 %) y 9 de 16 (56,3 %) hombres presentaron una disminución del estradiol y la estrona por debajo del límite inferior de la normalidad, respectivamente. En *ACTIVATE-T*, 1 de 7 hombres (14,3 %) presentó una disminución de la estrona por debajo del límite inferior de la normalidad. Estos cambios en los niveles hormonales se mantuvieron durante todo el periodo del estudio. En los pacientes que suspendieron Pyrukynd al final del periodo principal, los cambios hormonales fueron reversibles. El análisis de las hormonas sexuales en las mujeres fue limitado debido a las diferencias fisiológicas en los niveles

hormonales que se esperan a lo largo del ciclo menstrual normal y a los distintos tipos de anticonceptivos hormonales que utilizaron las pacientes.

Insomnio

En el estudio *ACTIVATE*, el insomnio se comunicó con una incidencia similar entre los pacientes que recibieron Pyrukynd y los que recibieron placebo, y se comunicó en 6 de 27 (22,2 %) pacientes en el estudio *ACTIVATE-T*. En un estudio de fase 2, 5 de 27 (18,5 %) pacientes tratados con 50 mg dos veces al día y 16 de 25 (64 %) pacientes tratados con 300 mg dos veces al día presentaron insomnio durante el periodo principal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos de pacientes con deficiencia de PK, se evaluaron dosis de mitapivat de hasta 300 mg dos veces al día. Los voluntarios sanos recibieron hasta 2500 mg como una dosis única y 700 mg dos veces al día durante 14 días. Un paciente de un estudio clínico tomó 150 mg dos veces al día, una dosis superior a la recomendada en ese estudio (50 mg dos veces al día) y no presentó ningún acontecimiento adverso asociado.

Los pacientes que recibieron una dosis superior a la máxima recomendada de 50 mg dos veces al día en los estudios clínicos comunicaron acontecimientos adversos compatibles con el perfil de seguridad de mitapivat en todos los pacientes.

En caso de sobredosis, se debe tratar a los pacientes de forma sintomática y proporcionarles las medidas de apoyo necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, código ATC: B06AX04

Mecanismo de acción

Mitapivat es un activador de la piruvato quinasa y actúa uniéndose directamente al tetrámero de la piruvato quinasa. La forma de la piruvato quinasa en los eritrocitos (PKR) está mutada en la deficiencia de PK, lo que lleva a una reducción de los niveles de trifosfato de adenosina (ATP), a un acortamiento de la vida de los eritrocitos y a una hemólisis crónica. Mitapivat mejora la homeostasis de la energía en los eritrocitos al aumentar la actividad de la PKR.

Efectos farmacodinámicos

En voluntarios sanos, se observaron disminuciones del 2,3 difosfoglicerato y aumentos de las concentraciones de ATP tras la administración de mitapivat hasta el estado estacionario. Los cambios en estos marcadores farmacodinámicos no se consideran significativos para la evaluación de la actividad en sujetos con deficiencia de PK que debe basarse únicamente en parámetros clínicos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Pyrukynd se evaluó en 2 estudios clínicos de fase 3 multinacionales en pacientes con deficiencia de PK: *ACTIVATE* y *ACTIVATE-T*.

Pacientes con deficiencia de PK que no recibían transfusiones habitualmente (ACTIVATE)

Se evaluó la eficacia de Pyrukynd en un estudio clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*ACTIVATE*) de 80 pacientes adultos con deficiencia de PK que no recibían transfusiones habitualmente, definidos como aquellos que no habían recibido más de 4 transfusiones en el periodo de 52 semanas anterior al tratamiento y que no habían recibido transfusiones en el periodo de 3 meses anterior al tratamiento. Se incluyó a los pacientes si tenían presencia documentada de al menos 2 alelos mutantes en el gen PKLR, de los cuales al menos 1 era una mutación de cambio de sentido, y una concentración de Hb inferior o igual a 100 g/l. Se excluyó a los pacientes homocigóticos para la mutación R479H o con 2 mutaciones que no eran de cambio de sentido (sin la presencia de otra mutación de cambio de sentido) en el gen PKLR, ya que estos pacientes no alcanzaron una respuesta de Hb (cambio respecto al valor basal en Hb $\geq 1,5$ g/dl en >50 % de las evaluaciones) en el estudio de fase 2 de intervalo de dosis. La aleatorización se estratificó según la media de las concentraciones de Hb en la selección (<85 frente a ≥ 85 g/l) y la categoría de la mutación del gen PKLR (cambio de sentido/cambio de sentido frente a cambio de sentido/no cambio de sentido). Tras un periodo de ajuste de la dosis con 2 pasos secuenciales para aumentar el nivel de dosis hasta 50 mg dos veces al día, los pacientes continuaron con una dosis fija de Pyrukynd durante 12 semanas.

Entre los 80 pacientes con deficiencia de PK, 40 pacientes fueron aleatorizados a Pyrukynd. A 35 de los 40 (87,5 %) pacientes que recibieron Pyrukynd se les administró una dosis optimizada de 50 mg dos veces al día tras el periodo de ajuste de la dosis. La mediana de duración del tratamiento con Pyrukynd fue de 24,1 semanas (intervalo de 23,6 a 27,4 semanas). En total, 30 (75 %) pacientes estuvieron expuestos a Pyrukynd durante más de 24 semanas. Entre los 80 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 32,5 años (intervalo de 18 a 78) y el 40 % eran hombres; se comunicó la raza en el 87,5 % de los pacientes: el 75 % eran de raza blanca, el 10 % asiáticos, el 1,3 % nativos de Hawái/otras islas del Pacífico y el 1,3 % de otras razas.

