

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés
Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés
Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 0,3 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 1,4 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 3,4 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur bleue mesurant environ 5 mm de diamètre, portant la mention « M5 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur bleue mesurant environ 8 mm de diamètre, portant la mention « M20 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs de couleur bleue mesurant environ 16 mm x 6,8 mm, portant la mention « M50 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pyrukynd est indiqué dans le traitement du déficit en pyruvate kinase (déficit en PK) chez les patients adultes (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est de 5 mg par voie orale deux fois par jour.

Pour augmenter progressivement le taux d'hémoglobine (Hb) et maximiser l'effet, un ajustement de la dose de Pyrukynd doit être effectuée toutes les quatre semaines, de 5 mg deux fois par jour à 20 mg deux fois par jour puis 50 mg deux fois par jour (voir tableau 1). Le taux d'Hb et le besoin de transfusions doivent être évalués avant l'augmentation au palier de dose suivant car chez certains patients, des taux d'Hb normaux peuvent être obtenus et maintenus à la dose de 5 mg deux fois par jour ou 20 mg deux fois par jour. La dose maximale recommandée est de 50 mg deux fois par jour.

Le traitement par Pyrukynd est destiné à être un traitement au long cours. Le traitement par Pyrukynd doit être arrêté si un patient ne présente pas d'amélioration de l'anémie hémolytique à la dose maximale recommandée, selon l'ensemble des résultats de laboratoire et l'état clinique du patient, sauf s'il existe une autre explication à l'absence de réponse (par exemple saignements, chirurgie, autres maladies concomitantes).

Tableau 1 : Schéma d'ajustement de la dose et dose d'entretien

Période	Ajustement de dose et dose d'entretien
Jour 1 à semaine 4	Chez tous les patients : <ul style="list-style-type: none">• 5 mg deux fois par jour
Semaine 5 à semaine 8	Si le taux d'Hb est inférieur aux valeurs normales ou si le patient a eu besoin d'une transfusion au cours des 8 semaines précédentes : <ul style="list-style-type: none">• Augmenter à 20 mg deux fois par jour et maintenir la dose pendant 4 semaines. Si le taux d'Hb est dans les valeurs normales et que le patient n'a pas eu besoin d'une transfusion au cours des 8 semaines précédentes : <ul style="list-style-type: none">• Maintenir la dose de 5 mg deux fois par jour.
Semaine 9 à semaine 12	Si le taux d'Hb est inférieur aux valeurs normales ou si le patient a eu besoin d'une transfusion au cours des 8 semaines précédentes : <ul style="list-style-type: none">• Augmenter à 50 mg deux fois par jour et maintenir ensuite la dose. Si le taux d'Hb est dans les valeurs normales et que le patient n'a pas eu besoin d'une transfusion au cours des 8 semaines précédentes : Maintenir la dose actuelle (5 mg deux fois par jour ou 20 mg deux fois par jour).
Entretien	Si le taux d'Hb diminue, envisager d'augmenter la dose jusqu'à la dose maximale de 50 mg deux fois par jour conformément au schéma ci-dessus.

Interruption ou arrêt du traitement

L'interruption soudaine ou l'arrêt brutal du traitement par Pyrukynd doivent être évités pour minimiser le risque d'hémolyse aiguë. Pour l'arrêt du traitement, la dose doit être réduite progressivement sur une période d'une ou deux semaines (voir tableau 2). Les patients doivent être surveillés afin que des signes d'hémolyse aiguë et d'aggravation de l'anémie puissent être détectés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 2 : Schéma de réduction progressive de la dose

Dose actuelle	Schéma de réduction progressive de la dose		
	Jours 1 à 7	Jours 8 à 14	Jour 15
5 mg deux fois par jour	5 mg une fois par jour	Arrêter	S/O
20 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour	5 mg une fois par jour	Arrêter
50 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour	Arrêter

S/O : sans objet.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose de Pyrukynd, s'il s'est écoulé 4 heures au maximum depuis l'heure de prise habituelle, la dose doit être administrée dès que possible. Si le délai est de plus 4 heures, le patient ne doit pas prendre une dose de remplacement, mais doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel. Le patient doit reprendre ensuite son schéma d'administration habituel.

