

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,3 mg laktoosi (monohüdraadina).

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg mitapivaati (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, ümarad ligikaudu 5 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud musta tindiga „M5“ ja teine külg on tühi.

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, ümarad ligikaudu 8 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud musta tindiga „M20“ ja teine külg on tühi.

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, piklikud ligikaudu 16 mm x 6,8 mm suurused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud musta tindiga „M50“ ja teine külg on tühi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pyrukynd on näidustatud püruvaatkinaasi puudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hematoloogiliste haiguste ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav algannus on 5 mg suu kaudu üks kord ööpäevas.

Hemoglobiinisalduste (Hb) järk-järgult suurendamiseks ja maksimaalse toime saavutamiseks tuleb Pyrukyndi tiitrida järjestikuste annustena 5 mg kaks korda ööpäevas, 20 mg kaks korda ööpäevas ja 50 mg kaks korda ööpäevas, suurendades annust järk-järgult iga 4 nädala järel (vt tabel 1). Enne annuse suurendamist järgmise annusetasemeni tuleb hinnata hemoglobiinisaldust ja vereülekannete vajadust, sest mõnel patsiendil saavutatakse ja püsivad normaalsed hemoglobiinisaldused annusetasemel 5 mg kaks korda ööpäevas või 20 mg kaks korda ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 50 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi Pyrukyndiga on pikaajaline. Kui patsiendil hemolüütiline aneemia maksimaalse soovitatava annusega ei parane, lähtudes kõigist laborianalüüside tulemustest ja patsiendi kliinilisest seisundist, tuleb ravi Pyrukyndiga lõpetada, välja arvatud, kui ravivastuse puudumisel on muu põhjus (nt verejooks, operatsioon, muud samaaegsed haigused).

Tabel 1. Annuse tiitrimise ja säilitamise ajakava

Kestus	Annuse tiitrimine ja säilitamine
1. päevast kuni 4. nädalani	Kõik patsiendid: 5 mg kaks korda ööpäevas
5. nädalast kuni 8. nädalani	Kui hemoglobiinisaldus on alla normi või kui patsient on viimase 8 nädala jooksul vajanud vereülekannet: - suurendada annuseni 20 mg kaks korda ööpäevas ja säilitada see 4 nädala jooksul. Kui hemoglobiinisaldus on normi piires ja patsient ei ole vajanud vereülekannet viimase 8 nädala jooksul: - säilitada annus 5 mg kaks korda ööpäevas.
9. nädalast kuni 12. nädalani	Kui hemoglobiinisaldus on alla normi või kui patsient on viimase 8 nädala jooksul vajanud vereülekannet: - suurendada annuseni 50 mg kaks korda ööpäevas ja seejärel säilitada see annus. Kui hemoglobiinisaldus on normi piires ja patsient ei ole vajanud vereülekannet viimase 8 nädala jooksul: - säilitada praegune annus (5 mg kaks korda ööpäevas või 20 mg kaks korda ööpäevas).
Säilitusravi	Hemoglobiinisalduse languse korral tuleb kaaluda tiitrimist maksimaalse annuseni 50 mg kaks korda ööpäevas eeltoodud ajakava järgi.

Katkestamine või lõpetamine

Ägeda hemolüüsi tekkimise riski vähendamiseks tuleb vältida Pyrukyndi kasutamise järsku katkestamist või lõpetamist. Ravimi kasutamise katkestamisel tuleb annust järk-järgult vähendada

1...2 nädala jooksul (vt tabel 2). Patsiente tuleb jälgida ägeda hemolüüsi ja sellega kaasneva aneemia süvenemise nähtude suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 2. Annuse järkjärgulise vähendamise ajakava

Praegune annus	Annuse järkjärgulise vähendamise ajakava		
	1. kuni 7. päev	8. kuni 14. päev	15. päev
5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg üks kord ööpäevas	Lõpetada	Ei ole kohaldatav
20 mg kaks korda ööpäevas	20 mg üks kord ööpäevas	5 mg üks kord ööpäevas	Lõpetada
50 mg kaks korda ööpäevas	50 mg üks kord ööpäevas	20 mg üks kord ööpäevas	Lõpetada

Vahelejäänud annus

Kui Pyrukyndi annus on jäänud võtmata kuni 4 tunni jooksul, tuleb annus manustada niipea kui võimalik. Kui annus on jäänud võtmata rohkem kui 4 tunni jooksul, ei tohi selle asendamiseks annust võtta ning patsient peab ootama järgmise ettenähtud ajani. Seejärel peab patsient jätkama oma tavalise annustamise ajakavaga.

Annuste kohandamine kõrvaltoimete tõttu

Kui kõrvaltoimete vähendamiseks ja/või talumatuse korral on vaja annust vähendada, tuleb annust vähendada järgmise madalama annusetasemeni, 20 mg kaks korda ööpäevas või 5 mg kaks korda ööpäevas.

Kui patsiendil on vaja kõrvaltoime tõttu ravimi kasutamine lõpetada, tuleb järgida annuse järkjärgulise vähendamise ajakava (tabel 2). Olukordades, kus kõrvaltoimest tulenev risk patsiendile ületab ravimi kasutamise katkestamisel tekkida võivast ägedast hemolüüsist tulenevat riski, võib ravi lõpetada järkjärgulise vähendamiseta ja patsiente tuleb jälgida ägeda hemolüüsi ja sellega kaasneva aneemia süvenemise nähtude suhtes.

Erirühmad

Eakad

Eakate patsientide kohta saadaval olevad andmed on piiratud. Eakatel patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Mitapivaadi farmakokineetikat uuriti mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud uuringus osalejatel. Annuse muutmist kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei soovitata. Mitapivaadi kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Pyrukyndi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Noorte loomadega on tehtud mittekliinilisi uuringuid (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Pyrukyndi võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada, sest muude manustamisviiside toetamiseks ei ole praegu andmeid saadaval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Äge hemolüüs

Pärast Pyrukyndi kasutamise järsku katkestamist või lõpetamist on täheldatud ägeda hemolüüsi tekkimist koos sellest tuleneva aneemiaga (vt lõik 4.8). Pyrukyndi kasutamise järsku katkestamist või lõpetamist tuleb vältida. Soovitav on ravi järsu lõpetamise asemel annustamist järk-järgult vähendada (vt lõik 4.2). Ravi järsul lõpetamisel tuleb patsiente jälgida ägeda hemolüüsi ja aneemia nähtude suhtes, mis võivad muu hulgas olla järgmised sümptomid ja nähud: kollatõbi, skleerade kollasus ja tume uriin.

Efektiivsus eri tüüpi mutatsioonide korral

Kahest III faasi kliinilisest uuringust, *ACTIVATE* ja *ACTIVATE-T*, jäeti välja patsiendid, kes olid homosügootsed mutatsiooni R479H suhtes või kellel olid PKLR-geenis kaks mitte-missenssmutatsiooni (ilma missenssmutatsioonita). II faasi kliinilises uuringus osales 10 uuringus osalejat, kellel olid PKLR-geenis kaks mitte-missenssmutatsiooni (ilma missenssmutatsioonita), ja 5 uuringus osalejat, kellel oli R479H mutatsioon. Nende mutatsioonidega patsientidel on ravivastuse tekkimine ravile Pyrukyndiga vähem tõenäoline (vt lõik 5.1). Kui kliinilist kasu ei täheldata, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Ravimite koostoime:

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Mitapivaat võib vähendada selliste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset saadavust, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) tundlikud substraadid (nt etüüülöstradiool) (vt lõik 4.5). Fertiilses eas naised tuleb nõustada täiendavate või alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise suhtes (vt lõik 4.6).

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Mõningate ravimite mitapivaadiga samaaegne manustamine võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski või mitapivaadi või samaaegselt manustatavate ravimite efektiivsuse muutumise riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel või lõpetamisel mitapivaadiga või koos mitapivaadiga manustatavate teiste ravimitega tuleb võtta arvesse potentsiaalseid ravimite koostoimeid.

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitapivaati metaboliseerib põhiliselt CYP3A4 ning see on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Mitapivaat indutseerib CYP3A4 ning võib indutseerida ka CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi 1A1 (UGT1A1). Mitapivaat võib inhibeerida CYP3A4. Mitapivaat võib indutseerida ja inhibeerida P-gp-d (vt lõik 5.2).

Muude ravimite toime mitapivaadile

CYP3A4 inhibiitorid

Itrakonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) toimet mitapivaadi ühekordse annuse farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus. Itakonasool suurendas mitapivaadi AUC_{0-t} , AUC_{∞} ja C_{max} -i vastavalt 4,7, 4,9 ja 1,7 korda. Mitapivaadi plasmakontsentratsiooni suurenedes võib suureneda kõrvaltoimete tekkimise risk. Tuleb vältida CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist mitapivaadiga (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine CYP3A4 inhibiitoriga on vältimatu, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete riski suurenemise suhtes (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijad

Rifampitsiini (tugev CYP3A4 inhibiitor) toimet mitapivaadi ühekordse annuse farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus. Rifampitsiin suurendas mitapivaadi AUC_{0-t} , AUC_{∞} ja C_{max} -i vastavalt 91%, 91% ja 77%. Mitapivaadi plasmakontsentratsiooni vähenedes võib väheneda mitapivaadi efektiivsus. Tuleb vältida CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist mitapivaadiga (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijaga on vältimatu, tuleb patsiente jälgida mitapivaadi efektiivsuse vähenemise suhtes.

Maohapet vähendavad ained

Mitapivaat lahustub olenevalt pH-tasemest (vt lõik 5.2) ning selle samaaegsel manustamisel maohapet vähendavate ainete (nt famotidiin) võib väheneda mitapivaadi imendumine (vt lõik 4.4). Mitapivaadi samaaegset kasutamist mao pH-taset suurendavate ravimitega kliinilises ravimite koostoimete uuringus ei hinnatud. Kui samaaegne kasutamine mao happesust vähendavate ravimitega on vältimatu, tuleb patsiente jälgida mitapivaadi efektiivsuse vähenemise suhtes.

Mitapivaadi toime muudele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Mitapivaadi (100 mg kaks korda ööpäevas) toimet midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus. Tasakaalukontsentratsioonil vähendas mitapivaat midasolaami AUC -sid (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) ja C_{max} -i vastavalt 53% ja 37%. Ravi ajal mitapivaadiga tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole CYP3A4 tundlikud substraadid (vt lõik 4.4). Kui mitapivaadi samaaegne manustamine tundlike CYP3A4 substraatidega on vältimatu, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, eriti kitsa terapeutilise indeksiga substraatide korral (nt alfentaniil, karbamasepiin, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Mitapivaat võib muuta selliste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset kontsentratsiooni, mis on CYP3A4 tundlikud substraadid (nt etünnülostradiol) (vt lõik 4.4), ja võib vähendada nende efektiivsust (vt lõik 4.6).

UGT1A1, CYP2B6 ja CYP2C substraadid

In vitro andmete põhjal võib mitapivaat indutseerida UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 (vt lõik 5.2) ning võib vähendada nende ensüümide substraatide (nt irinotekaan [UGT1A1], bupropioon [CYP2B6]; omeprasool [CYP2C19]; repagliniid [CYP2C8]; varfariin [CYP2C9]) süsteemset kontsentratsiooni. Mitapivaadi samaaegset kasutamist nende ensüümide substraatidega kliinilises ravimite koostoimete uuringus ei hinnatud. Ravi ajal mitapivaadiga tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole UGT1A1 substraadid või CYP2B6 või CYP2C

tundlikud substraadid (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb patsiente jälgida nende ensüümide substraatide ravitoime vähenemise suhtes, eriti kui neil on kitsas terapeutiline indeks (nt irinotekaan [UGT1A1]; tsüklofosfamiid [CYP2B6]; valproehape [CYP2C19]; paklitakseel [CYP2C8]; varfariin, fenütoiin [CYP2C9]).

P-gp substraadid

In vitro andmete kohaselt võib mitapivaat indutseerida ja inhibeerida P-gp-d (vt lõik 5.2) ning võib muuta selle transporteri substraatide (nt dabigatraanetekсилаат) süsteemset kontsentratsiooni.

Mitapivaadi samaaegset kasutamist P-gp substraatidega kliinilises ravimite koostoimete uuringus ei hinnatud. Ravi ajal mitapivaadiga tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole P-gp substraadid (vt lõik 4.4). Kui mitapivaadi samaaegne manustamine P-gp substraatidega on vältimatu, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, eriti kitsa terapeutilise indeksiga substraatide korral (nt kolhitsiin, digoksiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Pyrukyndiga rasestumist vältima.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Pyrukyndiga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mitapivaat võib vähendada selliste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset saadavust, mis on CYP3A4 tundlikud substraadid (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Tuleb kaaluda alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Mitapivaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Pyrukyndi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas mitapivaat ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mittealustamine Pyrukyndiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed mitapivaadi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsed on näidanud pöörduvaid toimeid isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Mitapivaadi võtmise ajal võib ravim mõjutada naiste viljastumis- ja meeste eostamisvõimet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pyrukynd mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kui neil tekib ravi ajal Pyrukyndiga unetus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pyrukyndi ohutuse hindamine põhineb kogemustel, mis on saadud randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga kliinilisest uuringust püruvaatkinaasi puudulikkusega täiskasvanud patsientidel, kes ei saanud regulaarselt vereülekandeid (*ACTIVATE*), ja ühe ravirühmaga kliinilisest uuringust püruvaatkinaasi puudulikkusega täiskasvanud patsientidel, kes said regulaarselt vereülekandeid (*ACTIVATE-T*).

Kõige sagedam kõrvaltoime mõlemas uuringus oli unetus (19,4%) ning kõige sagedasemad täheldatud laboratoorsed kõrvalekalded olid östroonisisalduse vähenemine (meestel) (43,5%) ja östradiolisisalduse vähenemine (meestel) (8,7%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel seoses Pyrukyndiga tuvastatud kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Psühhiaatrilised häired	Unetus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kuumahoog
Seedetrakti häired	Iiveldus	
Uuringud	Östroonisisalduse vähenemine (meestel)	Vere testosteroonisisalduse suurenemine (meestel) Östradiolisisalduse vähenemine (meestel)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Äge hemolüüs

Pyrukyndi kasutamise järsk katkestamine või lõpetamine võib põhjustada ägeda hemolüüsi tekkimist (vt lõik 4.4). Juhiseid ravi katkestamiseks või lõpetamiseks vt lõik 4.2.

II faasi uuringus tekkis kahel patsiendil 52-st (3,8%) Pyrukyndi kasutamise järsul katkestamisel hemolüüs, sealhulgas ühel juhul tõsise kõrvaltoimena äge hemolüüs. Mõlemal patsiendil, kes said algul Pyrukyndi annuse 300 mg kaks korda ööpäevas, täheldati esimesel 3 ravinädalal kiiret ja suurt hemoglobiinisisalduse suurenemist. Seejärel Pyrukyndi kasutamine lõpetati järsku ilma järkjärgulise lõpetamiseta, mille tagajärjel tekkis äge hemolüüs koos aneemiaga. Patsientidel, kellel jäi hiljem mõni Pyrukyndi annus ravikuuri jooksul vahele või kellel vähendati annust järk-järgult, ägeda hemolüüsi juhte ei tekkinud.

Muutused suguhormoonide sisaldustes

Mitapivaat on nõrk aromataasi inhibiitor *in vitro*. Uuringus *ACTIVATE* suurenes ühel meessoost osalejal 16-st (6,3%) testosteroonisisaldus üle normi ning östradioli- ja östroonisisaldus vähenes vastavalt kahel meessoost osalejal 16-st (12,5%) ja 9-l 16-st (56,3%) alla normi alampiiri. Uuringus *ACTIVATE-T* vähenes ühel meessoost osalejal 7-st (14,3%) östroonisisaldus alla normi alampiiri.

Need hormoonitasemete muutused püsisid kogu uuringu jooksul. Patsientidel, kes lõpetasid Pyrukyndi kasutamise uuringu põhiperioodi lõpus, olid hormoonide muutused tagasipöörduvad. Suguhormoonide analüüs naispatsientidel oli piiratud hormoonisisalduste eeldatava füsioloogilise varieerumise tõttu normaalse menstruatsioonitsükli jooksul ning eri tüüpi hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise tõttu patsientidel.