Las características basales de la enfermedad se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Características basales de la enfermedad en pacientes con deficiencia de PK que no recibían transfusiones habitualmente (*ACTIVATE*)

Características basales de la enfermedad ¹	Total N = 80
Hemoglobina (g/l), n	80
Mediana	85,08
(mín.; máx.)	(64,0; 102,3)
Genotipo PKLR, n (%)	
Mutación con cambio de sentido/cambio de sentido	55 (68,8)
Mutación con cambio de sentido/no con cambio de sentido	25 (31,3)
Reticulocitos (fracción de 1), n	80
Mediana	0,4009
(mín.; máx.)	(0,038; 0,827)
Bilirrubina indirecta ($\mu\text{mol/l}$), n	76
Mediana	74,647
(mín.; máx.)	(11,03; 294,7)
LDH (U/l), n	79
Mediana	223,5
(mín.; máx.)	(101,0; 1190,5)

Características basales de la enfermedad ¹	Total N = 80
Haptoglobina (g/l), n	80
Mediana	0,030
(mín.; máx.)	(0,03; 0,70)
Ferritina (µg/l), n	77
Mediana	479,420
(mín.; máx.)	(21,36; 5890,25)
Categoría según puntuación T en cuello femoral mediante DXA, n (%)	
≤-2,5	5 (6,3)
>-2,5-<-1,0	36 (45,0)
≥-1,0	38 (47,5)
Valor faltante	1 (1,3)
Antecedentes previos de esplenectomía, n (%)	58 (72,5)
Antecedentes previos de colecistectomía, n (%)	58 (72,5)
Tratamiento quelante previo, n (%)	15 (18,8)

DXA: absorciometría de rayos X de energía dual, LDH: lactato deshidrogenasa.

¹ n es el número de pacientes sin datos faltantes.

La variable principal de respuesta de Hb se definió como un aumento de ≥ 15 g/l en la concentración de Hb con respecto al valor basal mantenido en 2 o más evaluaciones programadas (semanas 16, 20 y 24) durante el periodo de dosis fija sin transfusiones. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con deficiencia de PK que no recibían transfusiones habitualmente (ACTIVATE)

	Pyrukynd ¹ N = 40	Placebo ¹ N = 40	Diferencia ¹	
Variable principal	n (%)	n (%)	Diferencia ajustada ² (IC del 95 %)	Valor p
Respuesta de Hb	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	<0,0001
VARIABLES SECUNDARIAS ³	Media de MC IC del 95 %	Media de MC IC del 95 %	Diferencia de la media de MC (IC del 95 %)	Valor p
Hemoglobina (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	<0,0001
Bilirrubina indirecta (µmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	<0,0001
Reticulocitos (fracción de 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
Haptoglobina (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

IC: intervalo de confianza, Hb: hemoglobina, LDH: lactato deshidrogenasa, MC: mínimos cuadrados.

¹ Todos los valores p son bilaterales.

² Diferencia ajustada a los factores de estratificación de la aleatorización.

³ Las variables secundarias son el cambio medio con respecto al valor basal en las semanas 16, 20 y 24 para la Hb, la bilirrubina indirecta, los reticulocitos, la LDH y la haptoglobina.

Durante el estudio, 2 (5,0 %) pacientes del grupo de Pyrukynd y 7 (17,5 %) pacientes del grupo de placebo recibieron transfusiones.

Quince de los 16 pacientes con una respuesta de Hb en *ACTIVATE* continuaron en un estudio de extensión a largo plazo y fueron evaluables para el mantenimiento de la respuesta. Trece mantuvieron incrementos en la concentración de Hb con respecto al valor basal por encima del umbral de respuesta de ≥ 15 g/l en la última evaluación de Hb disponible sin requerir ninguna transfusión. La mediana de duración de la respuesta de los 16 pacientes con respuesta de Hb fue de 6,9 meses (intervalo de 3,3 a más de 18,4 meses).

Pacientes con deficiencia de PK que recibían transfusiones habitualmente (ACTIVATE-T)

Se estudió la eficacia de Pyrukynd en un estudio clínico multinacional de un solo grupo (*ACTIVATE-T*) de 27 pacientes adultos con deficiencia de PK que recibían transfusiones habitualmente. Los pacientes que recibían transfusiones habitualmente se definieron como aquellos que habían tenido un mínimo de 6 episodios de transfusión y un historial de transfusiones que se produjeron en promedio no más de una vez cada 3 semanas durante el periodo de 52 semanas anterior al consentimiento informado. No había limitaciones en la cantidad de unidades de eritrocitos recibidas durante el periodo de 52 semanas previo al consentimiento informado. Se incluyó a los pacientes si tenían presencia documentada de al menos 2 alelos mutantes en el gen PKLR, de los cuales al menos 1 era una mutación de cambio de sentido. Se excluyó a los pacientes homocigóticos para la mutación R479H o con 2 mutaciones que no eran de cambio de sentido (sin la presencia de otra mutación de cambio de sentido) en el gen PKLR, ya que estos pacientes no alcanzaron una respuesta de Hb (cambio respecto al valor basal en Hb $\geq 1,5$ g/dl en >50 % de las evaluaciones) en el estudio de fase 2 de intervalo de dosis. Tras un periodo de ajuste de la dosis con 2 pasos secuenciales para aumentar el nivel de dosis hasta 50 mg dos veces al día, los pacientes continuaron con una dosis fija de Pyrukynd durante 24 semanas.