Ajustements de la dose en raison d'effets indésirables

Si une réduction de dose est nécessaire pour la prise en charge d'un effet indésirable et/ou pour des raisons de tolérance, la dose peut être diminuée au palier immédiatement inférieur, 20 mg deux fois par jour ou 5 mg deux fois par jour.

Si un patient doit arrêter de prendre le médicament en raison d'un effet indésirable, le schéma de réduction progressive de la dose (tableau 2) doit être suivi. Si le risque pour le patient lié à la survenue d'un événement indésirable est supérieur au risque d'hémolyse aiguë dû à l'arrêt brutal du médicament, le traitement peut être arrêté sans réduction progressive de la dose et le patient doit être surveillé afin que des signes d'hémolyse aiguë et d'aggravation de l'anémie puissent être détectés.

Populations particulières

Sujets âgés

Il existe des données limitées chez les patients âgés. Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Insuffisance rénale

Il existe des données limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Pyrukynd chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Des études précliniques ont été effectuées chez des animaux juvéniles (voir rubrique 5.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Pyrukynd peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être fractionnés, écrasés, croqués ou dissous car il n'existe pas actuellement de données documentant ces modes d'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémolyse aiguë

Des cas d'hémolyse aiguë suivie d'une anémie ont été observés après l'interruption soudaine ou l'arrêt brutal de Pyrukynd (voir rubrique 4.8). L'interruption soudaine ou l'arrêt brutal du traitement par Pyrukynd doivent être évités. Il est recommandé de réduire progressivement la dose plutôt que d'arrêter brutalement le traitement (voir rubrique 4.2). En cas d'arrêt brutal du traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'hémolyse aiguë et d'anémie qui peuvent inclure entre autres : un ictère, un ictère scléral (jaunissement du blanc des yeux) et des urines foncées.

Efficacité en fonction des types de mutation

Les deux essais cliniques de phase 3 *ACTIVATE* et *ACTIVATE-T* ont exclu les patients homozygotes pour la mutation R479H ou ceux porteurs de deux mutations n'étant pas des mutations faux-sens (sans présence d'une autre mutation faux-sens) du gène *PKLR*. Dans l'étude clinique de phase 2, 10 sujets étaient porteurs de deux mutations n'étant pas des mutations faux-sens (sans présence d'une autre mutation faux-sens) du gène *PKLR* et 5 sujets étaient homozygotes pour la mutation R479H. Les patients porteurs de ces mutations sont moins susceptibles de répondre au traitement par Pyrukynd (voir rubrique 5.1). Si aucun bénéfice clinique n'est observé chez ces patients, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Contraceptifs hormonaux

Le mitapivat peut diminuer l'exposition systémique des contraceptifs hormonaux qui sont des substrats à forte affinité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) (par exemple éthinyloestradiol) (voir rubrique 4.5). Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation de méthodes contraceptives supplémentaires ou alternatives (voir rubrique 4.6).

Administration concomitante d'autres médicaments

L'administration concomitante de certains médicaments avec le mitapivat peut entraîner un risque accru d'insomnie ou modifier l'efficacité du mitapivat ou des médicaments co-administrés (voir rubrique 4.5). Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être prises en compte lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le mitapivat ou par d'autres médicaments administrés de façon concomitante avec le mitapivat.

Lactose

Pyrukynd contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le mitapivat est métabolisé principalement par le CYP3A4 et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Le mitapivat est un inducteur du CYP3A4 et peut également être un inducteur des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1). Le mitapivat peut être un inhibiteur du CYP3A4. Le mitapivat peut être un inducteur et un inhibiteur de la P-gp (voir rubrique 5.2).