Unetus

Uuringus *ACTIVATE* oli unetuse esinemissagedus Pyrukyndi ja platseebot kasutanud patsientidel sarnane ning seda esines uuringus *ACTIVATE-T* 6 patsiendil 27-st (22,2%). II faasi uuringus tekkis unetus uuringu põhiperioodil 5 patsiendil 27-st (18,5%), keda raviti annusega 50 mg kaks korda ööpäevas, ja 16 patsiendil 25-st (64%), keda raviti annusega 300 mg kaks korda ööpäevas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientide kliinilises uuringus hinnati mitapivaadi annuseid kuni 300 mg kaks korda ööpäevas. Tervetele vabatahtlikele manustati kuni 2500 mg ühekordse annusena ja 700 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul. Üks patsient võttis kliinilises uuringus 150 mg kaks korda ööpäevas, mis on suurem selles uuringus soovitatud annusest (50 mg kaks korda ööpäevas) ja tal ei tekkinud seoses sellega kõrvaltoimeid.

Kõigil patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes soovitatavast maksimaalsest annusest 50 mg kaks korda ööpäevas suuremaid annuseid, tekkisid mitapivaadi ohutusprofiiliga kooskõlas olevad kõrvaltoimed.

Üleannustamise korral tuleb patsiente sümptomaatiliselt ravida ja rakendada vajaduse korral sobivaid toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, ATC kood: B06AX04

Toimemehhanism

Mitapivaat on püruvaatkinaasi aktivaator, mis seondub otse püruvaatkinaasi tetrameeriga. Püruvaatkinaasi vere punaliblede vorm (*red blood cell form of pyruvate kinase*, PKR) muteerub püruvaatkinaasi puudulikkuse korral, mis põhjustab adenosiintrifosfaadi (ATP) sisalduste vähenemist, vere punaliblede eluea lühenemist ja kroonilist hemolüüsi. Mitapivaat parandab punaliblede töövõimet homeostaasis punaliblede püruvaatkinaasi aktiivsuse suurendamise teel.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel vabatahtlikel täheldati pärast mitapivaadi annustamist tasakaalukontsentratsioonil 2,3-difosfoglutseraadi kontsentratsioonide vähenemist ja ATP kontsentratsioonide suurenemist. Nende farmakodünaamika markerite muutusi ei peeta oluliseks aktiivsuse hindamisel püruvaatkinaasi puudulikkusega isikutel ja tuleb lähtuda ainult kliinilistest parameetritest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pyrukyndi efektiivsust hinnati kahes rahvusvahelises III faasi kliinilises uuringus püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel: *ACTIVATE* ja *ACTIVATE-T*.

Püruvaatkinaasi puudulikkusega patsiendid, kes ei saanud regulaarselt vereülekandeid (ACTIVATE)
Pyrukyndi efektiivsust uuriti rahvusvahelises randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (*ACTIVATE*) 80 täiskasvanud, püruvaatkinaasi puudulikkusega patsiendil, kes ei saanud regulaarselt vereülekandeid, mida määratleti mitte rohkem kui 4 vereülekande saamisena ravieelse 52 nädala jooksul ja vereülekannete mittedaamisena 3 kuu jooksul enne ravi. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli dokumenteeritud PKLR-geenis vähemalt kahe muteerunud alleeli olemasolu, millest vähemalt üks oli missenssmutatsioon, ja hemoglobiini kontsentratsioon 100 g/l (10 g/dl; 6,2 mmol/l) või vähem. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid homosügootsed mutatsiooni R479H suhtes või kellel olid PKLR-geenis kaks mitte-missenssmutatsiooni (ilma missenssmutatsioonita), sest neil patsientidel ei saavutatud II faasi annusevahemiku määramise uuringus hemoglobiinisalduse osas ravivastust (hemoglobiinisalduse muutus ravieelsega võrreldes $\geq 1,5$ g/dl ehk $\geq 1,5$ g/dl ehk $\geq 0,9$ mmol/l) $> 50\%$ -l hindamistest). Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid keskmise hemoglobiinisalduse järgi skriinimisel (< 85 vs ≥ 85 g/l; $< 8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dl; $< 5,3$ vs. $\geq 5,3$ mmol/l) ja PKLR-geeni mutatsiooni kategooria järgi (missenss/missenss vs missenss/mitte-missenss). Pärast annuse tiitrimise perioodi, milles oli kaks järjestikust etappi annusetaseme suurendamiseks kuni 50 mg-ni kaks korda ööpäevas, jätkasid patsiendid Pyrukyndi püsivastuse võtmist 12 nädala jooksul.

Püruvaatkinaasi puudulikkusega 80 patsiendist 40 randomiseeriti Pyrukyndi rühma. 35-le neist 40 (87,5%) patsiendist, kellele manustati Pyrukyndi, manustati pärast annuse tiitrimise perioodi optimeeritud annuseid 50 mg kaks korda ööpäevas. Mediaanne ravi kestus Pyrukyndiga oli 24,1 nädalat (vahemikus 23,6 kuni 27,4 nädalat). Kokku kasutas Pyrukyndi > 24 nädala jooksul 30 (75%) patsienti. 80 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli 32,5 aastat (vahemikus 18 kuni 78) ning 40% neist olid meessoost; rass oli teada 87,5%-l patsientidest, sealhulgas olid 75% euroopiidsest rassist, 10% asiaadid, 1,3% Havai / teiste Vaikse ookeani saarte põliselanikud ja 1,3% teistest rassidest.

Ravieelsed haiguse iseärasused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Ravieelsed haiguse iseärasused püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel, kes ei saanud regulaarselt vereülekandeid (*ACTIVATE*)

Ravieelsed haiguse iseärasused ¹	Kokku N = 80
Hemoglobiin (g/l)², n	80
Mediaan	85,08
(min, max)	(64,0; 102,3)
PKLR genotüüp, n (%)	
Missenss/missenss	55 (68,8)
Missenss/mitte-missenss	25 (31,3)
Retikulotsüüdid (fraktsioon 1), n	80
Mediaan	0.4009
(min, max)	(0,038; 0,827)
Konjugeerimata bilirubiin (µmol/l), n	76
Mediaan	74,647
(min, max)	(11,03; 294,7)
LDH (Ü/l), n	79
Mediaan	223,5
(min, max)	(101,0; 1190,5)

Ravieelsed haiguse iseärasused ¹	Kokku N = 80
Haptoglobiin (g/l), n Mediaan (min, max)	80 0,030 (0,03; 0,70)
Ferritiin (g/l), n Mediaan (min, max)	77 479,420 (21,36; 5890,25)
Reieluukaela T-skoori kategooria DEXA meetodil, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 kuni < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Puudub	1 (1,3)
Varem tehtud splenektoomia, n (%)	58 (72,5)
Varem tehtud koletsüstektoomia, n (%)	58 (72,5)
Varasem kelaatravi, n (%)	15 (18,8)

DEXA: kahekordse kiirega röntgen-absorptsiomeetria, LDH: laktaatdehüdrogenaas.

¹ n on puuduvate andmeteta patsientide arv.

² Ravieelne Hb (g/dl): mediaan 8,51 (vahemikus 6,4 kuni 10,2). Ravieelne Hb (mmol/l): mediaan 5,28 (vahemikus 4,0 kuni 6,3).

Esmast tulemusnäitajat, hemoglobiinisalduse osas saavutatud ravivastust, määratleti hemoglobiinisalduse suurenemisenä ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) ravieelsega võrreldes, mis püsis püsiaannusega perioodil kahel või rohkemal ettenähtud hindamisel (16., 20. ja 24. nädalal) ilma vereülekanneteta. Efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Efektiivsusega seotud tulemused püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel, kes ei saanud regulaarselt vereülekandeid (ACTIVATE)

	Pyrukynd ¹ N = 40	Platseebo ¹ N = 40	Vahe ¹	
Esmane tulemusnäitaja	n (%)	n (%)	Kohandatud vahe ² (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Hb ravivastus	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Teised tulemusnäitajad ³	Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik	Vähimruutude keskmiste vahe (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Hemoglobiin (g/l) ⁴	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Konjugeerimata bilirubiin (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikulotsüüdid (fraktsioon 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (Ü/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobiin (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

Hb: hemoglobiin, LDH: laktaatdehüdrogenaas.

¹ Kõik p-väärtused on kahepoolsed.

² Vahe on kohandatud randomiseerimise stratifitseerimistegurite suhtes.

³ Teised tulemusnäitajad on Hb, konjugeerimata bilirubiini, retikulotsüütide, LDH ja haptoglobiini keskmised muutused 16., 20. ja 24. nädalaks.

⁴ Korrigeeritud erinevus ühikutes g/dl on 1,82 (95% usaldusvahemik: 1,24; 2,40). Korrigeeritud erinevus ühikutes mmol/l on 1,13 (95% usaldusvahemik: 0,77; 1,49).

Uuringu jooksul said vereülekandeid 2 (5,0%) patsienti Pyrukyndi rühmas ja 7 (17,5%) patsienti platseebo rühmas.

15 patsienti 16-st, kellel tekkis uuringus *ACTIVATE* hemoglobiinisalduse suhtes ravivastus, jätkasid osalemist pikaajalises jätku-uuringus ja olid ravivastuse püsimise suhtes hinnatavad. 13-l püsis hemoglobiini kontsentratsiooni suurenemine ravieelsega võrreldes viimasel saadaval olnud hemoglobiinisalduse hindamisel üle läviväärtuse ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) ilma vereülekannete vajaduseta. Ravivastuse mediaanne kestus hemoglobiinisalduse suhtes ravivastuse saavutanud 16 patsiendil oli 6,9 kuud (vahemikus 3,3 kuni 18,4+ kuud).

Püruvaatkinaasi puudulikkusega patsiendid, kes said regulaarselt vereülekandeid (ACTIVATE-T)
Pyrukyndi efektiivsust uuriti rahvusvahelises ühe ravirühmaga kliinilises uuringus (*ACTIVATE-T*) 27 täiskasvanud, püruvaadi puudulikkusega patsiendil, kes said regulaarselt vereülekandeid. Regulaarselt vereülekandeid saanud patsiente määratleti patsientidena, kes olid saanud vähemalt 6 vereülekannet ja saanud keskmiselt vereülekandeid mitte sagedamini kui iga 3 nädala järel teadva nõusoleku andmise eelse 52 nädala jooksul. Teadva nõusoleku andmise eelse 52 nädala jooksul saadud erütrotsüütide ühikute arvu kohta piiranguid ei olnud. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli dokumenteeritud PKLR-geenis vähemalt kahe muteerunud alleeli olemasolu, millest vähemalt üks oli missenssmutatsioon. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid homosügootsed mutatsiooni R479H suhtes või kellel olid PKLR-geenis kaks mitte-missenssmutatsiooni (ilma missenssmutatsioonita), sest neil patsientidel ei saavutatud II faasi annusevahemiku määramise uuringus hemoglobiinisalduse osas ravivastust (hemoglobiinisalduse muutus ravieelsega võrreldes $\geq 1,5$ g/dl ehk $\geq 1,5$ g/dl ehk $\geq 0,9$ mmol/l) > 50%-l hindamistest). Pärast annuse tiitrimise perioodi, milles oli kaks järjestikust etappi annusetaseme suurendamiseks kuni 50 mg-ni kaks korda ööpäevas, jätkasid patsiendid Pyrukyndi püsiannu võtmist 24 nädala jooksul.

Mediaanne ravi kestus Pyrukyndiga oli 27 ravitud patsiendil 40,3 nädalat (vahemikus 16,3 kuni 46,3 nädalat). Kokku kasutas Pyrukyndi > 40 nädala jooksul 20 (74,1%) patsienti. 25-le neist 27 (92,6%) patsiendist, kellele manustati Pyrukyndi, manustati pärast annuse tiitrimise perioodi optimeeritud annust 50 mg kaks korda ööpäevas. Mediaanne vanus oli 36 aastat (vahemikus 18 kuni 68 aastat) ja 25,9% olid meessoost; rass oli teada 85,2%-l patsientidest, sealhulgas 74,1% olid europiidsest rassist ja 11,1% asiaadid. Ravieelsed haiguse iseärasused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Ravieelsed haiguse iseärasused püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel, kes said regulaarselt vereülekandeid (ACTIVATE-T)

Ravieelsed haiguse iseärasused ¹	Pyrukynd N = 27
Hemoglobiin (g/l)², n	27
Mediaan	91,0
(min, max)	(74; 109)
PKLR genotüüp, n (%)	
Missenss/missenss	20 (74,1)
Missenss/mitte-missenss	7 (25,9)
Ferritiin (g/l), n	18
Mediaan	748,445
(min, max)	(163,42; 5357,04)
Vereülekannete koormus	
Vereülekande kordade arv 24 nädala kohta, n	27
Mediaan	4,15
(min, max)	(2,8; 7,8)

Ravieelsed haiguse iseärasused ¹	Pyrukynd N = 27
Erütrotsüütide ühikute arv 24 nädala kohta, n Mediaan (min, max)	27 6,92 (2,8; 20,3)
Reieluukaela T-skoori kategooria DEXA meetodil, n (%) ≤ -2,5 > -2,5 kuni < -1,0 ≥ -1,0 Puudub	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
Varem tehtud splenektoomia, n (%)	21 (77,8)
Varem tehtud koletsüstektoomia, n (%)	23 (85,2)
Varasem kelaatravi, n (%)	24 (88,9)

DEXA: kahekordse kiirega röntgen-absorptsioomeetria.

¹ n on puuduvate andmeteta patsientide arv.

² Ravieelne Hb (g/dl): mediaan 9,10 (vahemikus 7,4 kuni 10,9). Ravieelne Hb (mmol/l): mediaan 5,64 (vahemikus 4,6 kuni 6,8).

Esmast tulemusnäitajat, ravivastust vereülekannete vähenemisena, määratleti ülekantud erütrotsüütide ühikute vähenemisena $\geq 33\%$ püsiva annusega perioodil võrreldes varasema vereülekannete koormusega 24 nädala kohta.

Efektiivsusega seotud tulemused püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel, kes said regulaarselt vereülekandeid, on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Efektiivsusega seotud tulemused püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel, kes said regulaarselt vereülekandeid (ACTIVATE-T)

Tulemusnäitaja	Pyrukynd N = 27
Patsiendid, kellel saavutati ravivastus vereülekannete vähenemisena, n (%) 95 % usaldusvahemik	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Erütrotsüütide ühikute vähenemine protsentides ravieelsega võrreldes¹ ≥ 33 kuni < 50%, n (%) ≥ 50%, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Vereülekannetevabad patsiendid, n (%) 95 % usaldusvahemik	6 (22,2) (8,6; 42,3)

¹ Arvutatud 52 nädala jooksul enne teadva nõusoleku andmist üle kantud erütrotsüütide ühikute koguarvuna 24 nädala kohta.

² Ühel patsiendil, kellel erütrotsüütide ühikute arv vähenes ravieelsega võrreldes $\geq 50\%$, ei saavutatud esmase tulemusnäitaja (ravivastus vereülekannete vähenemisena) analüüsis ravivastust pärast ravi püsiannusega < 12 nädala jooksul.

Kõik 6 (22,2%) uuringus osalejat, kes olid uuringus ACTIVATE-T vereülekannetevabad, jäid vereülekannetevabaks ka pikaajalises jätku-uuringus. Ravivastuse mediaanne kestus neil 6 patsiendil oli 17,0 kuud (vahemikus 11,5+ kuni 21,8+ kuud).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Pyrukyndiga läbi viidud uuringute tulemused laste või mitme püruvaatkinaasi puudulikkuse ravi alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Eakad

Pyrukyndi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks võimalikke erinevusi nende ravivastuses võrreldes nooremate patsientidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mitapivaadi farmakokineetikat on iseloomustatud tervetel täiskasvanutel ja püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel. Mitapivaat imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ja jaotub ulatuslikult ning sellel on vähene kliirens.