Entre los 27 pacientes tratados, la mediana de duración del tratamiento con Pyrukynd fue de 40,3 semanas (intervalo de 16,3 a 46,3 semanas). En total, 20 (74,1 %) pacientes estuvieron expuestos a Pyrukynd durante más de 40 semanas. A 25 de los 27 (92,6 %) pacientes que recibieron Pyrukynd se les administró una dosis optimizada de 50 mg dos veces al día tras el periodo de ajuste de la dosis. La mediana de edad era de 36 años (intervalo de 18 a 68 años) y el 25,9 % eran hombres; se comunicó la raza en el 85,2 % de los pacientes: el 74,1 % eran de raza blanca y el 11,1 % asiáticos. Las características basales de la enfermedad se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Características basales de la enfermedad en pacientes con deficiencia de PK que recibían transfusiones habitualmente (*ACTIVATE-T*)

Características basales de la enfermedad¹	Pyrukynd N = 27
Hemoglobina (g/l), n	27
Mediana	91,0
(mín.; máx.)	(74; 109)
Genotipo PKLR, n (%)	
Mutación de cambio de sentido/de cambio de sentido	20 (74,1)
Mutación de cambio de sentido/no de cambio de sentido	7 (25,9)
Ferritina (μg/l), n	18
Mediana	748,445
(mín.; máx.)	(163,42; 5357,04)
Carga transfusional	
Número de episodios de transfusión estandarizado a 24 semanas, n	27
Mediana	4,15
(mín.; máx.)	(2,8; 7,8)
Número de unidades de eritrocitos transfundidas estandarizado a 24 semanas, n	27
Mediana	6,92
(mín.; máx.)	(2,8; 20,3)

Características basales de la enfermedad ¹	Pyrukynd N = 27
Categoría según puntuación T en cuello femoral mediante DXA, n (%)	
≤-2,5	1 (3,7)
>-2,5- <-1,0	15 (55,6)
≥-1,0	10 (37,0)
Valor faltante	1 (3,7)
Antecedentes previos de esplenectomía, n (%)	21 (77,8)
Antecedentes previos de colecistectomía, n (%)	23 (85,2)
Tratamiento quelante previo, n (%)	24 (88,9)

DXA: absorciometría de rayos X de energía dual.

¹ n es el número de pacientes sin datos faltantes.

La variable principal de respuesta de reducción de las transfusiones se definió como una reducción de $\geq 33\%$ en el número de unidades de eritrocitos transfundidos durante el periodo de dosis fija en comparación con la carga transfusional histórica estandarizada a 24 semanas.

Los resultados de eficacia de los pacientes con deficiencia de PK que recibían transfusiones habitualmente se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con deficiencia de PK que recibían transfusiones habitualmente (ACTIVATE-T)

Variable	Pyrukynd N = 27
Pacientes con respuesta de reducción de las transfusiones, n (%)	10 (37,0)
IC del 95 %	(19,4; 57,6)
Porcentaje de reducción de las unidades de eritrocitos con respecto al valor basal¹	
≥33 a <50 %, n (%)	1 (3,7)
≥50 %, n (%) ²	10 (37,0)
Pacientes sin transfusiones, n (%)	6 (22,2)
IC del 95 %	(8,6; 42,3)

IC: intervalo de confianza.

¹ Calculado como el número total de unidades de eritrocitos transfundidas en las 52 semanas anteriores al consentimiento informado estandarizado a 24 semanas.

² Un paciente con una reducción de $\geq 50\%$ en las unidades de eritrocitos con respecto al valor basal se consideró no respondedor en el análisis de la variable principal (respuesta de reducción de las transfusiones), ya que recibió <12 semanas de tratamiento en el periodo de dosis fija.

Los 6 (22,2 %) sujetos que no recibieron transfusiones en *ACTIVATE-T* siguieron sin recibirlas en un estudio de extensión a largo plazo. La mediana de duración de la respuesta de los 6 pacientes fue de 17,0 meses (intervalo de más de 11,5 a más de 21,8 meses).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Pyrukynd en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la deficiencia de PK (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Pyrukynd no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de mitapivat se ha caracterizado en adultos sanos y en pacientes con deficiencia de PK. Mitapivat se absorbe rápidamente, se distribuye ampliamente y muestra un bajo aclaramiento tras la administración oral.

La autoinducción del aclaramiento de mitapivat fue evidente al repetir la administración.

La farmacocinética de mitapivat mostró una variabilidad de baja a moderada en sujetos adultos sanos.

Absorción

Mitapivat se absorbió rápidamente tras dosis únicas y múltiples tanto en sujetos sanos como en pacientes con deficiencia de PK. La mediana de los valores de $T_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario fue de 0,5 a 1 hora después de la dosis en todo el intervalo de dosis estudiado (5 mg a 700 mg dos veces al día).

La biodisponibilidad absoluta tras una dosis única fue de aproximadamente el 73 %.