Effet d'autres médicaments sur Pyrukynd

Inhibiteurs du CYP3A4

L'effet de l'itraconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) sur la pharmacocinétique du mitapivat administré en dose unique a été évalué dans une étude de phase I. L'itraconazole a augmenté de respectivement 4,7 fois, 4,9 fois et 1,7 fois l'ASC_{0-t}, l'ASC_∞ et la C_{max} du mitapivat. Une exposition plasmatique plus élevée du mitapivat peut augmenter le risque d'insomnie. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de Pyrukynd doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une augmentation du risque d'insomnie (voir rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4

L'effet de la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) sur la pharmacocinétique du mitapivat administré en dose unique a été évalué dans une étude de phase I. La rifampicine a diminué de respectivement 91 %, 91 % et 77 % l'ASC_{0-t}, l'ASC_∞ et la C_{max} du mitapivat. La diminution de l'exposition plasmatique du mitapivat peut diminuer l'efficacité de Pyrukynd. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de Pyrukynd doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une diminution de l'efficacité du mitapivat.

Antiacides

Le mitapivat présente une solubilité dépendante du pH (voir rubrique 5.2) et son absorption peut être diminuée en cas d'administration concomitante avec des antiacides (par exemple famotidine) (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de Pyrukynd avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique n'a pas été évaluée dans une étude clinique d'interactions. Si l'administration concomitante d'antiacides ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une diminution de l'efficacité du mitapivat.

Effet de Pyrukynd sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A4

Le mitapivat est un inducteur et peut être un inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 5.2) et l'administration concomitante avec des substrats à forte affinité du CYP3A4 (par exemple midazolam) peut modifier l'exposition systémique de ces médicaments. L'utilisation concomitante de Pyrukynd avec des substrats de cette enzyme n'a pas été évaluée dans une étude clinique d'interactions. L'utilisation d'autres médicaments qui ne sont pas des substrats à forte affinité du CYP3A4 doit être envisagée pendant le traitement par Pyrukynd (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante de Pyrukynd avec des substrats à forte affinité du CYP3A4 ne peut être évitée, les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier en cas d'utilisation de substrats à marge thérapeutique étroite (par exemple alfentanil, carbamazépine, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus).

Contraceptifs hormonaux

Le mitapivat peut modifier l'exposition systémique des contraceptifs hormonaux qui sont des substrats à forte affinité du CYP3A4 (par exemple éthinylestrodiol) (voir rubrique 4.4) et peut affecter leur efficacité (voir rubrique 4.6).

Substrats de l'UGT1A1, du CYP2B6 et des CYP2C

Selon les données *in vitro*, le mitapivat peut être un inducteur de l'UGT1A1 et des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19 (voir rubrique 5.2) et diminuer l'exposition systémique des substrats de ces enzymes (par exemple irinotécan [UGT1A1], bupropion [CYP2B6], oméprazole [CYP2C19], répaglinide [CYP2C8] warfarine [CYP2C9]). L'utilisation concomitante de Pyrukynd avec des substrats de ces enzymes n'a pas été évaluée dans une étude clinique d'interactions. L'utilisation d'autres médicaments qui ne sont pas des substrats de l'UGT1A1 ou des substrats à forte affinité du CYP2B6 ou des CYP2C doit être envisagée pendant le traitement par Pyrukynd (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les patients doivent être surveillés afin de détecter une perte d'effet thérapeutique des substrats de ces enzymes, en particulier ceux à marge thérapeutique étroite (par exemple irinotécan [UGT1A1], cyclophosphamide [CYP2B6], acide valproïque [CYP2C19], paclitaxel [CYP2C8], warfarine, phénytoïne [CYP2C9]).