Pärast korduvat manustamist ilmnes mitapivaadi autoindutseerimine.

Mitapivaadi farmakokineetika varieerus täiskasvanud uuringus osalejatel vähe kuni mõõdukalt.

Imendumine

Mitapivaat imendus pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid kergesti nii tervetel uuringus osalejatel kui ka püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel. Mediaansed T_{max} -i väärtused stabiilses olekus olid uuritud annusevahemikus (5 mg kuni 700 mg kaks korda ööpäevas) 0,5 tundi kuni 1 tund pärast annust.

Absoluutne biosaadavus pärast ühekordset annust oli ligikaudu 73%.

Mitapivaat lahustub olenevalt pH-tasemest. Suurt lahustuvust täheldatakse kuni pH-tasemeni 5,5 ning kõrgema pH-taseme korral lahustuvus väheneb, mis võib vähendada mitapivaadi imendumist.

Toidu mõju

Pärast ühekordse annuse manustamist tervetele uuringus osalejatele koos suure rasvasisaldusega toidukorraga (kogukalorsus ligikaudu 900 kuni 1000 kcal, sellest 500 kuni 600 kcal rasvadest, 250 kcal süsivesikutest ja 150 kcal valkudest) AUC_{inf} ei muutunud, kuid mitapivaadi C_{max} vähenes 42%. Mitapivaadi manustamine koos suure rasvasisaldusega toidukorraga ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral mitapivaadi farmakokineetikat.

Jaotumine

Mitapivaat seondub ulatuslikult (97,7%) plasmavalkudega ja jaotub vähe vere punaliblede. Keskmine jaotumisruumala (V_z) oli 135 l.

Biotransformatsioon

In vitro uuringute kohaselt metaboliseerub mitapivaat põhiliselt CYP3A4 abil. Pärast 120 mg radiomärgistatud mitapivaadi ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele uuringus osalejatele oli peamine vereringes sisalduv komponent mitapivaat muutumatul kujul.

Ravimite koostoimete uuringud in vitro

Metaboolsed teed

Mitapivaat indutseerib CYP3A4 ja võib indutseerida ka CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT1A1. Mitapivaat võib inhibeerida CYP3A4.

Ravimi transportersüsteemid

Mitapivaat on P-gp substraat ning võib indutseerida ja inhibeerida P-gp-d.

Eritumine

Mitapivaadi keskmine $t_{1/2}$ pärast ühekordse suukaudse annuse (5 kuni 2500 mg) manustamist tühja kõhuga tervetele uuringus osalejatele on 16,2 kuni 79,3 tundi. Populatsiooni farmakokineetika põhjal oli mediaanne CL/F stabiilses olekus 5 mg kaks kord ööpäevas, 20 mg kaks korda ööpäevas ja 50 mg kaks korda ööpäevas raviskeemi korral vastavalt 11,5, 12,7 ja 14,4 l/h.

Pärast radiomärgistusega mitapivaadi ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele väljus kokku 89,1% manustatud radiomärgistatud annusest, sealhulgas 49,6% uriiniga (2,6% muutumatul kujul) ja 39,6% väljaheitega (vähem kui 1% muutumatul kujul).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel uuringus osalejatel ja püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel suurenesid kliiniliselt asjakohases annusevahemikus 5 kuni 50 mg kaks korda ööpäevas mitapivaadi AUC ja C_{max} annusega proportsionaalselt.

Eirirühmad

Vanusel, sool, rassil ega kehakaalul kliiniliselt olulist mõju mitapivaadi farmakokineetikale ei täheldatud.

Eakad

Kliinilistes uuringutes *ACTIVATE* ja *ACTIVATE-T* manustati mitapivaadi viiele 65-aastasele või vanemale patsiendile. Neil patsientidel ei täheldatud farmakokineetikas erinevusi võrreldes farmakokineetikaga noorematel patsientidel.

Maksakahjustus

Mitapivaadi farmakokineetikat hinnati mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) täiskasvanud uuringus osalejatel. Pärast 50 mg mitapivaadi ühekordset suukaudset manustamist oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel mitapivaadi kontsentratsioon (AUC_{∞}) 36% suurem võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Seda kontsentratsioonide erinevust ei loeta kliiniliselt oluliseks. C_{max} -i väärtuste geomeetrilised keskmised olid neil rühmadel sarnased. Seondumises plasmavalkudega ega eritumise poolväärtusajas mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel võrreldes tervete osalejate kontrollrühmaga suuremaid erinevusi ei olnud. Mitapivaadi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) isikutel ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju mitapivaadi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüside põhjal. 24 patsienti oli kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [$eGFR$] ≥ 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) ja 4 mõõduka ($eGFR \geq 30$ kuni < 60 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega. Tasakaalukontsentratsiooni AUC oli normaalse ja kerge neerukahjustusega patsientidel sarnane. Väikese arvu mõõduka neerukahjustusega patsientide tasakaalukontsentratsiooni AUC oli suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid jäi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatud tasakaalukontsentratsiooni AUC vahemikku (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Mitapivaadi farmakokineetikat lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitapivaat ei olnud kantserogeenne selle manustamisel transgeensetele rasH2 hiirtele kaks korda ööpäevas vähemalt 26 nädala jooksul kuni suurima ööpäevase koguannuseni isaste hiirte puhul 500 mg/kg ööpäevas (6,4-kordne inimesel saavutatav kontsentratsioon) ja emaste hiirte puhul 250 mg/kg ööpäevas (2,6-kordne inimesel saavutatav kontsentratsioon).

2-aastases rottide kantserogeensuse uuringus täheldati maksas, kilpnäärmes, munasarjades ja pankreases proliferatiivseid ja neoplastilisi kahjustusi. Maksas ja kilpnäärmes täheldatavad leiud arvati tulenevat CYP-ensüümi indutseerimisest ja neid loeti närilistele spetsiifilisteks. Munasarjades täheldati granuloosrakkude ja/või kollaskeha-/granuloosrakkude hüperplaasia esinemissageduse ja/või raskusastme suurenemist mitapivaadi AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis olid > 100 korda suuremad inimestel maksimaalse soovitatava annusega 50 mg kaks korda ööpäevas täheldatavast vahemikust. Isasloomadel suurenes kõikides annuserühmades (30, 100 ja 300 mg/kg ööpäevas) eksokriinse pankrease atsinaarse healoomulise hüperplaasia ja adenoomi esinemissagedus ja/või raskus: kõrvaltoimeta taset kindlaks ei määratud. Pankreasega seotud leidude esinemissagedus oli väljaspool varem testimisel täheldatud vahemikku ainult annusega 300 mg/kg ööpäevas (47-kordne AUC_{0-12h} maksimaalse inimesel soovitatava annusega). Pankreasega seotud leidude tähtsus inimeste puhul ei ole teada.

Mitapivaat ei olnud mutageenne *in vitro* bakterite pöördmutatsiooni testis (Amesi test). Mitapivaat ei olnud klastogeenne *in vitro* inimese lümfotsüütide mikrotuumade testis ega *in vivo* roti luuüdi mikrotuumade testis.

Embrüo-loote arengu uuringutes täheldati lootel kõrvaltoimeid AUC_{0-12} väärtustega, mis ületasid 63-kordselt (rottidel) ja 3,1-kordselt (küülikutel) inimesel saavutatavat AUC_{0-12h} väärtust maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

Rottide embrüo-loote toksilisuse uuringus seostati mitapivaadi suukaudset manustamist kõrvaltoimetega lootel, sealhulgas elujõuliste loodete keskmise arvu ja osakaalu vähenemisega pesakonnas, loote keskmise kaalu vähenemisega ning testitava ravimiga seotud väliste, pehme koe ja luustiku vääramisega. Emasloomal ja lootel oli täheldatud kõrvaltoimeteta tase annusel 50 mg/kg ööpäevas (13-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Küülikute embrüo-loote toksilisuse uuringus vähenesid mitapivaadi suukaudse manustamise tagajärjel loodete keskmised kaalud. Toimeid loote morfoloogiale ei täheldatud. Emasloomal ja lootel oli täheldatud kõrvaltoimeteta tase annusel 60 mg/kg ööpäevas (1,5-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Rottidel kutsus mitapivaat esile perinataalset suremust seoses ravimi poolt põhjustatud düstokia / poegimise pikenedamisega nii pre- ja postnataalse arengu kui ka noorloomade toksilisuse uuringus annustel ≥ 50 mg/kg ööpäevas (≥ 20 -kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus mitapivaadi suukaudsel manustamisel kaks korda ööpäevas isastele rottidele annustel kuni 300 mg/kg ööpäevas ja emastele rottidele kuni 200 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja paaritumise ajal ning emastel organogeneesi ajal manustamist jätkates kõrvaltoimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Täheldati isas- ja emasloomade reproduktiivorganitega seotud pöörduvaid leide, mis loeti olevat seotud aromataasi inhibeerimisega. Isasloomadel täheldati AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid ≥ 23 korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annusega, pöörduvaid mikroskoopilisi leide (seemnetorukeste degeneratsioon, spermatiidide peetus, atüüpilised jääkkehad munandites ja rakujääkide suurenenud esinemissagedus munandimanustes), mis korreleeruvad sperma hindamisel saadud ebanormaalsete leidudega (sperma liikuvuse ja tiheduse vähenemine, ebanormaalsete spermatoosoidide arvu suurenenud). Emasloomadel täheldati innaetappide arvu vähenemist enne paaritumist AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid 49 korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annuse korral ning see muutus kadus annustamise lõpetamisel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide isas- ja emasloomadel täheldati muutusi reproduktiivselundites, mille põhjuseks loeti aromataasi inhibeerimist. Isasloomadel täheldati AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid $\geq 4,7$ korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annusega, lisasugunäärmete kaalu vähenemist ja munandite kaalu suurenemist ning mikroskoopilisi leide munandites ja lisasugunäärmetes. Emasloomadel täheldati AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid 3,0 korda

kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annusega, munasarjade kaalu suurenemist ja emaka kaalu vähenemist ning mikroskoopilisi leide munasarjades ja tupes. Kõik leiud olid pöörduvad.

Noorloomade toksikoloogia uuringus, mida alustati 7 päeva vanustel rottidel, keda raviti seejärel kuni suguküpsuse saavutamiseni, loeti enamik raviga seotud leidudest olevat seotud aromataasi inhibeerimisega. Isasloomadel täheldati mikroskoopilisi leide munandites alates väikesest annusetasemest 30 mg/kg ööpäevas (1,5-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega) ja suguküpsuse hilinemist, ebanormaalseid leide sperma hindamisel ning muutusi paaritumises ja fertiilsuses annusega ≥ 150 mg/kg ööpäevas (≥ 22 -kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega). Emasloomadel täheldati muutusi innatsükli suure annuse tasemel 200 mg/kg ööpäevas (60-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega). Kõik hinnatavad reproduktiivsed muutused olid pöörduvad või osaliselt pöörduvad. Isas- ja emasloomadel täheldati vastavalt raviga seotud kehamassi vähenemist ja suurenemist inimesel saavutatavast ≥ 20 korda suurema AUC_{0-12h} korral maksimaalse inimesele soovitatava annusega ja emasloomadel see ei pöördunud. Muutusi luudes, sealhulgas luutiheduse ja -massi vähenemist, täheldati isas- ja emasloomadel vastavalt $\geq 1,5$ - ja ≥ 20 -kordse inimesel saavutatava kontsentratsiooni korral. Emasloomadel olid need muutused täielikult pöörduvad; isasloomadel olid need 1,5-kordse inimesel saavutatava kontsentratsiooni korral täielikult pöörduvad ja ning suuremate kontsentratsioonitasemete korral osaliselt pöörduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
mannitool (E421)
naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
laktoosmonohüdraat
triatsetiin
indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

Trükitint

šellak (E904)
must raudoksiid (E172)
ammooniumhüdroksoid (E527)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitapivaadi tabletid on saadaval PVC/PCTFE/alumiiniumist voldik-blisterpakendites, mis on karbis.

Annuse tiitrimise ja säilitusravi pakendid:

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Karbis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 voldik-blisterpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Karbis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 voldik-blisterpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Karbis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 voldik-blisterpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Annuse järkjärgulise vähendamise pakendid:

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Karbis on 7 õhukese polümeerikattega tabletti voldik-blisterpakendis.

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid + Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga sisaldab:

7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 20 mg

7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid + Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks karp 14 õhukese polümeerikattega tabletiga sisaldab:

7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 50 mg

7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 20 mg

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg mitapivaati (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,99 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Piklikud sinised ligikaudu 16 mm × 6,8 mm suurused õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemale küljele on sinise tindiga trükitud „M100“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pyrukynd on näidustatud täiskasvanutele transfusioonsoõltuva ja transfusioonsoõltumatu alfa- või beetatalasseemiaga seotud aneemia raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hematoloogiliste haiguste ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 100 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas.

Ravi Pyrukyndiga on pikaajaline. Pyrukyndi kasutamine tuleb katkestada, kui hemolüütiline aneemia ei ole laboritulemuste ja patsiendi kliinilise seisundi põhjal paranenud transfusioonsoõltumatu talasseemiaga patsiendil 6 kuu pärast ja transfusioonsoõltuva talasseemiaga patsiendil 1 aasta pärast, välja arvatud juhul, kui ravivastuse puudumisele on muu seletus (nt verejooks, operatsioon, muud kaasnevad haigused).

Annuse muutmine ning ravi katkestamine või lõpetamine

Kui patsient peab mingil põhjusel Pyrukyndi võtmise katkestama või lõpetama, võib enne ravi katkestamist või lõpetamist kaaluda annuse vähendamist 100 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kui hemoglobiini (Hb) kontsentratsioon ületab normivahemiku ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), võib kaaluda annuse vähendamist 100 mg-ni üks kord ööpäevas, kuni patsiendi Hb väärtus on vähenenud ULN-i väärtuseni või madalamaks.

Hüpertransaminaseemia korral Pyrukyndiga ravi katkestamise või lõpetamise juhised vt lõik 4.4.

Vahelejäänud annus

Kui Pyrukyndi annus on jäänud võtmata kuni 4 tunni jooksul, tuleb annus manustada niipea kui võimalik. Kui annus on jäänud võtmata rohkem kui 4 tunni jooksul, ei tohi selle asendamiseks annust võtta ning patsient peab ootama järgmise ettenähtud ajani. Seejärel peab patsient jätkama oma tavalise annustamise ajakavaga.

Eirirühmad

Eakad

Eakate patsientide kohta saadaval olevad andmed on piiratud. Eakatel patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Mitapivaadi farmakokineetikat uuriti mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud uuringus osalejatel. Annuse muutmist kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei soovitata. Mitapivaadi kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Pyrukyndi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Noorte loomadega on tehtud mittekliinilisi uuringuid (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Pyrukyndi võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada, sest muude manustamisviiside toetamiseks ei ole praegu andmeid saadaval.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpertransaminaseemia

Mitapivaadiga ravitud talasseemiaga patsientidel on ravi esimese 6 kuu jooksul täheldatud maksakahjustusi (vt lõik 4.8). Maksanäitajate analüüsid tuleb teha enne Pyrukyndiga ravi alustamist, seejärel esimese 6 kuu jooksul kord kuus ja vastavalt kliinilisele näidustusele. Kui täheldatakse maksanäitajate kliiniliselt olulist suurenemist või kuialaniini aminotransferaasi aktiivsus on > 5 korda suurem kui ULN, tuleb ravi Pyrukyndiga katkestada. Kui kahtlustatakse mitapivaadist tingitud maksakahjustust, tuleb ravi Pyrukyndiga lõpetada.

Ravimite koostoime:

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Mitapivaat võib vähendada selliste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset saadavust, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) tundlikud substraadid (nt etüüülöstradiol) (vt lõik 4.5). Fertiilses eas naised tuleb nõustada täiendavate või alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise suhtes (vt lõik 4.6).