Mitapivat presenta una solubilidad dependiente del pH. Se observa una alta solubilidad hasta un pH de 5,5 y una solubilidad decreciente a pH más altos, lo que puede disminuir la absorción de mitapivat.

Efecto de los alimentos

Tras la administración de una dosis única en sujetos sanos, y una comida rica en grasas (aproximadamente de 900 a 1000 calorías en total, con 500 a 600 calorías procedentes de grasas, 250 calorías de hidratos de carbono y 150 calorías de proteínas) no hubo cambios en el AUC_{inf} mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ de mitapivat disminuyó en un 42 %. La administración de Pyrukynd con una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de mitapivat.

Distribución

Mitapivat se une en gran medida a las proteínas (97,7 %) en el plasma con una baja distribución en los eritrocitos. El volumen de distribución medio (V_z) fue de 135 l.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que mitapivat se metaboliza principalmente por CYP3A4. Tras una dosis oral única de 120 mg de mitapivat radiomarcado en sujetos sanos, el principal componente en la circulación fue mitapivat inalterado.

Estudios de interacciones farmacológicas in vitro

Vías metabólicas

Mitapivat induce CYP3A4 y también puede inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y UGT1A1. Mitapivat puede inhibir CYP3A4.

Sistemas de transportadores de fármacos

Mitapivat es un sustrato para la P-gp y puede inducir e inhibir la P-gp.

Eliminación

Mitapivat tiene una $t_{1/2}$ media que oscila entre 16,2 y 79,3 horas tras la administración de dosis orales únicas (de 5 a 2500 mg) en ayunas en sujetos sanos. La mediana de CL/F derivada de la farmacocinética poblacional en estado estacionario fue de 11,5, 12,7 y 14,4 l/h para las pautas de 5 mg dos veces al día, 20 mg dos veces al día y 50 mg dos veces al día, respectivamente.

Tras una única administración oral de mitapivat radiomarcado a sujetos sanos, la recuperación total de la dosis radiactiva administrada fue del 89,1 %, con un 49,6 % en la orina (2,6 % sin alterar) y un 39,6 % en las heces (menos del 1 % sin alterar).

Linealidad/No linealidad

El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de mitapivat aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicamente relevante de 5 a 50 mg dos veces al día en sujetos sanos y en pacientes con deficiencia de PK.

Poblaciones especiales

No se observaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de mitapivat en función de la edad, el sexo, la raza o el peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

Hubo 5 pacientes de 65 años o más que recibieron mitapivat en los estudios clínicos *ACTIVATE* y *ACTIVATE-T*. No se observaron diferencias en la farmacocinética en estos pacientes en comparación con pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de mitapivat en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Insuficiencia renal

Los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de mitapivat se evaluaron como parte de los análisis de farmacocinética poblacional. Hubo 24 pacientes con insuficiencia renal leve (filtrado glomerular estimado [FGe] ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) y 4 con insuficiencia renal moderada (FGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). El AUC en estado estacionario fue similar entre los pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve. La media geométrica del AUC en estado estacionario del escaso número de pacientes con insuficiencia renal moderada fue mayor que la de los pacientes con función renal normal, pero dentro del intervalo de las AUC en estado estacionario observadas para los pacientes con función renal normal (ver sección 4.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de mitapivat en niños y adolescentes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mitapivat no fue carcinogénico en ratones transgénicos rasH2 cuando se administró dos veces al día durante un mínimo de 26 semanas hasta la dosis diaria total más alta de 500 mg/kg/día en ratones macho (6,4 veces más que la exposición en humanos) y 250 mg/kg/día en ratones hembra (2,6 veces más que la exposición en humanos).

En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, se observaron lesiones proliferativas y neoplásicas en hígado, tiroides, ovarios y páncreas. Los hallazgos en hígado y tiroides se atribuyeron a la inducción de las enzimas CYP y se consideraron específicos de los roedores. En los ovarios, se observó un aumento de la incidencia y/o gravedad de la hiperplasia de las células de la granulosa y/o de las células lúteas/de la granulosa con valores de AUC_{0-12h} de mitapivat > 100 veces por encima del intervalo observado en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 50 mg dos veces al día. Se observó hiperplasia acinar benigna y adenoma en el páncreas exocrino con una mayor incidencia y/o gravedad en los machos de todos los grupos de dosis (30, 100 y 300 mg/kg/día): no se determinó un nivel de efecto nulo. La incidencia de los hallazgos pancreáticos solo estuvo fuera del rango observado históricamente en la cepa de prueba a 300 mg/kg/día (47 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH). Se desconoce la relevancia de los hallazgos pancreáticos para los humanos.

Mitapivat no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Mitapivat no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos en linfocitos humanos *in vitro* ni en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo*.

En los estudios de desarrollo embriofetal, se observaron efectos adversos en el feto con valores de AUC_{0-12h} 63 veces (ratas) y 3,1 veces (conejos) por encima del valor de AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH.

En un estudio de toxicidad embriofetal en ratas, la administración oral de mitapivat se asoció a efectos adversos en el feto, incluidos una disminución del número medio y de la proporción de fetos viables de la camada, un menor peso medio de los fetos y malformaciones externas, de partes blandas y esqueléticas relacionadas con el producto de prueba. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) materno y fetal se produjo a una dosis de 50 mg/kg/día (13 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH).