Substrats de la P-gp

Selon les données *in vitro*, le mitapivat peut être un inducteur et un inhibiteur de la P-gp (voir rubrique 5.2) et peut modifier l'exposition systémique des substrats de ce transporteur (par exemple dabigatran éxetilate). L'utilisation concomitante de Pyrukynd avec des substrats de la P-gp n'a pas été évaluée dans une étude clinique d'interactions. L'utilisation d'autres médicaments qui ne sont pas des substrats de la P-gp doit être envisagée pendant le traitement par Pyrukynd (voir rubrique 4.4). Si l'administration concomitante de Pyrukynd avec des substrats de la P-gp ne peut être évitée, les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier en cas d'utilisation de substrats à marge thérapeutique étroite (par exemple colchicine, digoxine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant le traitement par Pyrukynd.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par Pyrukynd et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement. Le mitapivat peut diminuer l'exposition systémique des contraceptifs hormonaux qui sont des substrats à forte affinité du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'utilisation d'autres méthodes contraceptives ou de méthodes supplémentaires doit être envisagée.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du mitapivat chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Pyrukynd n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le mitapivat et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Pyrukynd en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet du mitapivat sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets réversibles sur les organes reproducteurs chez les mâles et les femelles (voir rubrique 5.3). Le traitement par le mitapivat peut avoir un effet sur l'aptitude à concevoir chez les hommes et les femmes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pyrukynd a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils présentent une insomnie pendant le traitement par Pyrukynd (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de Pyrukynd repose sur les données d'une étude clinique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients adultes atteints d'un déficit en PK qui ne recevaient pas de transfusions régulières (*ACTIVATE*) et d'une étude clinique en un seul bras menée chez des patients adultes atteints d'un déficit en PK qui recevaient des transfusions régulières (*ACTIVATE-T*).

L'effet indésirable le plus fréquent observé dans les deux études était l'insomnie (19,4 %), et les anomalies des paramètres biologiques les plus fréquentes étaient une diminution du taux d'œstrone (chez les hommes) (43,5 %) et du taux d'œstradiol (chez les hommes) (8,7 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à Pyrukynd identifiés dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'un déficit en PK sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	
Affections gastro-intestinales	Nausées	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Bouffées congestives
Investigations	Diminution du taux d'œstrone (chez les hommes)	Augmentation de la testostéronémie (chez les hommes) Diminution du taux d'œstradiol (chez les hommes)

Description de certains effets indésirables

Hémolyse aiguë

L'interruption soudaine ou l'arrêt brutal du traitement par Pyrukynd peuvent entraîner une hémolyse aiguë (voir rubrique 4.4). Pour les recommandations sur les modalités d'interruption ou d'arrêt du traitement, voir rubrique 4.2.

Dans une étude de phase II, 2 patients sur 52 (3,8 %) ont présenté une hémolyse après l'arrêt brutal du traitement par Pyrukynd, dont un patient ayant présenté un événement indésirable grave d'hémolyse aiguë. Chez les deux patients qui recevaient une dose initiale de Pyrukynd de 300 mg deux fois par jour, il avait été observé une augmentation rapide et importante du taux d'Hb au cours des trois premières semaines de traitement. Elle a été suivie de l'arrêt brutal de Pyrukynd sans réduction progressive de la dose, ce qui a provoqué une hémolyse aiguë avec anémie. Les patients qui avaient omis de prendre quelques doses de Pyrukynd en fin de traitement ou chez lesquels la dose était réduite progressivement n'ont pas présenté d'événements d'hémolyse aiguë.