Samaaegne manustamine teiste ravimitega

Mõningate ravimite mitapivaadiga samaaegne manustamine võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski või mitapivaadi või samaaegselt manustatavate ravimite efektiivsuse muutumise riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel või lõpetamisel mitapivaadiga või koos mitapivaadiga manustatavate teiste ravimitega tuleb võtta arvesse potentsiaalseid ravimite koostoimeid.

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli aktiivne ja/või ravimata südam- või kopsuhaigus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitapivaati metaboliseerib põhiliselt CYP3A4 ning see on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Mitapivaat indutseerib CYP3A4 ning võib indutseerida ka CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja uridiindifosfaat-glükuronosültransferaasi 1A1 (UGT1A1). Mitapivaat võib inhibeerida CYP3A4. Mitapivaat võib indutseerida ja inhibeerida P-gp-d (vt lõik 5.2).

Muude ravimite toime mitapivaadile

CYP3A4 inhibiitorid

Itrakonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) toimet mitapivaadi ühekordse annuse farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus. Ittrakonasool suurendas mitapivaadi AUC_{0-t} , AUC_{∞} ja C_{max} -i vastavalt 4,7, 4,9 ja 1,7 korda. Mitapivaadi plasmakontsentratsiooni suurenedes võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Tuleb vältida CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist mitapivaadiga (vt lõik 4.4). Kui CYP3A4 mõõduka inhibiitori samaaegne kasutamine on vältimatu, peab mitapivaadi annus olema 100 mg üks kord ööpäevas ja patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete suurenenud riski suhtes. Koos CYP3A4 mõõduka inhibiitoriga kasutades ei tohi patsiendid ületada annust 100 mg üks kord ööpäevas.

CYP3A4 indutseerijad

Rifampitsiini (tugev CYP3A4 inhibiitor) toimet mitapivaadi ühekordse annuse farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus. Rifampitsiin suurendas mitapivaadi AUC_{0-t} , AUC_{∞} ja C_{max} -i vastavalt 91%, 91% ja 77%. Mitapivaadi plasmakontsentratsiooni vähenedes võib väheneda mitapivaadi efektiivsus. Tuleb vältida CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist mitapivaadiga (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijaga on vältimatu, tuleb patsiente jälgida mitapivaadi efektiivsuse vähenemise suhtes. Patsiendid ei tohi ületada soovitatud annust 100 mg kaks korda ööpäevas.

Maohapet vähendavad ained

Mitapivaadi samaaegset kasutamist ravimitega, mis mao pH-d suurendavad, kliinilises ravimite koostoimete uuringus ei hinnatud; kuid talasseemiaga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei tekkinud seoses samaaegse prootonpumba inhibiitorite manustamisega tasakaaluseisundi AUC-s ja C_{max} -is kliiniliselt olulisi muutusi.

Mitapivaadi toime muudele ravimitele

CYP3A4 substraadid

Mitapivaadi (100 mg kaks korda ööpäevas) toimet midasolaami (tundlik CYP3A4 substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale hinnati I faasi uuringus. Tasakaalukontsentratsioonil vähendas mitapivaat midasolaami AUC-sid (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) ja C_{max} -i vastavalt 53% ja 37%. Ravi ajal mitapivaadiga tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole CYP3A4 tundlikud substraadid (vt lõik 4.4). Kui mitapivaadi samaaegne manustamine tundlike CYP3A4 substraatidega on vältimatu, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, eriti kitsa terapeutilise indeksiga substraatide korral (nt alfentaniil, karbamasepiin, tsüklosporiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Mitapivaat võib muuta selliste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset kontsentratsiooni, mis on CYP3A4 tundlikud substraadid (nt etünnülostradiol) (vt lõik 4.4), ja võib vähendada nende efektiivsust (vt lõik 4.6).

UGT1A1, CYP2B6 ja CYP2C substraadid

In vitro andmete põhjal võib mitapivaat indutseerida UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 (vt lõik 5.2) ning võib vähendada nende ensüümide substraatide (nt irinotekaan [UGT1A1], bupropioon [CYP2B6]; omeprasool [CYP2C19]; repagliniid [CYP2C8]; varfariin [CYP2C9]) süsteemset kontsentratsiooni. Mitapivaadi samaaegset kasutamist nende ensüümide substraatidega kliinilises ravimite koostoimete uuringus ei hinnatud. Ravi ajal mitapivaadiga tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole UGT1A1 substraadid või CYP2B6 või CYP2C8 tundlikud substraadid (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb patsiente jälgida nende ensüümide substraatide ravitoime vähenemise suhtes, eriti kui neil on kitsas terapeutiline indeks (nt irinotekaan [UGT1A1]; tsüklofosfamiid [CYP2B6]; valproehape [CYP2C19]; paklitakseel [CYP2C8]; varfariin, fenütoiin [CYP2C9]).

P-gp substraadid

In vitro andmete kohaselt võib mitapivaat indutseerida ja inhibeerida P-gp-d (vt lõik 5.2) ning võib muuta selle transporteri substraatide (nt dabigatraaneteksilaat) süsteemset kontsentratsiooni. Mitapivaadi samaaegset kasutamist P-gp substraatidega kliinilises ravimite koostoimete uuringus ei hinnatud. Ravi ajal mitapivaadiga tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, mis ei ole P-gp substraadid (vt lõik 4.4). Kui mitapivaadi samaaegne manustamine P-gp substraatidega on vältimatu, tuleb patsiente hoolikalt jälgida, eriti kitsa terapeutilise indeksiga substraatide korral (nt kolhitsiin, digoksiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Pyrukyndiga rasestumist vältima.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Pyrukyndiga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Mitapivaat võib vähendada selliste hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite süsteemset saadavust, mis on CYP3A4 tundlikud substraadid (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Tuleb kaaluda alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Mitapivaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Pyrukyndi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas mitapivaat ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mittealustamine Pyrukyndiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed mitapivaadi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsed on näidanud pöörduvaid toimeid isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Mitapivaadi võtmise ajal võib ravim mõjutada naiste viljastumis- ja meeste eostamisvõimet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pyrukynd mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kui neil tekib ravi ajal Pyrukyndiga unetus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Pyrukyndi ohutuse hinnang põhineb kogemusel kahest randomiseeritud topeltpimedast, platseebokontrolliga kliinilisest uuringust: üks tehti transfusioonsõltumatu alfa- või beetatalasseemiaga (*ENERGIZE*) täiskasvanud patsientidega ja üks transfusioonsõltuva alfa- või beetatalasseemiaga (*ENERGIZE-T*) täiskasvanud patsientidega. Mõlema uuringu 301 osalejat said topeltpimeda perioodi ajal Pyrukyndi ja 292 osalejat said avatud jätkuperioodi ajal Pyrukyndi > 12 kuud. Pyrukyndi ohutusprofiili iseloomustamiseks kasutati nii topeltpimeda kui ka avatud jätkuperioodi andmeid.

Mõlemas uuringus olid kõige sagedamad kõrvaltoimed peavalu (24,9%) ja unetus (24,3%) ning kõige sagedamad laboratoorsed hälbed olid östrooni sisalduse vähenemine (meestel) (57,8%), vaba testosterooni sisalduse suurenemine (meestel) (57,4%), testosterooni sisalduse suurenemine veres (meestel) (40,2%) ja östradiooli sisalduse vähenemine (meestel) (15,6%).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelis on loetletud Pyrukyndiga seotud kõrvaltoimed, mis on tuvastatud talasseemiaga patsientide kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	
Südame häired		Südamepekslemine	
Maksa ja sapiteede häired			Hüpertransaminaseemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus Lööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia Jäsemevalu	
Neerude ja kuseteede häired			Proteinuuria
Uuringud	Östrooni sisalduse vähenemine (meestel) Vaba testosterooni sisalduse suurenemine (meestel) Testosterooni sisalduse suurenemine veres (meestel) Östradioli sisalduse vähenemine (meestel)		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpertransaminaseemia

Uuringute *ENERGIZE* ja *ENERGIZE-T* toeltpimesdas perioodis tekkisid Pyrukyndiga ravitud 301 patsiendist 2-l (0,66%) hepatotsellulaarsele kahjustusele viitavad kõrvaltoimed. Avatud jätkuperioodis pärast platseebolt Pyrukyndile üleminekut tekkisid veel kolmel patsiendil hepatotsellulaarsele kahjustusele viitavad kõrvaltoimed. Kahel patsiendil 5-st olid kõrvaltoimed tõsised (vajasisid haiglaravi) ja ülejäänud 3-l mittetõsised. Neile kõrvaltoimetele oli iseloomulik avaldumine esimese 6 ravikuu jooksul alaniini aminotransferaasi sisalduse maksimaalse suurenemisena $> 5 \times \text{ULN}$. Kõik patsiendid katkestasid ravi Pyrukyndiga ja pärast ravi katkestamist need nähud paranesid. Ükski neist nähtudest ei põhjustanud maksapuudulikkust, maksasiirdamist ega surma.

Muutused suguhormoonide sisalduses

Mitapivaat on *in vitro* nõrk aromataasi inhibiitor. Uuringus *ENERGIZE* suurenes 46 mehest 15-l (32,6%) testosterooni sisaldus üle normi piiri ja 46 mehest 18-l (39,1%) ja 2-l (4,3%) vähenes vastavalt östrooni ja östradioli sisaldus alla normivahemiku alampiiri. Uuringus *ENERGIZE-T* suurenes 79 mehest 25-l (31,6%) testosterooni sisaldus üle normi piiri ning 79 mehest 46-l (58,2%) ja 79 mehest 15-l (19,0%) vähenes vastavalt östrooni ja östradioli sisaldus alla normivahemiku alampiiri. Need muutused hormoonide sisalduses jäid ravi ajal Pyrukyndiga püsima. Patsientidel, kes katkestasid ravi Pyrukyndiga, olid hormonaalsed muutused pöörduvad. Naispatsientide suguhormoonide sisalduse analüüsimise võimalused oli piiratud normaalse menstruaaltsükli jooksul eeldatavate hormoonide sisalduse füsioloogiliste muutuste ja patsientide kasutatud eri tüüpi hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõttu.

Unetus

Uuringus *ENERGIZE* teatati unetusest Pyrukyndi saanud 129 patsiendist 35-l (27,1%) ja platseebot saanud 63 patsiendist 5-l (7,9%). Uuringus *ENERGIZE-T* teatati unetusest Pyrukyndi saanud 172 patsiendist 38-l (22,1%) ja platseebot saanud 85 patsiendist 8-l (9,4%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mitapivaadi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Üleannustamise korral tuleb patsiente sümptomaatiliselt ravida ja rakendada vajaduse korral sobivaid toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, ATC kood: B06AX04

Toimemehhanism

Mitapivaat on püruvaatkinaasi aktivaator, mis seondub otse püruvaatkinaasi tetrameeriga.

Talasseemia korral suurendab globiini ahela sünteesi tasakaalustamatus erütropoeesi ajal oksüdatiivset stressi, mis põhjustab ebatõhusat erütropoeesi ja hemolüüsi. Mitapivaat suurendab püruvaatkinaasi aktiivsust, parandades energia homöostaasi, punaliblede pikaelasticust, ebatõhusat erütropoeesi ja hemolüüsi.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel vabatahtlikel ja talasseemiaga patsientidel täheldati pärast mitapivaadi tasakaaluseisundi saavutamiseni manustamist 2,3-difosfoglutseraadi vähenemist ja ATP kontsentratsiooni suurenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pyrukyndi efektiivsust hinnati kahes rahvusvahelises III faasi kliinilises uuringus alfa- ja beetatalasseemiaga patsientidel: *ENERGIZE* ja *ENERGIZE-T*.

Transfusioonsõltumatu talasseemiaga patsiendid (ENERGIZE)

Pyrukyndi efektiivsust hinnati rahvusvahelises randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (*ENERGIZE*) 194 täiskasvanud patsiendil, kellel oli transfusioonsõltumatu alfa- või beetatalasseemia (määratletud kui patsiendid, kellele 24-nädalase perioodi jooksul enne randomiseerimist ei olnud üle kantud rohkem kui 5 ühikut erütrotsüüte ja kellele 8 nädala jooksul enne teadvat nõusolekut ja skriinimisperioodil ei olnud tehtud mitte ühtegi erütrotsüütide ülekannet). Patsiendid kaasati, kui neil oli dokumenteeritud talasseemia diagnoos (beeta-talasseemia alfa-globiini geenimutatsioonidega või ilma, HbE/beeta-talasseemia või alfa-talasseemia/HbH-haigus) ja algne Hb kontsentratsioon ≤ 100 g/l (≤ 10 g/dl; $\leq 6,2$ mmol/l). Patsiendid jäeti välja, kui neil oli aktiivne ja/või ravimata südame- või kopsuhaigus. Randomiseerimine stratifitseeriti ravieelse Hb kontsentratsiooni (≤ 90 g/l vs. $91\ldots 100$ g/l; ≤ 9 g/dl vs. $9,1\ldots 10$ g/dl; $\leq 5,6$ mmol/l vs. $> 5,6\ldots 6,2$ mmol/l) ja talasseemia genotüübi (alfa-talasseemia/HbH-haigus vs. beeta-talasseemia) järgi.

194-st transfusioonsõltumatu alfa- või beetatalasseemiaga patsiendist randomiseeriti 130 patsienti saama 24-nädalase topeltpimeda perioodi jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg Pyrukyndi. Pyrukyndiga ravi mediaanne kestus oli 24,1 nädalat (vahemikus 1,1 kuni 28,1 nädalat). Kokku sai ravi Pyrukyndiga > 24 nädalat 97 patsienti (75%). 194 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli

41,0 aastat (vahemikus 18 kuni 69) ja 36,6% olid mehed; rass oli teada 99%-l patsientidest: 56,2% europiidsest rassist, 39,2% asiadid, 1,0% mustanahalised või afroameeriklased, 0,5% segarassist ja 2,1% teadmata.

Ravieelsed haiguse iseärasused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Transfusioonsõltumatu talasseemiaga patsientide haiguse ravieelsed näitajad (ENERGIZE)

Haiguse ravieelsed näitajad ¹	Pyrukynd N = 130	Platseebo N = 64	Kokku N = 194
Hemoglobiin (g/l)², n	130	64	194
Mediaan	83,88	84,17	84,00
(min, max)	(53,0; 104,0)	(58,5; 107,0)	(53,0; 107,0)
Talasseemia genotüüp, n (%)			
Alfa-talasseemia/HbH-haigus	42 (32,3)	20 (31,3)	62 (32,0)
Beeta-talasseemia	88 (67,7)	44 (68,8)	132 (68,0)
Vereülekannete koormus (ER-ühikud)³, n			
(%)	114 (87,7)	54 (84,4)	168 (86,6)
0	10 (7,7)	7 (10,9)	17 (8,8)
1–2	6 (4,6)	3 (4,7)	9 (4,6)
3–5			
Retikulotsüüdid (fraktsiooniga 1), n	122	58	180
Mediaan	0,05	0,04	0,05
(min, max)	(0,003; 0,298)	(0,000; 0,219)	(0,000; 0,298)
Mittekonjugeeritud bilirubiin (µmol/l), n	130	62	192
Mediaan	23,38	22,63	23,00
(min, max)	(2,2; 155,8)	(2,7; 81,6)	(2,2; 155,8)
LDH (Ü/l), n	130	64	194
Mediaan	263,50	267,25	265,00
(min, max)	(107,5; 1207,5)	(110,0; 1009,0)	(107,5; 1207,5)
Raua kontsentratsioon maksas (mg/g), n	98	52	150
Mediaan	3,93	2,76	3,64
(min, max)	(0,75; 27,19)	(0,75; 18,53)	(0,75; 27,19)
Varasem splenektoomia, n (%)	47 (36,2)	25 (39,1)	72 (37,1)
Varasem koletsüstektoomia, n (%)	45 (34,6)	16 (25,0)	61 (31,4)
Varasem raua kelaatimine, n (%)	46 (35,4)	22 (34,4)	68 (35,1)

Hb: hemoglobiin, LDH: laktaadi dehüdrogenaas, ER: erütrotsüüdid

¹ n on mittepõuuduvate andmetega patsientide arv.