En un estudio de toxicidad embriofetal en conejos, la administración oral de mitapivat dio lugar a una reducción del peso medio de los fetos. No se observaron efectos en la morfología fetal. El NOAEL materno y fetal se produjo a la dosis de 60 mg/kg/día (1,5 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH).

En ratas, mitapivat demostró inducir mortalidad perinatal en relación con la distocia/el parto prolongado inducidos por el medicamento, tanto en los estudios de desarrollo prenatal y posnatal como en los estudios de toxicidad en animales jóvenes, a dosis ≥ 50 mg/kg/día (≥ 20 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH).

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, la administración oral de mitapivat dos veces al día a dosis de hasta 300 mg/kg/día en ratas macho y 200 mg/kg/día en ratas hembra antes y durante el apareamiento, y en las hembras durante la organogénesis, no produjo efectos adversos en la fertilidad de los machos o de las hembras. Se observaron hallazgos reversibles relacionados con los órganos reproductores de los machos y las hembras, que se consideraron relacionados con la inhibición de la aromatasa. En los machos, se observaron hallazgos microscópicos reversibles (degeneración de los túbulos seminíferos, retención de espermátidas, cuerpos residuales atípicos en los testículos y aumento de la incidencia de restos celulares en los epidídimos) que se correlacionan con los hallazgos anormales observados en la evaluación de los espermatozoides (disminución de la motilidad y densidad de los espermatozoides, aumento del número de espermatozoides anormales) con valores de AUC_{0-12h} ≥ 23 veces por encima de la exposición en humanos a la DMRH. En las hembras, se observó una disminución del número de fases del ciclo estral antes de la cohabitación con valores de AUC_{0-12h} 49 veces por encima de la exposición en humanos a la DMRH, y este cambio remitió al dejar de administrar la dosis.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas macho y hembra, se observaron cambios en los órganos reproductores atribuibles a la inhibición de la aromatasa. En los machos, se observó un menor peso de las glándulas sexuales accesorias y un mayor peso de los testículos, así como hallazgos microscópicos en los testículos y en las glándulas sexuales accesorias con valores de AUC_{0-12h} $\geq 4,7$ veces la exposición en humanos a la DMRH. En las hembras, se observó un mayor peso de los ovarios y un menor peso del útero, así como hallazgos microscópicos en los ovarios y la vagina, con valores de AUC_{0-12h} 3,0 veces la exposición en humanos. Todos los hallazgos fueron reversibles.

En un estudio de toxicología en animales jóvenes iniciado en ratas de 7 días de edad y tratadas hasta la madurez sexual, la mayoría de los hallazgos relacionados con el tratamiento se consideraron asociados a la inhibición de la aromatasa. En los machos, se observaron hallazgos microscópicos en los testículos a partir del nivel de la dosis baja de 30 mg/kg/día (1,5 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH) y se observaron retrasos en la madurez sexual, hallazgos anormales en la evaluación de espermatozoides y cambios en el apareamiento y la fertilidad a dosis ≥ 150 mg/kg/día (≥ 22 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH). En las hembras, se observaron cambios en el ciclo estral al nivel de dosis alta de 200 mg/kg/día (60 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH). Todos los cambios reproductivos evaluables fueron reversibles o parcialmente reversibles. La reducción y el aumento del peso corporal relacionados con el tratamiento se observaron en machos y hembras, respectivamente, a

dosis ≥ 20 veces el AUC_{0-12h} en humanos a la DMRH y no revirtieron en las hembras. Se observaron cambios óseos, incluidas una menor densidad y masas óseas, en machos y hembras con exposiciones $\geq 1,5$ y ≥ 20 veces la exposición en humanos, respectivamente. Estos cambios fueron totalmente reversibles en las hembras; en los machos, fueron totalmente reversibles a 1,5 veces la exposición en humanos y parcialmente reversibles a niveles de exposición más altos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Manitol (E421)
Estearil fumarato sódico

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Lactosa monohidrato
Triacetina
Laca de aluminio con índigo carmín (E132)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de amonio (E527)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Mitapivat comprimidos se presenta en estuches blíster de PVC/PCTFE/Al en cajas de cartón.

Envases de ajuste y mantenimiento de la dosis:

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película

Caja que contiene 56 comprimidos recubiertos con película en 4 estuches blíster, con 14 comprimidos recubiertos con película.

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película

Caja que contiene 56 comprimidos recubiertos con película en 4 estuches blíster, con 14 comprimidos recubiertos con película.

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película

Caja que contiene 56 comprimidos recubiertos con película en 4 estuches blíster, con 14 comprimidos recubiertos con película.

Envases de reducción gradual de la dosis:

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película

Caja que contiene 7 comprimidos recubiertos con película en un estuche blíster.