Modifications des taux d'hormones sexuelles

Le mitapivat est un inhibiteur faible de l'aromatase *in vitro*. Dans l'étude *ACTIVATE*, 1 homme sur 16 (6,3 %) a présenté des augmentations du taux de testostérone au-dessus des valeurs normales et des diminutions des taux d'œstradiol et d'œstrone en dessous de la limite inférieure de la normale ont été observées chez respectivement 2 hommes sur 16 (12,5 %) et 9 hommes sur 16 (56,3 %). Dans l'étude *ACTIVATE-T*, 1 homme sur 7 (14,3 %) a présenté une diminution du taux d'œstrone en dessous de la limite inférieure de la normale. Ces modifications des taux d'hormones se sont maintenues pendant toute la période d'étude. Chez les patients ayant arrêté le traitement par Pyrukynd à la fin de la période principale, les modifications des taux d'hormones ont été réversibles. L'analyse des hormones sexuelles chez les patientes était limitée en raison des variations physiologiques des taux d'hormones prévisibles pendant le cycle menstruel normal et des différents types de contraceptifs hormonaux utilisés par les patientes.

Insomnie

Dans l'étude *ACTIVATE*, l'incidence de l'insomnie était comparable chez les patients recevant Pyrukynd et chez ceux qui recevaient le placebo et une insomnie a été rapportée chez 6 patients sur 27 (22,2 %) dans l'étude *ACTIVATE-T*. Dans une étude de phase II, 5 patients sur 27 (18,5 %) traités à la dose de 50 mg deux fois par jour et 16 patients sur 25 (64 %) traités à la dose de 300 mg deux fois par jour ont présenté une insomnie pendant la période principale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses de mitapivat allant jusqu'à 300 mg deux fois par jour ont été évaluées dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'un déficit en PK. Des volontaires sains ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 2 500 mg et des doses allant jusqu'à 700 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Dans une étude clinique, un patient a pris une dose de 150 mg deux fois par jour, supérieure à la dose recommandée dans cette étude (50 mg deux fois par jour) et n'a présenté aucun événement indésirable.

Dans les études cliniques, les patients qui recevaient une dose plus élevée que la dose maximale recommandée de 50 mg deux fois par jour ont signalé des événements indésirables concordant avec le profil de sécurité du mitapivat chez l'ensemble des patients.

En cas de surdosage, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et des mesures de soutien appropriées doivent être mises en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments utilisés en hématologie, Code ATC : B06AX04

Mécanisme d'action

Le mitapivat est un activateur de la pyruvate kinase qui agit en se liant directement au tétramère de pyruvate kinase. Dans le déficit en PK, la forme érythrocytaire de pyruvate kinase (PKE) est mutée, ce qui entraîne une diminution du taux d'adénosine triphosphate (ATP), une réduction de la durée de vie des érythrocytes et une hémolyse chronique. Le mitapivat améliore l'homéostasie énergétique des érythrocytes en augmentant l'activité de la PKE.

Effets pharmacodynamiques

Chez des volontaires sains, des diminutions du taux d'acide 2,3-biphosphoglycérique et des augmentations du taux d'ATP ont été observées après l'administration de mitapivat à l'état d'équilibre. Les variations de ces marqueurs pharmacodynamiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'évaluation de l'activité chez les patients présentant un déficit en PK, celle-ci ne devant reposer que sur les paramètres cliniques.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Pyrukynd a été évaluée dans deux études cliniques de phase III internationales menées chez des patients atteints d'un déficit en PK : *ACTIVATE* et *ACTIVATE-T*.

Patients atteints d'un déficit en PK ne recevant pas de transfusions régulières (ACTIVATE)