² Ravieelne Hb (g/dl): mediaan 8,40 (vahemikus 5,3 kuni 10,7). Ravieelne Hb (mmol/l): mediaan 5,21 (vahemikus 3,3 kuni 6,6).

³ 24-nädalase perioodi jooksul enne randomiseerimist üle kantud ER-ühikute koguarv.

62 randomiseeritud, transfusioonsõltumatu alfatalasseemiaga patsiendi mediaanne vanus oli 39,0 aastat (vahemikus 18 kuni 67) ja 17,7% olid mehed; rass oli teada 98,4% patsientidest: 59,7% asiadid, 35,5% europiidsest rassist ja 3,2% teadmata. Randomiseerimisele eelnenud 24-nädalasel perioodil ei saanud vereülekandeid 95,2% patsientidest, 3,2% sai 1...2 ühikut erütrotsüüte ja 1,6% sai 3...5 ühikut erütrotsüüte. Ravieelne Hb mediaan oli 87,00 g/l (vahemikus 53,0 kuni 103,0) ehk 8,70 g/dl (vahemikus 5,3 kuni 10,3) ehk 5,39 mmol/l (vahemikus 3,3 kuni 6,4), retikulotsüütide (fraktsiooniga 1) mediaan oli 0,04 (vahemikus 0,010 kuni 0,221), konjugeerimata bilirubiini mediaan oli 17,74 µmol/l (vahemikus 2,7 kuni 155,8), LDH mediaan oli 242,75 Ü/l (vahemikus 110,0 kuni 886,0) ja maksa rauakontsentratsiooni mediaan oli 2,57 mg/g (vahemikus 0,75 kuni 14,14). Patsientidest 16,1%-l oli anamneesis splenektoomia, 22,6%-l koletsüstektoomia ja 19,4%-l raua kelaatimine.

Esmane tulemusnäitaja, Hb ravivastus, oli määratletud kui Hb keskmise kontsentratsiooni suurenemine ravieelsega võrreldes 12. nädalast 24. nädalaks ≥ 10 g/l (≥ 1 g/dl; $\geq 0,62$ mmol/l). Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused transfusioonsõltumatu talasseemiaga patsientidel (ENERGIZE)

	Pyrukynd N = 130	Platseebo N = 64	Erinevus	
Esmane tulemusnäitaja	n (%)	n (%)	Kohandatud erinevus (%) (95% CI)	p-väärtus¹
Hb ravivastus ²	55 (42,3)	1 (1,6)	40,9 (32,0; 49,8)	< 0,0001
Teised tulemusnäitajad	Vähimruutude keskmine (95% CI)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	Vähimruutude keskmine erinevus (95% CI)	p-väärtus¹
Hemoglobiin (g/l) ³	8,57 (7,26; 9,88)	-1,06 (-2,77; 0,65)	9,63 (7,80; 11,46)	< 0,0001
FACIT-väsimus ⁴	4,85 (3,41; 6,30)	1,46 (-0,43; 3,34)	3,40 (1,21; 5,59)	0,0026

CI: usaldusvahemik (*confidence interval*), Hb: hemoglobiin, LS: vähimruudud (*least squares*)

¹ Kõik p-väärtused on kahepoolsed ja kõik tulemused statistiliselt olulised.

² Hb ravivastuse puhul kohandati erinevust randomiseerimisel kasutatud stratifitseerimistegurite suhtes, mis hõlmasid Hb kontsentratsiooni ($\leq 9,0$ g/dl vs. 9,1...10,0 g/dl) ja talasseemia genotüüpi (alfa-talasseemia/HbH-haigus vs. beeta-talasseemia). Kahepoolne p-väärtus põhineb Manteli-Haenszeli kihi kaalu meetodil, mille abil toimub korrigeerimine randomiseerimisel kasutatud stratifitseerimistegurite suhtes.

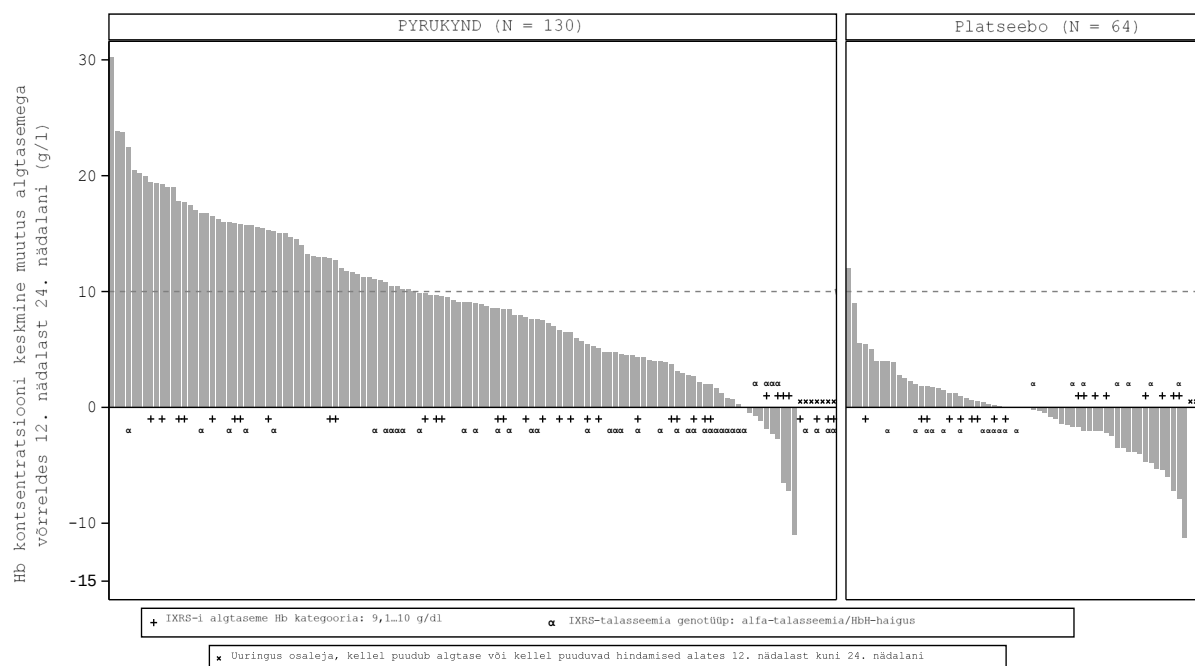
³ Hb keskmise kontsentratsiooni muutus 12. nädalast 24. nädalaks võrreldes ravieelsega. Korrigeeritud erinevus ühikutes g/dl on 0,96 (95% usaldusvahemik: 0,78; 1,15). Korrigeeritud erinevus ühikutes mmol/l on 0,60 (95% usaldusvahemik: 0,48; 0,71).

⁴ Kroonilise haiguse ravi funktsionaalse hindamise (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) väsimuse skaala keskmise skoori muutus 12. nädalast 24. nädalaks võrreldes algväärtustega. FACIT-väsimuse üldskoor on vahemikus 0 kuni 52, kusjuures suurem skoor näitab paremat tervist seotud elukvaliteeti.

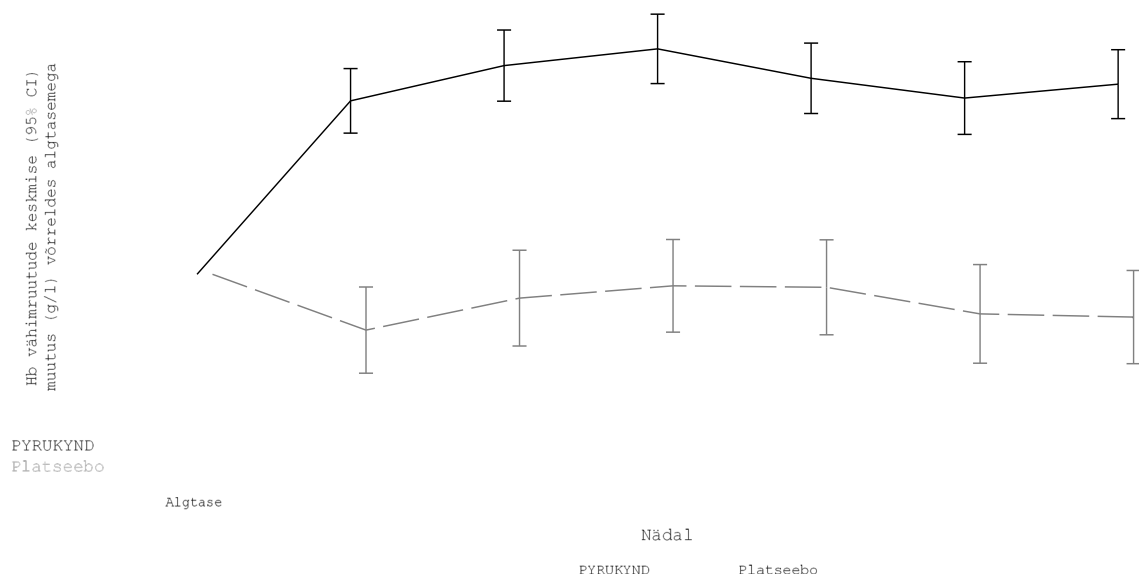
Märkus. Tulemusnäitajate puhul, milleks olid Hb keskmise kontsentratsiooni muutus 12. nädalast 24. nädalaks võrreldes ravieelsega ning keskmise FACIT-väsimuse skoori muutus 12. nädalast 24. nädalaks võrreldes ravieelsega, põhinevad 95% usaldusvahemikud ja kahepoolsed p-väärtused kovariatsioonanalüüsi (ANCOVA) mudelil, mis hõlmas muutust ravieelsest kui sõltuvat muutujat, ravirühma kui sõltumatut muutujat ning ravieelseid väärtusi ja randomiseerimise stratifitseerimistegureid kui kovariante.

Enamikul Pyrukyndi rühma patsientidest suurenes keskmine Hb kontsentratsioon võrreldes ravieelsega 12. nädalast 24. nädalaks (joonis 1). Pyrukyndi manustamise tulemusel saavutati Hb kontsentratsiooni kiire ja püsiv suurenemine (joonis 2). Avatud jätkuperioodis Pyrukyndiga ravi jätkumisel suurenenud Hb kontsentratsioonid püsisid ja 48. nädalal oli keskmine muutus ravieelsest 9,3 g/l (95% usaldusvahemik: 7,67; 10,97) ehk 0,9 g/dl (95% usaldusvahemik: 0,77; 1,10) ehk 0,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: 0,48; 0,68).

Joonis 1. Hemoglobiini kontsentratsiooni keskmine muutus võrreldes ravieelsega 12. nädalast 24. nädalaks patsientide kaupa – kõik randomiseeritud patsiendid (ENERGIZE)



Joonis 2. Hemoglobiini kontsentratsiooni muutus võrreldes ravieelsega aja jooksul – kõik randomiseeritud patsiendid (ENERGIZE)



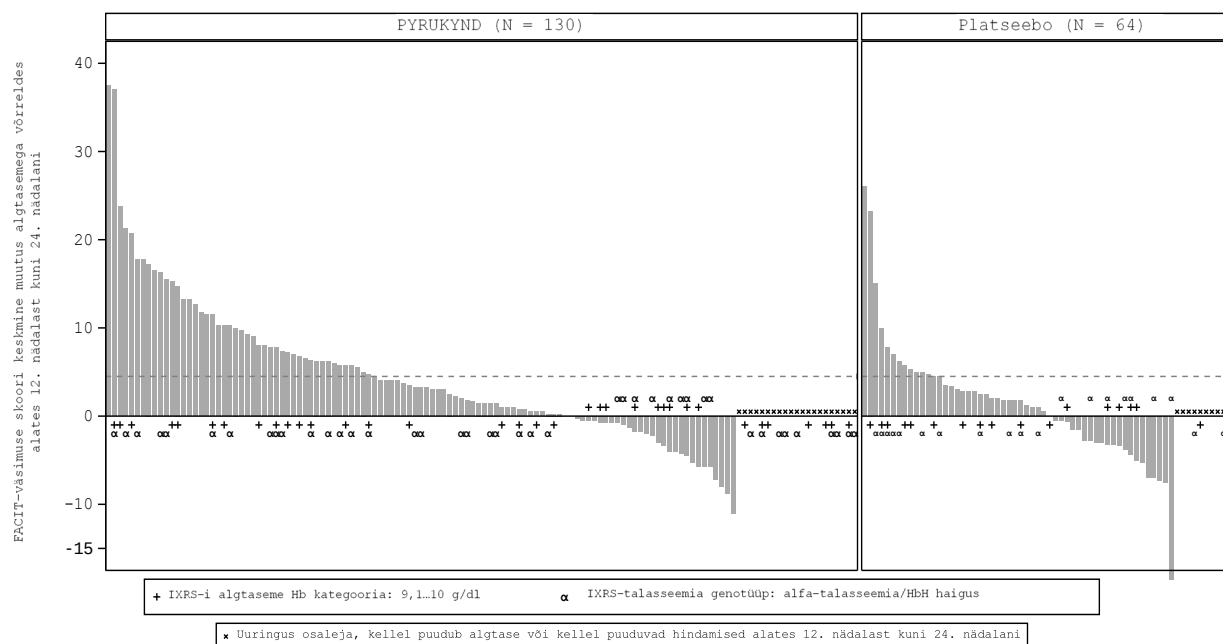
Pyrukyndi rühma 55 patsiendist, kellel oli Hb ravivastus, oli Hb kontsentratsiooni keskmine suurenemine 15,55 g/l (1,56 g/dl ehk 0,96 mmol/l) ja ravivastuse mediaanne kestus 24-nädalase topeltpimeda perioodi jooksul 19,6 nädalat (vahemikus 4,0 kuni 23,4+ nädalat). Avatud jätkuperioodis Pyrukyndiga ravi jätkumisel kokku kuni 126,1 nädala jooksul oli ravivastuse mediaanne kestus 32,9 nädalat (vahemikus 15,4 kuni 99,3+ nädalat).

Pyrukyndi rühma patsientidel oli 24. nädalaks platseeboga võrreldes suurem muutus ravieelsest 2 hemolüüsivahemikis (konjugeerimata bilirubiin [-10,62 µmol/l (95% usaldusvahemik: -13,74; -7,50)] ja laktaadi dehüdrogenaas [-24,28 U/l (95% usaldusvahemik: -45,40; -3,15)]) ning 1 erütropoeesi markeris (retikulotsüütide/erütrotsüütide suhe [-0,0135 (95% usaldusvahemik: -0,0217; -0,0053)]); haptoglobiini ega erüropoetiini osas Pyrukyndi rühmas platseeboga võrreldes paranemist ei täheldatud.

Ravi ajal Pyrukyndiga hinnati rauakontsentratsiooni maksas ainult avatud jätkuperioodi ajal. Avatud jätkuperioodil paranes Pyrukyndiga ravitud patsientide rauakontsentratsioon maksas 48. nädalaks, keskmine muutus ravieelsest oli $-0,84$ mg/g (95% usaldusvahemik: $-1,33$; $-0,36$).

Patsiendid olid ravieelselt väsinud, mida kajastas keskmine FACIT-väsimuse skoor, mis nii Pyrukyndi kui ka platseebo rühmas oli ligikaudu 36. Pyrukyndi rühma patsientide seas oli platseeborühmaga võrreldes suurem osakaal neid, kellel tekkis FACIT-väsimuse skooris oluline personaalne muutus, mis oli määratletud kui keskmise FACIT-väsimuse skoori $\geq 4,5$ -punktiline paranemine võrreldes ravieelsega 12. nädalast 24. nädalaks [14,2% (95% usaldusvahemik: 1,1; 27,2)] (joonis 3).

Joonis 3. FACIT-väsimuse skoori keskmine muutus võrreldes ravieelsega 12. nädalast 24. nädalaks – kõik randomiseeritud patsiendid (ENERGIZE)



Märkus. Punktiirjoon tähistab FACIT-väsimuse skoori märkimisväärtset personaalset muutust.