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película + Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada caja de 14 comprimidos recubiertos con película contiene:

7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 20 mg

7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película + Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada caja de 14 comprimidos recubiertos con película contiene:

7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 50 mg

7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 20 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (envase de 56 comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE BLÍSTER (envase de 56 comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

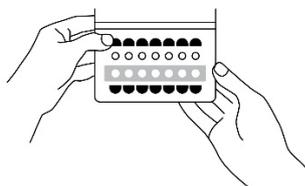
Comprimido recubierto con película
14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

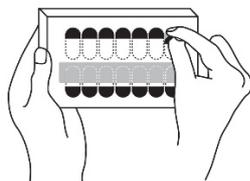
No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Utilizar el pulgar para EMPUJAR



2. Dar la vuelta al envase, DESPRENDER la lengüeta levantada de la parte posterior



3. Empujar el comprimido a través de la lámina

EMPUJAR
DESPRENDER



DOM
LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (envase de reducción gradual de la dosis de 7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE BLÍSTER (envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg y envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

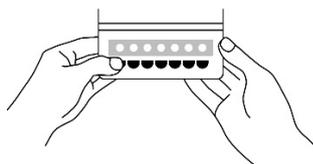
Comprimido recubierto con película
7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

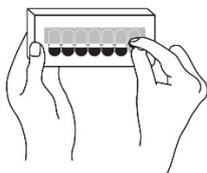
No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Utilizar el pulgar para EMPUJAR



2. Dar la vuelta al envase, DESPRENDER la lengüeta levantada de la parte posterior



3. Empujar el comprimido a través de la lámina
Un comprimido al día

EMPUJAR
DESPRENDER

Semana 1/Semana 2

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/001 7 comprimidos recubiertos con película (7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

EU/1/22/1662/003 14 comprimidos recubiertos con película (7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES (comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (envase de 56 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE BLÍSTER (envase de 56 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

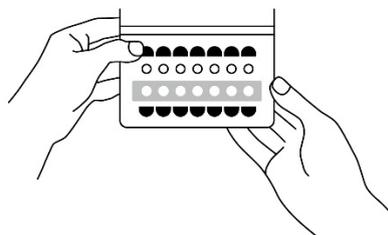
Comprimido recubierto con película
14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

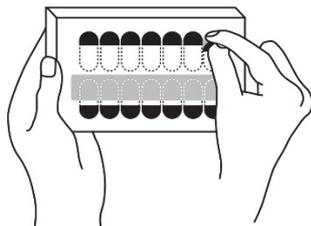
No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Utilizar el pulgar para EMPUJAR



2. Dar la vuelta al envase, DESPRENDER la lengüeta levantada de la parte posterior



3. Empujar el comprimido a través de la lámina

EMPUJAR
DESPRENDER



DOM
LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).
Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Cada envase de 14 comprimidos recubiertos con película contiene:
7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 20 mg
7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 5 mg

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE BLÍSTER (envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg y envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

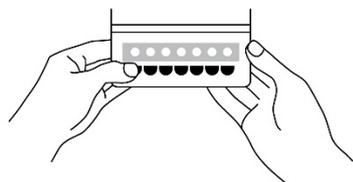
Comprimido recubierto con película
7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

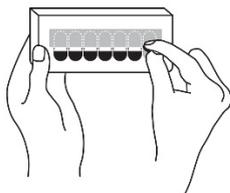
No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Utilizar el pulgar para EMPUJAR



2. Dar la vuelta al envase, DESPRENDER la lengüeta levantada de la parte posterior



3. Empujar el comprimido a través de la lámina

Un comprimido al día

EMPUJAR
DESPRENDER

Semana 1/Semana 2

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/003 14 comprimidos recubiertos con película (7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)
EU/1/22/1662/005 14 comprimidos recubiertos con película (7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 50 mg)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES (comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (envase de 56 comprimidos recubiertos con película de 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE BLÍSTER (envase de 56 comprimidos recubiertos con película de 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

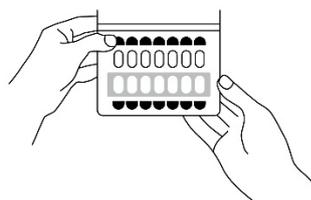
Comprimido recubierto con película
14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

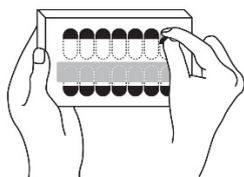
No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Utilizar el pulgar para EMPUJAR



2. Dar la vuelta al envase, DESPRENDER la lengüeta levantada de la parte posterior



3. Empujar el comprimido a través de la lámina

EMPUJAR
DESPRENDER



DOM
LUN
MAR
MIÉ
JUE
VIE
SÁB

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película de 50 mg contiene 50 mg de mitapivat (como sulfato).
Cada comprimido recubierto con película de 20 mg contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Cada envase de 14 comprimidos recubiertos con película contiene:
7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 50 mg
7 comprimidos recubiertos con película de Pyrukynd 20 mg

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE BLÍSTER (envase de reducción gradual de la dosis que contiene 7 comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película
mitapivat

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de mitapivat (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.
Leer el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

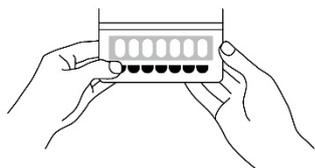
Comprimido recubierto con película
7 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

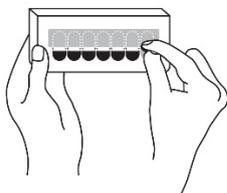
No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

INSTRUCCIONES DE APERTURA

1. Utilizar el pulgar para EMPUJAR



2. Dar la vuelta al envase, DESPRENDER la lengüeta levantada de la parte posterior



3. Empujar el comprimido a través de la lámina
Un comprimido al día

EMPUJAR
DESPRENDER

Semana 1

Día 1
Día 2
Día 3
Día 4
Día 5
Día 6
Día 7

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

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

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

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1662/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES (comprimidos recubiertos con película de 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película mitapivat

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Pyrukynd y para qué se utiliza

Pyrukynd contiene el principio activo mitapivat.