Algne 6-minuti kõnnitesti (6MWT) keskmine distants oli Pyrukyndi rühmas 422 meetrit ja platseebo rühmas 412 meetrit. Hinnatuna 6-minuti kõnnitesti distantsi muutuse järgi ravieelsest 24. nädalaks, oli Pyrukyndi rühma patsientidel platseeboga võrreldes parem kõndimisvõime. Vähimruutude keskmine (standardviga) muutus oli Pyrukyndi rühmas 30,48 meetrit (5,651) ja platseebo rühmas 7,11 meetrit (7,346). Vähimruutude keskmine (standardviga) erinevus oli 23,36 meetrit (8,337) (95% usaldusvahemik: 6,90; 39,83).

Transfusioonsõltuva talasseemiaga patsiendid (ENERGIZE-T)

Pyrukyndi efektiivsust uuriti rahvusvahelises randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (ENERGIZE-T) 258 täiskasvanud patsiendil, kellel oli transfusioonsõltuv alfa- või beetatalasseemia (määratletud kui patsiendid, kellele 24-nädalase perioodi jooksul enne randomiseerimist oli üle kantud 6...20 ühikut erütrotsüüte ja kellel ei olnud transfusioonideta periood olnud pikem kui 6 nädalat). Patsiendid kaasati, kui neil oli dokumenteeritud talasseemia diagnoos (beeta-talasseemia alfa-globiini geenimutatsioonidega või ilma, HbE/beeta-talasseemia või alfa-talasseemia/HbH-haigus). Patsiendid jäeti välja, kui neil oli aktiivne ja/või ravile allumatu südame- või kopsuhaigus. Randomiseerimine stratifitseeriti geograafilise piirkonna (Põhja-Ameerika ja Euroopa vs. Aasia ja Vaikse ookeani piirkond vs. ülejäänud maailm) ja talasseemia genotüübi (β^0/β^0 vs. mitte- β^0/β^0) järgi.

258-st transfusioonsõltuva alfa- või beetatalasseemiaga patsiendist randomiseeriti 171 patsienti saama 48-nädalase topeltpimedas perioodi jooksul kaks korda ööpäevas 100 mg Pyrukyndi. Pyrukyndiga ravi mediaanne kestus oli 48,1 nädalat (vahemikus 0,3 kuni 59,9 nädalat). Kokku sai Pyrukyndi > 48 nädalat 104 patsienti (60,5%). 258 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli 33,5 aastat

(vahemikus 18 kuni 67) ja 47,3% olid mehed; 62,0% olid pärit Põhja-Ameerikast ja Euroopast, 18,2% olid pärit Aasia ja Vaikse ookeani piirkonnast ning 19,8% olid ülejäänud maailmast; rass oli teada 95,7%-l patsientidest: 60,1% europiidest rassist, 30,2% asiaadid, 0,8% mustanahalised või afroameeriklased, 0,8% segarassist ja 3,9% teadmata.

Haiguse ravieelsed näitajad on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Transfusioonsõltuva talasseemiaga patsientide haiguse ravieelsed näitajad (ENERGIZE-T)

Haiguse ravieelsed näitajad ¹	Pyrukynd N = 171	Platseebo N = 87	Kokku N = 258
Hemoglobiin (g/l), n¹	171	87	258
Mediaan	89,60	89,20	89,35
(min, max)	(51,0; 118,4)	(51,2; 109,1)	(51,0; 118,4)
Talasseemia genotüüp, n (%)			
Beeta ⁰ /beeta ⁰	75 (43,9)	39 (44,8)	114 (44,2)
Mitte-beeta ⁰ /beeta ⁰	96 (56,1)	48 (55,2)	144 (55,8)
Alfa-talasseemia/HbH-haigus	9 (5,3)	3 (3,4)	12 (4,7)
Beeta-talasseemia	162 (94,7)	84 (96,6)	246 (95,3)
Vereülekannete koormus (ER-ühikud), n (%)²			
≤ 12	54 (31,6)	21 (24,1)	75 (29,1)
> 12	117 (68,4)	66 (75,9)	183 (70,9)
Raua kontsentratsioon maksas (mg/g), n	133	74	207
Mediaan	4,58	4,43	4,55
(min, max)	(0,37; 28,21)	(0,37; 20,47)	(0,37; 28,21)
Varasem splenektoomia, n (%)	92 (53,8)	49 (56,3)	141 (54,7)
Varasem koletsüstektoomia, n (%)	42 (24,6)	24 (27,6)	66 (25,6)
Varasem raua kelaatimine, n (%)	165 (96,5)	87 (100)	252 (97,7)

Hb: hemoglobiin, ER: erütrotsüüdid

¹ n on mittepuduvate andmetega patsientide arv.

² Vereülekande-eelne Hb läviväärtus on 24-nädala jooksul enne randomiseerimist tehtud kõigi vereülekannete eelsete Hb kontsentratsioonide keskmine. Transfusioonieelne Hb läviväärtus (g/dl): mediaan 8,94 (vahemikus 5,1 kuni 11,8). Transfusioonieelne Hb läviväärtus (mmol/l): mediaan 5,54 (vahemikus 3,2 kuni 7,3).

³ 24-nädalase perioodi jooksul enne randomiseerimist üle kantud ER-ühikute koguarv.

12 randomiseeritud, transfusioonsõltuva alfatalasseemiaga patsiendi mediaanne vanus oli 42,0 aastat (vahemikus 25 kuni 62) ja 41,7% olid mehed; rass oli teada 100% patsientidest: 58,3% asiaadid, 25,0% europiidest rassist ja 16,7% teadmata; 66,7% olid Põhja-Ameerikast ja Euroopast ning 33,3% Aasia ja Vaikse ookeani piirkonnast. Randomiseerimisele eelnenud 24-nädalasel perioodil sai 75,0% patsientidest ≤ 12 ühikut erütrotsüüte ja 25% sai > 12 ühikut erütrotsüüte. Ravieelne Hb transfusioonieelse läviväärtuse mediaan oli 79,90 g/l (vahemikus 58,7 kuni 91,9) ehk 7,99 g/dl (vahemikus 5,9 kuni 9,2) ehk 4,95 mmol/l (vahemikus 3,6 kuni 5,7) ja maksa rauakontsentratsiooni mediaan oli 6,3 mg/g (vahemikus 1,22 kuni 16,11). Patsientidest 25,0%-l oli anamneesis splenektoomia, 16,7%-l koletsüstektoomia ja 100%-l raua kelaatimine.

Efektiivsuse tulemused, sealhulgas esmased ja teised tulemusnäitajad, mis iseloomustavad Pyrukyndi toime kestvust võrreldes platseeboga vereülekannete koormusele, on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemused transfusioonsõltuva talasseemiaga patsientidel (ENERGIZE-T)

	Pyrukynd N = 171	Platseebo N = 87	Erinevus	
Esmane tulemusnäitaja	n (%)	n (%)	Kohandatud erinevus² (%) (95% CI)	p-väärtus¹
Vereülekandeid vähendav ravivastus (TRR): üle kantud erütrotsüütide ühikute $\geq 50\%$ vähenemine koos üle kantud erütrotsüütide ühikute vähenemisega ≥ 2 võrra 48. nädalaks ükskõik millisel järjestikusel 12-nädalasel ajavahemikul võrreldes ravieelsega	52 (30,4)	11 (12,6)	17,6 (8,0; 27,2)	0,0003
Teisesed tulemusnäitajad	n (%)	n (%)	Kohandatud erinevus² (%) (95% CI)	p-väärtus¹
Üle kantud erütrotsüütide ühikute $\geq 50\%$ vähenemine ükskõik millisel järjestikusel 24-nädalasel ajavahemikul võrreldes ravieelsega	23 (13,5)	2 (2,3)	11,1 (5,1; 17,0)	0,0003
Üle kantud erütrotsüütide ühikute $\geq 33\%$ vähenemine 13. nädalast 48. nädalaks võrreldes ravieelsega	25 (14,6)	1 (1,1)	13,4 (7,7; 19,1)	< 0,000 ¹
Üle kantud erütrotsüütide ühikute $\geq 50\%$ vähenemine 13. nädalast 48. nädalaks võrreldes ravieelsega	13 (7,6)	1 (1,1)	6,4 (1,9; 10,9)	0,0056

CI: usaldusvahemik, ER: erütrotsüüdid, TRR: vereülekandeid vähendav ravivastus (*transfusion reduction response*)

¹ Kõik p-väärtused on kahepoolsed ja kõik tulemused statistiliselt olulised.

² Erinevus on korrigeeritud randomiseerimise stratifitseerimistegurite suhtes, mis hõlmasid geograafilist piirkonda (Põhja-Ameerika ja Euroopa vs. Aasia ja Vaikse ookeani piirkond vs. ülejäänud maailm) ja talasseemia genotüüpi ($\beta\theta/\beta\theta$ vs. mitte- $\beta\theta/\beta\theta$). Kahepoolne p-väärtus põhineb Manteli-Haenszeli kihi kaalu meetodil, mille abil toimub korrigeerimine randomiseerimisel kasutatud stratifitseerimistegurite suhtes.

Topeltpimeda perioodi jooksul saavutasid Pyrukyndi rühmas 17 patsienti (9,9%) ja platseebo rühmas 1 patsient (1,1%) transfusioonidest sõltumatuse, mis oli määratletud kui vähemalt 8 järjestikuse nädala pikkune transfusioonideta periood 48. nädalani. Kolm Pyrukyndi rühma patsienti ei saanud 48-nädalase topeltpimeda perioodi jooksul ühtegi vereülekannet. Topeltpimeda perioodi lõpus olid 4 patsienti Pyrukyndi rühmas püsinud vereülekannetevabad > 40 nädalat, sealhulgas 1 patsient 59,9 nädalat. Avatud jätkuperioodis Pyrukyndiga ravi jätkumisel kokku kuni 99,3 nädala jooksul olid Pyrukyndi rühma 3 patsienti vereülekannetevabad vastavalt 64,3, 75,0 ja 77,1 nädalat.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Pyrukyndiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta transfusioonsõltumatu ja transfusioonsõltuva alfa- või beetatalassemia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Eakad

Pyrukyndi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks võimalikke erinevusi nende ravivastuses võrreldes nooremate patsientidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mitapivaadi farmakokineetikat on iseloomustatud tervetel täiskasvanutel ja talassemiaga patsientidel. Mitapivaat imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ja jaotub ulatuslikult ning sellel on vähene kliirens.

Pärast korduvat manustamist ilmnes mitapivaadi autoindutseerimine.

Mitapivaadi farmakokineetika varieerus täiskasvanud uuringus osalejatel vähe kuni mõõdukalt.

Imendumine

Mitapivaat imendus pärast ühekordseid ja korduvaid annuseid tervetel uuringus osalejatel ja talassemiaga patsientidel kergesti. Kogu uuritud annusevahemikus (5 mg kuni 700 mg kaks korda ööpäevas) oli pärast annuse manustamist tasakaaluseisundis mediaanne T_{max} 0,5 tundi kuni 1 tund.

The absolute bioavailability after a single dose was approximately 73%.

Toidu mõju

Pärast ühekordse annuse manustamist tervetele uuringus osalejatele koos suure rasvasisaldusega toidukorraga (kogukalorsus ligikaudu 900 kuni 1000 kcal, sellest 500 kuni 600 kcal rasvadest, 250 kcal süsivesikutest ja 150 kcal valkudest) AUC_{inf} ei muutunud, kuid mitapivaadi C_{max} vähenes 42%. Mitapivaadi manustamine koos suure rasvasisaldusega toidukorraga ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral mitapivaadi farmakokineetikat.

Jaotumine

Mitapivaat seondub ulatuslikult (97,7%) plasmavalkudega ja jaotub vähe vere punalibledes. Keskmine jaotumisruumala (V_z) oli 135 l.

Biotransformatsioon

In vitro uuringute kohaselt metaboliseerub mitapivaat põhiliselt CYP3A4 abil. Pärast 120 mg radiomärgistatud mitapivaadi ühekordse suukaudse annuse manustamist tervetele uuringus osalejatele oli peamine vereringes sisalduv komponent mitapivaat muutumatul kujul.

Ravimite koostoimete uuringud in vitro

Metaboolsed teed

Mitapivaat indutseerib CYP3A4 ja võib indutseerida ka CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT1A1. Mitapivaat võib inhibeerida CYP3A4.

Ravimi transportersüsteemid

Mitapivaat on P-gp substraat ning võib indutseerida ja inhibeerida P-gp-d.

Eritumine

Mitapivaadi keskmine $t_{1/2}$ pärast ühekordse suukaudse annuse (5 kuni 2500 mg) manustamist tühja kõhuga tervetele uuringus osalejatele on 16,2 kuni 79,3 tundi.

Pärast radiomärgistusega mitapivaadi ühekordset suukaudset manustamist tervetele uuringus osalejatele väljus kokku 89,1% manustatud radiomärgistatud annusest, sealhulgas 49,6% uriiniga (2,6% muutumatul kujul) ja 39,6% väljaheitega (vähem kui 1% muutumatul kujul).

Eirirühmad

Vanusel, sool, rassil ega kehakaalul kliiniliselt olulist mõju mitapivaadi farmakokineetikale ei täheldatud.

Eakad

Kliinilistes uuringutes *ENERGIZE* ja *ENERGIZE-T* said mitapivaati 7 patsienti, kes olid 65-aastased või vanemad. Neil patsientidel ei täheldatud farmakokineetikas erinevusi võrreldes farmakokineetikaga noorematel patsientidel.

Maksakahjustus

Mitapivaadi farmakokineetikat hinnati mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) täiskasvanud uuringus osalejatel. Pärast 50 mg mitapivaadi ühekordset suukaudset manustamist oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel mitapivaadi kontsentratsioon (AUC_{∞}) 36% suurem võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Seda kontsentratsioonide erinevust ei loeta kliiniliselt oluliseks. C_{max} -i väärtuste geomeetrilised keskmised olid neil rühmadel sarnased. Seondumises plasmavalkudega ega eritumise poolväärtusajas mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel võrreldes tervete osalejate kontrollrühmaga suuremaid erinevusi ei olnud. Mitapivaadi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) isikutel ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju mitapivaadi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüside osana. Kerge neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] $\geq 60 \dots < 90$ ml/min/1,73 m²) oli 12 patsiendil ja mõõdukas neerukahjustus (eGFR $\geq 30 \dots < 60$ ml/min/1,73 m²) 5 patsiendil. Normaalse neerufunktsiooni ja kerge neerukahjustusega patsientidel oli tasakaaluseisundi AUC sarnane. Väikesel arvul mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli tasakaaluseisundi AUC geomeetriline keskmine suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatud tasakaaluseisundi AUC väärtuste vahemikus (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Lapsed

Mitapivaadi farmakokineetikat lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Transgeensetel rasH2-hiirtel ei olnud mitapivaat kartsinogeenne, kui seda manustati vähemalt 26 nädala jooksul kaks korda ööpäevas kuni suurima ööpäevase koguannuseni 500 mg/kg ööpäevas isashiirtele (4,8-kordne inimesel saavutatav kontsentratsioon) ja 250 mg/kg ööpäevas emashiirtele (1,9-kordne inimesel saavutatav kontsentratsioon).

Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus rottidel täheldati maksas, kilpnäärmes, munasarjades ja kõhunäärmes proliferatiivseid ja neoplastilisi koldeid. Maksa ja kilpnäärmega seotud leiud omistati CYP-ensüümi induktsioonile ja neid peeti närilistele spetsiifilisteks. Munasarjades täheldati granuloos- ja/või luteaal- ja granuloosrakkude hüperplaasia suurenenud esinemissagedust ja/või raskusastet, kui mitapivaadi AUC_{0-12h} oli 86 korda suurem kui inimesel maksimaalse soovitatava annusega 100 mg kaks korda ööpäevas täheldatud väärtus. Isasloomadel suurenes kõikides annuserühmades (30, 100 ja 300 mg/kg ööpäevas) eksokriinse pankrease atsinaarse healoomulise hüperplaasia ja adenoomi

esinemissagedus ja/või raskus: kõrvaltoimeta taset kindlaks ei määratud. Pankreasega seotud leidude esinemissagedus oli väljaspool varem testimisel täheldatud vahemikku ainult annusega 300 mg/kg ööpäevas (35-kordne AUC_{0-12h} maksimaalse inimesel soovitatava annusega). Pankreasega seotud leidude tähtsus inimeste puhul ei ole teada.

Mitapivaat ei olnud mutageenne *in vitro* bakterite pöördmutatsiooni testis (Amesi test). Mitapivaat ei olnud klastogeenne *in vitro* inimese lümfotsüütide mikrotuumade testis ega *in vivo* roti luuüdi mikrotuumade testis.

Embrüo-loote arengu uuringutes täheldati lootel kõrvaltoimeid AUC_{0-12} väärtustega, mis ületasid 48-kordselt (rottidel) ja 2,4-kordselt (küülikutel) inimesel saavutatavat AUC_{0-12h} väärtust maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

Rottide embrüo-loote toksilisuse uuringus seostati mitapivaadi suukaudset manustamist kõrvaltoimetega lootel, sealhulgas elujõuliste loodete keskmise arvu ja osakaalu vähenemisega pesakonnas, loote keskmise kaalu vähenemisega ning testitava ravimiga seotud väliste, pehme koe ja luustiku vääraarengutega. Emasloomal ja lootel oli täheldatud kõrvaltoimeteta tase annusel 50 mg/kg ööpäevas (10-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Küülikute embrüo-loote toksilisuse uuringus vähenesid mitapivaadi suukaudse manustamise tagajärjel loodete keskmised kaalud. Toimeid loote morfoloogiale ei täheldatud. Emasloomal ja lootel oli täheldatud kõrvaltoimeteta tase annusel 60 mg/kg ööpäevas (1,1-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Rottidel kutsus mitapivaat esile perinataalset suremust seoses ravimi poolt põhjustatud düstokia / poegimise pikenemisega nii pre- ja postnataalse arengu kui ka noorloomade toksilisuse uuringus annustel ≥ 50 mg/kg ööpäevas (≥ 15 -kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega).

Fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus mitapivaadi suukaudsel manustamisel kaks korda ööpäevas isastele rottidele annustel kuni 300 mg/kg ööpäevas ja emastele rottidele kuni 200 mg/kg ööpäevas enne paaritumist ja paaritumise ajal ning emastel organogeneesi ajal manustamist jätkates kõrvaltoimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Täheldati isas- ja emasloomade reproduktiivorganitega seotud pöörduvaid leide, mis loeti olevat seotud aromataasi inhibeerimisega. Isasloomadel täheldati AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid ≥ 18 korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annusega, pöörduvaid mikroskoopilisi leide (seemnetorukeste degeneratsioon, spermatiidide peetus, atüüpilised jääkkehad munandites ja rakujääkide suurenenud esinemissagedus munandimanustes), mis korreleeruvad sperma hindamisel saadud ebanormaalsete leidudega (sperma liikuvuse ja tiheduse vähenemine, ebanormaalsete spermatoosoidide arvu suurenemine). Emasloomadel täheldati innaetappide arvu vähenemist enne paaritumist AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid 37 korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annuse korral ning see muutus kadus annustamise lõpetamisel.

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide isas- ja emasloomadel täheldati muutusi reproduktiivlundites, mille põhjuseks loeti aromataasi inhibeerimist. Isasloomadel täheldati AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid $\geq 3,5$ korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annusega, lisasugunäärmete kaalu vähenemist ja munandite kaalu suurenemist ning mikroskoopilisi leide munandites ja lisasugunäärmetes. Emasloomadel täheldati AUC_{0-12h} väärtuste korral, mis ületasid 2,3 korda kontsentratsiooni inimesel maksimaalse soovitatava annusega, munasarjade kaalu suurenemist ja emaka kaalu vähenemist ning mikroskoopilisi leide munasarjades ja tupes. Kõik leiud olid pöörduvad.

Noorloomade toksikoloogia uuringus, mida alustati 7 päeva vanustel rottidel, keda raviti seejärel kuni suguküpsuse saavutamiseni, loeti enamik raviga seotud leidudest olevat seotud aromataasi inhibeerimisega. Isasloomadel täheldati mikroskoopilisi leide munandites alates väikesest annusetasemest 30 mg/kg ööpäevas (1,1-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega) ja suguküpsuse hilinemist, ebanormaalset leide sperma hindamisel ning muutusi paaritumises ja fertiilsuses annusega ≥ 150 mg/kg ööpäevas (≥ 17 -kordne inimesel saavutatav

AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega). Emasloomadel täheldati muutusi innatsükli suure annuse tasemel 200 mg/kg ööpäevas (45-kordne inimesel saavutatav AUC_{0-12h} maksimaalse inimesele soovitatava annusega). Kõik hinnatavad reproduktiivsed muutused olid pöörduvad või osaliselt pöörduvad. Isas- ja emasloomadel täheldati vastavalt raviga seotud kehamassi vähenemist ja suurenemist inimesel saavutatavast ≥ 15 korda suurema AUC_{0-12h} korral maksimaalse inimesele soovitatava annusega ja emasloomadel see ei pöördunud. Muutusi luudes, sealhulgas luutiheduse ja -massi vähenemist, täheldati isas- ja emasloomadel vastavalt $\geq 1,1$ - ja ≥ 15 -kordse inimesel saavutatava kontsentratsiooni korral. Emasloomadel olid need muutused täielikult pöörduvad; isasloomadel olid need 1,1-kordse inimesel saavutatava kontsentratsiooni korral täielikult pöörduvad ja ning suuremate kontsentratsioonitasemete korral osaliselt pöörduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
mannitool (E421)
naatriumstearüülfumaraat

Õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
laktoosmonohüdraat
triatsetiin
indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)
makrogool (polüetüleenglükool) (E1521)

Trükitint

šellak (E904)
FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF alumiiniumlakk (E133)
titaandioksiid (E171)
ammooniumhüdroksiid (E527)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Võib säilitada toatemperatuuril (alla 25 °C) ühe kuni 3-kuulise perioodi jooksul, pärast seda tuleb ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pyrukyn di õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/PCTFE/alumiiniumist voldik-blisterpakendites, mis on karbis.

Karbis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 voldik-blisterpakendis, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (pakend 56 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pyrukynd 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (pakend 56 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

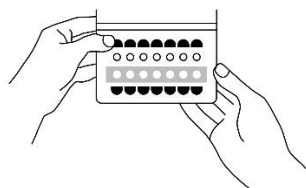
Õhukese polümeerikattega tablett
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

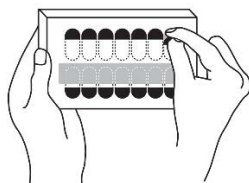
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi

SURUGE
TÕMMAKE



P
E
T
K
N
R
L

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pyrukynd 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (annuse vähendamise pakend 7 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pyrukynd 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (annuse vähendamise pakend 7 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja annuse vähendamise pakend 7 × 20 mg ja 7 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

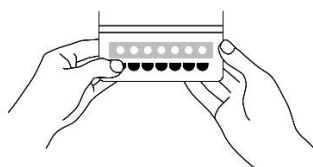
Õhukese polümeerikattega tablett
7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

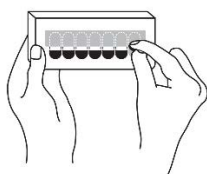
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi
Üks tablett ööpäevas

SURUGE
TÕMMAKE

1. nädal/ 2. nädal

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

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/001 7 õhukese polümeerikattega tabletti (7 x 5 mg õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/22/1662/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti (7 x 5 mg + 7 x 20 mg õhukese
polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pyrukynd 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID (5 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (pakend 56 × 20 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pyrukynd 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (pakend 56 × 20 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

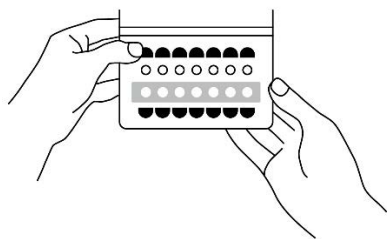
Õhukese polümeerikattega tablett
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

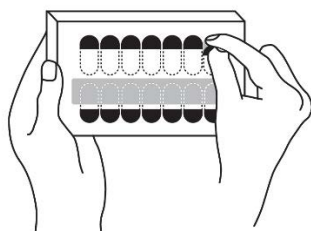
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi

SURUGE
TÕMMAKE



P
E
T
K
N
R
L

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Pyrukynd 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (annuse vähendamise pakend 7 × 20 mg ja 7 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Üks pakend 14 õhukese polümeerikattega tabletiga sisaldab:
7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 20 mg
7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 5 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (annuse vähendamise pakend 7 × 20 mg ja 7 × 5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja annuse vähendamise pakend 7 × 50 mg ja 7 × 20 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

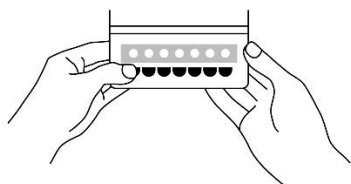
Õhukese polümeerikattega tablett
7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

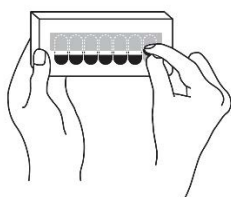
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi

Üks tablett ööpäevas

SURUGE
TÕMMAKE

1. nädal/2. nädal

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

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti (7 x 5 mg + 7 x 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/22/1662/005 14 õhukese polümeerikattega tabletti (7 x 20 mg + 7 x 50 mg õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pyrukynd 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID (20 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (pakend 56 × 50 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pyrukynd 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (pakend 56 × 50 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

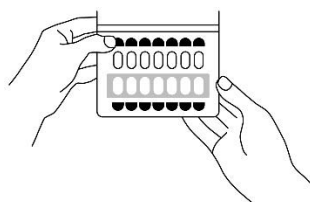
Õhukese polümeerikattega tablett
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

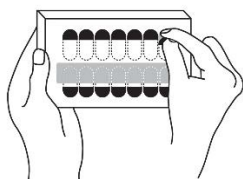
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi

SURUGE
TÕMMAKE



P
E
T
K
N
R
L

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Pyrukynd 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (annuse vähendamise pakend 7 × 50 mg ja 7 × 20 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg mitapivaati (sulfaadina).
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Üks pakend 14 õhukese polümeerikattega tabletiga sisaldab:
7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 50 mg
7 õhukese polümeerikattega tabletti Pyrukynd 20 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (annuse vähendamise pakend 7×50 mg ja 7×20 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

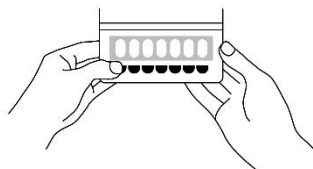
Õhukese polümeerikattega tablett
7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

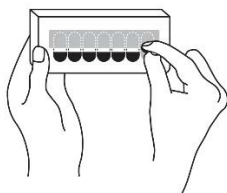
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi
Üks tablett ööpäevas

SURUGE
TÕMMAKE

1. nädal

1. päev
2. päev
3. päev
4. päev
5. päev
6. päev
7. päev

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Pyrukynd 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID (50 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (pakend 56 × 100 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pyrukynd 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Võib säilitada toatemperatuuril (alla 25 °C) ühe kuni 3-kuulise perioodi jooksul, pärast seda tuleb ära visata.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pyrukynd 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIK-BLISTERPAKEND (pakend 56 × 100 mg õhukese polümeerikattega tabletiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg mitapivaati (sulfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

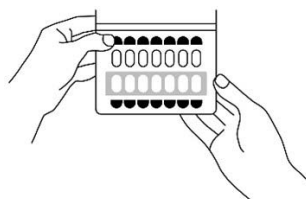
Õhukese polümeerikattega tablett
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

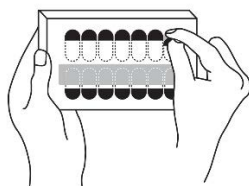
Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

AVAMISJUHISED

1. SURUGE pöidlaga



2. Pöörake pakend alaspidi, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud lapats ära



3. Suruge tablett läbi fooliumi

SURUGE
TÕMMAKE



P
E
T
K
N
R
L

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Võib säilitada toatemperatuuril (alla 25 °C) ühe kuni 3-kuulise perioodi jooksul, pärast seda tuleb ära visata.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1662/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Pyrukynd 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID (100 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyrukynd 100 mg
mitapivat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mitapivaat

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pyrukynd ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pyrukyndi võtmist
3. Kuidas Pyrukyndi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pyrukyndi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pyrukynd ja milleks seda kasutatakse

Pyrukynd sisaldab toimeainena mitapivaati.

Pyrukyndi kasutatakse päriliku haiguse püruvaatkinaasi puudulikkusega täiskasvanute raviks. Püruvaatkinaasi puudulikkusega patsientidel on tekkinud nende punaliblede ensüümis püruvaatkinaasis muutused, mille tõttu see ei funktsioneerigi õigesti. Seetõttu lagunevad vere punalibled liiga kiiresti; seda protsessi nimetatakse hemolüütiliseks aneemiaks.

Pyrukynd aitab ensüüm püruvaatkinaasil paremini toimida. See suurendab teie vere punaliblede töövõimet ja takistab nende liiga kiiret lagunemist.

Vajaduse korral võite oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt küsida Pyrukyndi toime kohta või miks seda ravimit on teile määratud.

2. Mida on vaja teada enne Pyrukyndi võtmist

Pyrukyndi ei tohi võtta

- kui olete mitapivaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pyrukyndi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Tähtis on, et te ei lõpetaks selle ravimi võtmist järsult, sest see võib teie aneemiat süvendada, põhjustades vere punaliblede äkilist lagunemist (ägedat hemolüüsi).

- Kui soovite lõpetada Pyrukyndi kasutamise, pidage enne nõu oma arstiga.
- Arst ütleb teile, kuidas selle ravimi võtmist lõpetada – tavaliselt annuse järkjärgulise vähendamise teel. Sellega väldite vere punaliblede äkilisest lagunemisest põhjustatud kõrvaltoimeid.

Lisateavet nende kõrvaltoimete kohta vt allpool lõik 4.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas mitapivaat on neile ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Pyrukynd

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Eelkõige:

Õelge oma arstile või apteekrile, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest, sest need võivad suurendada Pyrukyndi kõrvaltoimete (näiteks unetuse) tekkimise riski või takistada Pyrukyndi õiget toimet:

- teatavad seeninfektsioonide ravimid – nagu itrakonasool;
- teatavad tuberkuloosiravimid – nagu rifampitsiin;
- teatavad maohaavade, kõrvetiste või reflukshaiguse ravimid – nagu famotidiin.

Õelge oma arstile või apteekrile, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest, sest Pyrukynd võib takistada nende ravimite õiget toimet:

- teatavad sedatiivsed ravimid – nagu midasolaam;
- teatavad hormoone sisaldavad rasestumisvastased ravimid – nagu etünnüülöstradiool;
- teatavad vähi keemiaravi ravimid – nagu irinotekaan, tsüklofosfamiid, paklitakseel;
- teatavad ravimid, mis aitavad suitsetamisest loobuda – nagu bupropioon;
- teatavad maohaavade, kõrvetiste või reflukshaiguse ravimid – nagu omeprasool;
- teatavad 2. tüüpi diabeedi ravimid – nagu repagliniid;
- teatavad verd vedeldavad ravimid – nagu varfariin, dabigatraaneteksilaat;
- teatavad südamehäirete ravimid – nagu digoksiin;
- teatavad epilepsiaravimid – nagu karbamasepiin, fenütoiin, valproehape;
- teatavad tugevad valuvaigistid – alfentaniil;
- teatavad ravimid elundisiirdamise järgse elundi äratõuke vältimiseks – nagu tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus;
- teatavad südame rütmihäirete ravimid – nagu kinidiin;
- teatavad migreeniravimid – nagu ergotamiin;
- teatavad kroonilise valu ravimid – nagu fentanüül;
- teatavad ravimid tahtmatute liigutuste või helide vältimiseks – nagu pimosiid;
- teatavad podagra ägenemise raviks või ennetamiseks kasutatavad ravimid – nagu kolhitsiin.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Pyrukyndiga peate rasestumisest hoiduma.

- Põhjuseks on, et see võib kahjustada teie sündimata last.
- Õelge kohe arstile, kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal.