Pyrukynd se utiliza para tratar a adultos con una enfermedad hereditaria llamada deficiencia de piruvato quinasa. Los pacientes con deficiencia de piruvato quinasa presentan cambios en una enzima de sus glóbulos rojos llamada piruvato quinasa, lo que hace que no funcione correctamente. Esto hace que los glóbulos rojos se descompongan demasiado rápido, un proceso conocido como anemia hemolítica.

Pyrukynd ayuda a la enzima piruvato quinasa a funcionar mejor. Aumenta la energía en los glóbulos rojos y evita que se descompongan demasiado rápido.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo funciona Pyrukynd o por qué le han recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pyrukynd

No tome Pyrukynd

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Pyrukynd.

Es importante que no deje de tomar este medicamento de forma repentina, ya que esto puede llevar a un empeoramiento de su anemia, con una descomposición repentina de los glóbulos rojos (hemólisis aguda).

- Si quiere interrumpir el tratamiento con Pyrukynd, hable antes con su médico.
- Su médico le indicará cómo dejar de tomar este medicamento, normalmente reduciendo la dosis gradualmente. Esto es para evitar cualquier efecto adverso causado por la descomposición repentina de los glóbulos rojos.

Ver sección 4 más abajo para obtener más información sobre estos efectos adversos.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconoce si mitapivat es seguro y eficaz para ellos.

Otros medicamentos y Pyrukynd

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos obtenidos sin receta. En concreto:

Informe a su médico o farmacéutico si toma alguno de los siguientes medicamentos porque pueden aumentar el riesgo de presentar efectos adversos de Pyrukynd (como dificultades para dormir) o pueden impedir que Pyrukynd funcione correctamente:

- ciertos medicamentos para las infecciones fúngicas, como itraconazol
- ciertos medicamentos para la tuberculosis, como rifampicina
- ciertos medicamentos para las úlceras de estómago, la acidez o el reflujo, como famotidina

Informe a su médico o farmacéutico si toma alguno de los siguientes medicamentos porque Pyrukynd puede impedir que funcionen correctamente:

- ciertos sedantes, como midazolam
- ciertos anticonceptivos que contienen hormonas, como etinilestradiol
- ciertos medicamentos de quimioterapia para el tratamiento del cáncer, como irinotecán, ciclofosfamida, paclitaxel
- ciertos medicamentos para ayudarle a dejar de fumar, como bupropión
- ciertos medicamentos para las úlceras de estómago, la acidez o el reflujo, como omeprazol
- ciertos medicamentos para la diabetes tipo 2, como repaglinida
- ciertos anticoagulantes, como warfarina, dabigatrán etexilato
- ciertos medicamentos para problemas de corazón, como digoxina
- ciertos medicamentos para tratar la epilepsia, como carbamazepina, fenitoína, ácido valproico
- ciertos medicamentos utilizados para el alivio del dolor fuerte, como alfentanilo
- ciertos medicamentos utilizados para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante de órganos, como ciclosporina, sirolimus, tacrolimus
- ciertos medicamentos utilizados para tratar el ritmo cardíaco anómalo, como quinidina
- ciertos medicamentos utilizados para tratar las migrañas, como ergotamina
- ciertos medicamentos utilizados para tratar el dolor crónico, como fentanilo
- ciertos medicamentos utilizados para controlar los movimientos o sonidos involuntarios, como pimozida
- ciertos medicamentos utilizados para tratar o prevenir los ataques de gota, como colchicina

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

Debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Pyrukynd.

- Esto se debe a que puede causar daños a su bebé antes de nacer.
- Consulte a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma este medicamento.

Lactancia

Si tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Esto se debe a que no se sabe si el medicamento pasa a la leche materna o qué efectos puede tener en el bebé.

Fertilidad

Tomar Pyrukynd puede tener un efecto en la capacidad de una mujer y un hombre para concebir. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene intención de quedarse embarazada.

Métodos anticonceptivos para mujeres

Si se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras esté tomando Pyrukynd. También debe utilizarlo durante al menos 1 mes tras tomar la última dosis. Mientras esté tomando Pyrukynd, algunos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora) pueden no funcionar todo lo bien que se espera, lo que significa que podría correr el riesgo de quedarse embarazada. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted mientras esté utilizando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Durante el tratamiento con Pyrukynd, puede tener dificultades para dormir (insomnio). Si le ocurre esto, tenga cuidado al conducir o utilizar máquinas.

Pyrukynd contiene lactosa y sodio

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Pyrukynd

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

Cuánto tomar

La dosis de inicio recomendada de Pyrukynd es un comprimido de 5 mg dos veces al día. Su médico puede aumentar gradualmente la dosis cada pocas semanas en función de los resultados de sus análisis de sangre (niveles de hemoglobina) y de la respuesta de su enfermedad, hasta un máximo de un comprimido de 50 mg tomado dos veces al día.

Debe seguir tomando el medicamento a menos que su médico le diga que lo deje.

Cómo tomar

Pyrukynd se toma por vía oral.

- Tragar el comprimido entero.
- Se puede tomar con o sin alimentos.
- No partir, triturar, masticar ni disolver los comprimidos.