Imetamine

Kui soovite imetada last, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima või kuidas see võib imikut mõjutada.

Fertiilsus

Pyrukyndi võtmise ajal võib ravim mõjutada naiste rasestumis- ja meeste eostamisvõimet. Kui soovite rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased vahendid naistel

Kui võite rasestuda, peate kasutama Pyrukyndi võtmise ajal usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid. Peate seda tegema vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist.

Pyrukyndi võtmise ajal ei pruugi teatavad hormoonid sisaldavad rasestumisvastased vahendid (näiteks tabletid) eelduste kohaselt toimida, mis tähendab, et teil võib olla oht rasestuda. Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega rasestumisvastaste vahendite üle, mis võivad teile sobida selle ravimi kasutamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal Pyrukyndiga võivad teil tekkida unehäired (unetus). Sel juhul olge auto juhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik.

Pyrukynd sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Pyrukyndi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Pyrukyndi soovitatav algannus on üks 5 mg tablett kaks korda ööpäevas. Teie arst võib teie annust järk-järgult suurendada teie vereanalüüside (hemoglobiinisalduste) ja teie haiguse ravile allumise põhjal iga mõne nädala järel kuni maksimaalselt ühe 50 mg tabletti kaks korda ööpäevas.

Jätkake ravimi kasutamist, kuni teie arst annab juhise selle kasutamise lõpetada.

Kuidas ravimit võtta

Pyrukyndi võetakse suu kaudu.

- Tablett tuleb tervelt alla neelata.
- Seda võib võtta koos toiduga või ilma.
- Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.

Eakad

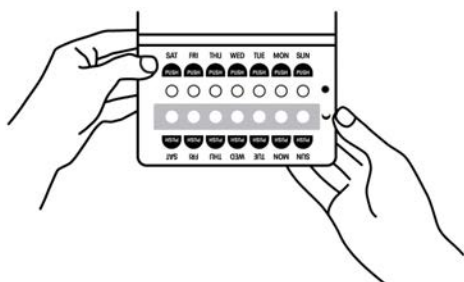
Pyrukyndi on kasutatud vähestel 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Ei ole tõendeid selle kohta, et eakad patsiendid vajavad teistsuguseid annuseid kui nooremad täiskasvanud.

Juhised blistrite avamiseks

Järgmistel pildidel on näidatud, kuidas tablett blistrist välja võtta.

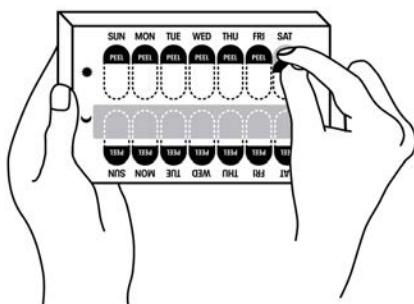
Leidke nädalapäeva ja, kui see on kohaldatav, päevaaja järgi (hommikune või õhtune annus, mida näitavad blistril päikese ja kuu sümbolid) õige blistritasku. Õigel kleebisel:

1. SURUGE kleebist pöidlaga.



Ülal joonisel on näidatud voldik-blisterpakendi sisekülg.

2. Pöörake pakend ümber, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud kleebis ära.



Ülal joonisel on näidatud voldik-blisterpakendi tagakülg.

3. Suruge tablett läbi fooliumi.

Kui te võtate Pyrukyndi rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Pyrukyndi, kui ette nähtud, öelge seda kohe oma arstile või pöörduge kohalikku erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa, et arstile näidata, mida olete võtnud.

Kui te unustate Pyrukyndi võtta

- Kui olete annuse võtmisega kuni 4 tundi hilinenud, võtke see niipea kui võimalik.

- Kui olete annuse võtmisega rohkem kui 4 tundi hilinenud, ärge selle asendamiseks annust võtke. Võtke oma järgmine ettenähtud annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Pyrukyndi võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist järsult.

- Kui soovite lõpetada Pyrukyndi kasutamise, pidage enne nõu oma arstiga.
- Arst ütleb teile, kuidas selle ravimi võtmist lõpetada – tavaliselt annuse järkjärgulise vähendamise teel.

Sellega väldite vere punaliblede äkilisest lagunemisest põhjustatud kõrvaltoimeid.

Lisateavet nende kõrvaltoimete kohta vt allpool lõik 4.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- unehäired (unetus)
- hormoon östrooni sisalduse vähenemine – meeste vereanalüüsides
- iiveldus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kuumahoog
- hormoon testosterooni sisalduse suurenemine – meeste vereanalüüsides
- hormoon östradiooli sisalduse vähenemine – meeste vereanalüüsides

Kõrvaltoimed, mis võivad tekkida Pyrukyndi võtmise järsul lõpetamisel

Kui lõpetate Pyrukyndi võtmise järsult, võivad tekkida järgmised sümptomid:

- suur väsimustunne
- naha ja silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi)
- seljavalu
- tume uriin

Kui teil tekib pärast selle ravimi kasutamise lõpetamist ükskõik milline neist sümptomitest, pidage kohe nõu oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pyrukyndi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, voldik-blisterpakendil ja blisteril pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pyrukynd sisaldab

Toimeaine on mitapivaat.

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg mitapivaati (sulfaadina).

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg mitapivaati (sulfaadina).

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg mitapivaati (sulfaadina).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Teised koostisosad on:

- *Tableti sisu*: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, mannitool (E421) ja naatriumstearüülfumaraat.
 - *Õhuke polümeerikate*: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, triatsetiin, indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132).
 - *Trükitint*: šellak (E904), must raudoksiid (E172) ja ammooniumhüdrosiid (E527).
- Vt lõik 2 „Pyrukynd sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Pyrukynd välja näeb ja pakendi sisu

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümarad, sinised ligikaudu 5 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud musta tindiga „M5“ ja teine külg on tühi.

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümarad, sinised ligikaudu 8 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud musta tindiga „M20“ ja teine külg on tühi.

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on piklikud, sinised ligikaudu 16 mm x 6,8 mm suurused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud musta tindiga „M50“ ja teine külg on tühi.

Ravi alustamise ja jätkamise pakendid

Pyrukynd 5 mg, 20 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 4 voldik-blisterpakendis, millest igas on 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks karp sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ravi vähendamise või lõpetamise pakendid

Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval ka 7 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates voldik-blisterpakendites.

Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid + Pyrukynd 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 14 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates voldik-blisterpakendites (7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg + 7 õhukese polümeerikattega tabletti 5 mg).

Pyrukynd 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid + Pyrukynd 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 14 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavates voldik-blisterpakendites (7 õhukese polümeerikattega tabletti 50 mg + 7 õhukese polümeerikattega tabletti 20 mg).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pyrukynd 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid mitapivaat

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pyrukynd ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pyrukyndi võtmist
3. Kuidas Pyrukyndi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pyrukyndi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pyrukynd ja milleks seda kasutatakse

Pyrukynd sisaldab toimeainena mitapivaati.

Pyrukyndi kasutatakse aneemia raviks täiskasvanutel, kellel on pärilik haigus talasseemia, olenemata nende genotüübist ja vereülekannete vajadusest. Talasseemiaga patsientide vere punalibled lagunevad liiga kiiresti; seda protsessi nimetatakse hemolüütiliseks aneemiaks.

Pyrukynd aitab punalibledes leiduval ensüümil, mida nimetatakse püruvaatkinaasiks, paremini toimida. See parandab punaliblede talitlust ja takistab nende liiga kiiret lagunemist.

Vajaduse korral võite oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt küsida Pyrukyndi toime kohta või miks seda ravimit on teile määratud.

Kui te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini, peate võtma ühendust arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Pyrukyndi võtmist

Pyrukyndi ei tohi võtta

- kui olete mitapivaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pyrukyndi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pyrukyndiga ravimise esimese 6 kuu jooksul on tekkinud maksakahjustusi. Enne Pyrukyndi võtmise alustamist ja Pyrukyndiga ravimise esimese 6 kuu jooksul üks kord kuus teeb arst teie maksatalitluse kontrollimiseks vereanalüüse. Kui analüüsides täheldatakse maksanäitajate suurenemist, võib arst teie ravi Pyrukyndiga ajutiselt või alaliselt lõpetada. Öelge kohe oma arstile, kui teil tekivad nähud või sümptomid, mis võivad viidata maksaprobleemidele, sealhulgas:

- naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi);
- tumedat värvi uriin;
- valu paremal ülakõhus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- söögiisu kadumine.

Lisateavet nende kõrvaltoimete kohta vt allpool lõik 4.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas mitapivaat on neile ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Pyrukynd

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Eelkõige:

Öelge oma arstile või apteekrile, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest, sest need võivad suurendada Pyrukyndi kõrvaltoimete (näiteks unetuse) tekkimise riski või takistada Pyrukyndi õiget toimet:

- teatavad seeninfektsioonide ravimid – nagu itrakonasool;
- teatavad tuberkuloosiravimid – nagu rifampitsiin.

Öelge oma arstile või apteekrile, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest, sest Pyrukynd võib takistada nende ravimite õiget toimet:

- teatavad sedatiivsed ravimid – nagu midasolaam;
- teatavad hormoone sisaldavad rasestumisvastased ravimid – nagu etünnüülöstradiool;
- teatavad vähi keemiaravi ravimid – nagu irinotekaan, tsüklofosfamiid, paklitakseel;
- teatavad ravimid, mis aitavad suitsetamisest loobuda – nagu bupropioon;
- teatavad 2. tüüpi diabeedi ravimid – nagu repagliniid;
- teatavad verd vedeldavad ravimid – nagu varfariin, dabigatraaneteksilaat;
- teatavad südamehäirete ravimid – nagu digoksiin;
- teatavad epilepsiaravimid – nagu karbamasepiin, fenütoiin, valproehape;
- teatavad tugevad valuvaigistid – alfentaniil;
- teatavad ravimid elundisiirdamise järgse elundi äratõuke vältimiseks – nagu tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus;
- teatavad südame rütmihäirete ravimid – nagu kinidiin;
- teatavad migreeniravimid – nagu ergotamiin;
- teatavad kroonilise valu ravimid – nagu fentanüül;
- teatavad ravimid tahtmatute liigutuste või helide vältimiseks – nagu pimosiid;
- teatavad podagra ägenemise raviks või ennetamiseks kasutatavad ravimid – nagu kolhitsiin.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Pyrukyndiga peate rasestumisest hoiduma.

- Põhjuseks on, et see võib kahjustada teie sündimata last.
- Õelge kohe arstile, kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal.

Imetamine

Kui soovite imetada last, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Põhjuseks on, et ei ole teada, kas see ravim imendub rinnapiima või kuidas see võib imikut mõjutada.

Fertiilsus

Pyrukyndi võtmise ajal võib ravim mõjutada naiste rasestumis- ja meeste eostamisvõimet. Kui soovite rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased vahendid naistel

Kui võite rasestuda, peate kasutama Pyrukyndi võtmise ajal usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid. Peate seda tegema vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist. Pyrukyndi võtmise ajal ei pruugi teatavad hormoone sisaldavad rasestumisvastased vahendid (näiteks tabletid) eelduste kohaselt toimida, mis tähendab, et teil võib olla oht rasestuda. Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega rasestumisvastaste vahendite üle, mis võivad teile sobida selle ravimi kasutamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal Pyrukyndiga võivad teil tekkida unehäired (unetus). Sel juhul olge auto juhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik.

Pyrukynd sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Pyrukyndi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pyrukyndi soovitatav annus on üks 100 mg tablett kaks korda ööpäevas.

Pyrukyndi võetakse suu kaudu.

- Tablett tuleb tervelt alla neelata.
- Seda võib võtta koos toiduga või ilma.
- Tablette ei tohi osadeks jagada, purustada, katki närida ega lahustada.

Eakad

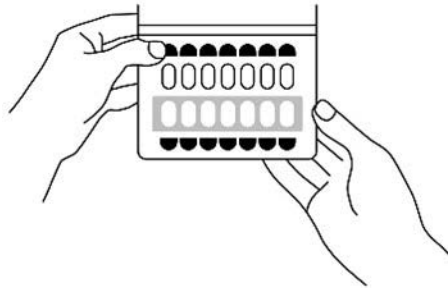
Pyrukyndi on kasutatud vähestel 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Ei ole tõendeid selle kohta, et eakad patsiendid vajavad teistsuguseid annuseid kui nooremad täiskasvanud.

Juhised blistrite avamiseks

Järgmistel piltidel on näidatud, kuidas tablett blistrist välja võtta.

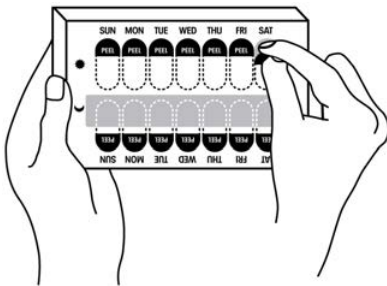
Leidke nädalapäeva ja, kui see on kohaldatav, päevaaja järgi (hommikune või õhtune annus, mida näitavad blisteril päikese ja kuu sümbolid) õige blisteritasku. Õigel kleebisel:

1. SURUGE kleebist pöidlaga.



Ülal joonisel on näidatud voldik-blisterpakendi sisekülg.

2. Pöörake pakend ümber, TÕMMAKE tagaküljel kerkinud kleebis ära.



Ülal joonisel on näidatud voldik-blisterpakendi tagakülg.

3. Suruge tablett läbi fooliumi.

Kui te võtate Pyrukyndi rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Pyrukyndi, kui ette nähtud, öelge seda kohe oma arstile või pöörduge kohalikku erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimi pakend kaasa, et arstile näidata, mida olete võtnud.

Kui te unustate Pyrukyndi võtta

- Kui olete annuse võtmisega kuni 4 tundi hilinenud, võtke see niipea kui võimalik.
- Kui olete annuse võtmisega rohkem kui 4 tundi hilinenud, ärge selle asendamiseks annust võtke. Võtke oma järgmine ettenähtud annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Pyrukyndi võtmise

Kui soovite Pyrukyndi võtmise lõpetada, pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- unehäired (unetus)
- peavalu
- hormoonide östrooni ja östradiooli sisalduse vähenemine – meeste vereanalüüsides
- hormoon testosterooni sisalduse suurenemine – meeste vereanalüüsides

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- pearinglus
- kiired või klopsivad südamelöögid (südamepekslemine)
- naha sügelemine (sügelus)
- lööve
- liigesevalu
- käte või jalgade valu

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine;
- valk uriinis.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Patsientidel on Pyrukyndi võtmise esimese 6 kuu jooksul tekkinud maksakahjustus. Õelge kohe oma arstile, kui teil tekivad nähud või sümptomid, mis võivad viidata maksaprobleemidele, sealhulgas:

- naha või silmavalgete kollasus (kollatõbi);
- tumedat värvi uriin;
- valu paremal ülakõhus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- söögiisu kadumine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pyrukyndi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, voldik-blisterpakendil ja blistril pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Kui Pyrukynd on külmkapist välja võetud, hoidke seda toatemperatuuril (alla 25 °C), märkige üles külmkapist väljavõtmise kuupäev ja visake ravim ära 3 kuud pärast märgitud kuupäeva.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pyrukynd sisaldab

- Toimeaine on mitapivaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg mitapivaati (sulfaadina).
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, mannitool (E421) ja naatriumstearüülfumaraat.
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, triatsetiin, indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132) ja makrogool (polüetüleenglükool) (E1521).
Trükitint: šellak (E904), FD&C Blue #1 / Brilliant Blue FCF alumiiniumlakk (E133), titaandioksiid (E171) ja ammooniumhüdroksiid (E527).

Vt lõik 2 „Pyrukynd sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Pyrukynd välja näeb ja pakendi sisu

Pyrukynd 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on piklikud sinised ligikaudu 16 mm × 6,8 mm suurused õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemale küljele on sinise tindiga trükitud „M100“.

Pyrukynd 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 4 blistertaskus, igas 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Karbis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE ANDMETE AINUÕIGUSE PERIOODI TAOTLUSE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune andmete ainuõiguse periood**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.