Pacientes de edad avanzada

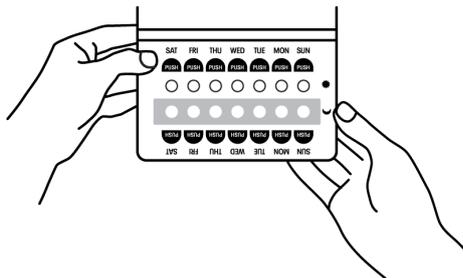
Pyrukynd se ha utilizado en un número limitado de pacientes de 65 años o más. No hay pruebas que sugieran que los pacientes de edad avanzada necesiten una dosis diferente en comparación con los adultos más jóvenes.

Instrucciones para abrir los blísteres

Las siguientes imágenes muestran cómo sacar el comprimido del blíster.

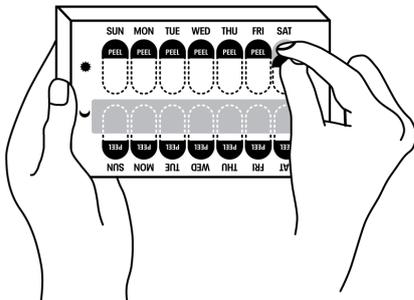
Encuentre el hueco correcto del blíster indicado por el día de la semana y, si procede, el momento del día (dosis de la mañana o de la noche, como se indica en el blíster mediante los símbolos del sol y la luna). En la lengüeta correspondiente:

1. Utilice el pulgar para EMPUJAR.



La imagen anterior muestra el interior del estuche blíster.

2. Dé la vuelta al envase, DESPRENDA la lengüeta levantada de la parte posterior.



La imagen anterior muestra la parte posterior del estuche blíster.

3. Empuje el comprimido a través de la lámina.

Si toma más Pyrukynd del que debe

Si ha tomado más Pyrukynd del que debe, consulte inmediatamente a un médico o póngase en contacto con el servicio de urgencias más cercano. Lleve el envase del medicamento para que pueda mostrar al médico lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Pyrukynd

- Si se olvida una dosis y han transcurrido 4 horas o menos, tómese la lo antes posible.
- Si se olvida una dosis y han transcurrido más de 4 horas, no tome una dosis compensatoria. Tómese la siguiente dosis programada a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Pyrukynd

No interrumpa de forma repentina el tratamiento con este medicamento.

- Si quiere interrumpir el tratamiento con Pyrukynd, hable antes con su médico.
- Su médico le indicará cómo dejar de tomar este medicamento, normalmente reduciendo la dosis gradualmente.

Esto es para evitar cualquier efecto adverso causado por la descomposición repentina de los glóbulos rojos.

Ver sección 4 más abajo para obtener más información sobre estos efectos adversos.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- Dificultad para dormir (insomnio)
- Disminución de los niveles de la hormona estrona, que se observa en los análisis de sangre en los hombres
- Náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Sofocos
- Aumento de los niveles de la hormona testosterona, que se observa en los análisis de sangre en los hombres
- Disminución de los niveles de la hormona estradiol, que se observa en los análisis de sangre en los hombres

Efectos adversos que pueden ocurrir si deja de tomar Pyrukynd de forma repentina

Si deja de tomar Pyrukynd de forma repentina, los síntomas pueden incluir:

- encontrarse muy cansado;
- color amarillento de la piel y del blanco de los ojos (ictericia);
- dolor de espalda;
- orina oscura.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas después de dejar de tomar este medicamento.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Pyrukynd

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el estuche blíster y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pyrukynd

El principio activo es mitapivat.

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de mitapivat (como sulfato).

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de mitapivat (como sulfato).

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de mitapivat (como sulfato).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg y 50 mg comprimidos recubiertos con película

Los demás componentes son:

- *Núcleo del comprimido*: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, manitol (E421) y estearil fumarato sódico.
- *Recubrimiento*: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato, triacetina, laca de aluminio con índigo carmín (E132).
- *Tinta de impresión*: goma laca (E904), óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de amonio (E527). Ver sección 2 “Pyrukynd contiene lactosa y sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película redondos y de color azul, de aproximadamente 5 mm de diámetro, con «M5» impreso en tinta negra en una cara y lisos en el reverso.

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película redondos y de color azul, de aproximadamente 8 mm de diámetro, con «M20» impreso en tinta negra en una cara y lisos en el reverso.

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película oblongos y de color azul, de aproximadamente 16 mm x 6,8 mm de tamaño, con «M50» impreso en tinta negra en una cara y lisos en el reverso.

Envases para comenzar y continuar el tratamiento

Pyrukynd 5 mg, 20 mg y 50 mg comprimidos recubiertos con película están disponibles en 4 estuches blíster que contienen 14 comprimidos recubiertos con película cada uno. Cada caja contiene 56 comprimidos recubiertos con película.

Envases para reducir o suspender el tratamiento

Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película también está disponible en estuches blíster que contienen 7 comprimidos recubiertos con película.

Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película + Pyrukynd 5 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en estuches blíster que contienen 14 comprimidos recubiertos con película (7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 5 mg).

Pyrukynd 50 mg comprimidos recubiertos con película + Pyrukynd 20 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en estuches blíster que contienen 14 comprimidos recubiertos con película (7 comprimidos recubiertos con película de 50 mg y 7 comprimidos recubiertos con película de 20 mg).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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