L'efficacité de Pyrukynd a été évaluée dans une étude clinique internationale randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (*ACTIVATE*), menée chez 80 patients adultes atteints d'un déficit en PK qui ne recevaient pas de transfusions régulières, définis comme les patients n'ayant pas reçu plus de quatre transfusions au cours de la période de 52 semaines précédant le traitement et n'ayant pas reçu de transfusion pendant la période de 3 mois précédant le traitement. Les critères d'inclusion étaient notamment la présence documentée d'au moins deux allèles mutés du gène *PKLR*, dont au moins une mutation faux-sens, et un taux d'Hb ≤ 100 g/L. Les patients homozygotes pour la mutation R479H ou porteurs de deux mutations n'étant pas des mutations faux-sens (sans présence d'une autre mutation faux-sens) du gène *PKLR* étaient exclus car ces patients n'avaient pas obtenu de réponse en termes d'Hb (variation du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à la valeur initiale lors d'au moins 50 % des dosages) dans l'étude de phase II de recherche de dose. La randomisation était stratifiée en fonction du taux moyen d'Hb lors de la sélection (< 85 g/dL *versus* ≥ 85 g/dL) et de la catégorie de mutation du gène *PKLR* (faux-sens/faux-sens *versus* faux-sens/non faux-sens). Après une période d'ajustement de dose en deux étapes destinée à augmenter la dose jusqu'à 50 mg deux fois par jour, les patients ont poursuivi le traitement à une dose fixe de Pyrukynd pendant 12 semaines.

Sur les 80 patients présentant un déficit en PK, 40 ont été randomisés pour recevoir Pyrukynd. Trente-cinq des 40 patients (87,5 %) traités par Pyrukynd ont reçu une dose optimisée de 50 mg deux fois par jour après la période d'ajustement de dose. La durée médiane de traitement par Pyrukynd était de 24,1 semaines (intervalle : 23,6 à 27,4 semaines). Au total, 30 patients (75 %) ont été exposés à Pyrukynd pendant plus de 24 semaines. Chez les 80 patients randomisés, l'âge médian était de 32,5 ans (intervalle : 18 à 78 ans) et 40 % étaient des hommes ; le groupe ethnique était rapporté pour 87,5 % des patients ; 75 % des patients étaient blancs, 10 % asiatiques, 1,3 % étaient des autochtones d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique et 1,3 % des patients appartenaient à d'autres groupes ethniques.

Les caractéristiques cliniques initiales sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques initiales chez les patients atteints d'un déficit en PK ne recevant pas de transfusions régulières (ACTIVATE)

Caractéristique clinique initiale ¹	Total N = 80
Hémoglobine (g/dL), n Médiane (min, max)	80 85,08 (64,0, 102,3)
Génotype PKLR, n (%) Faux-sens/faux-sens Faux-sens/non faux-sens	55 (68,8) 25 (31,3)
Réticulocytes (fraction de 1), n Médiane (min, max)	80 0,4009 (0,038, 0,827)
Bilirubine indirecte (µmol/L), n Médiane (min, max)	76 74,647 (11,03, 294,7)
LDH (U/L), n Médiane (min, max)	79 223,5 (101,0, 1 190,5)
Haptoglobine (g/L), n Médiane (min, max)	80 0,030 (0,03, 0,70)
Ferritine (µg/L), n Médiane (min, max)	77 479,420 (21,36, 5 890,25)
Catégorie de T-score au col fémoral par DXA, n (%) ≤ -2,5 > -2,5 à < -1,0 ≥ -1,0 Données manquantes	5 (6,3) 36 (45,0) 38 (47,5) 1 (1,3)
Antécédents de splénectomie, n (%)	58 (72,5)
Antécédents de cholécystectomie, n (%)	58 (72,5)
Antécédents de traitement chélateur, n (%)	15 (18,8)

DXA : ostéodensitométrie, LDH : lactate déshydrogénase.

¹ n : nombre de patients sans données manquantes.

Le critère d'évaluation principal, la réponse en termes d'Hb, était défini comme une augmentation ≥ 1,5 g/dL du taux d'Hb par rapport à la valeur initiale, maintenue sans transfusions lors d'au moins deux des dosages planifiés (aux semaines 16, 20 et 24) pendant la période à dose fixe. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un déficit en PK ne recevant pas de transfusions régulières (ACTIVATE)

Critère principal	Pyrukynd ¹ N = 40	Placebo ¹ N = 40	Différence ¹	
	n (%)	n (%)	Différence ajustée ² (IC à 95 %)	Valeur p
Réponse en termes d'Hb	16 (40 %)	0	39,3 (24,1 ; 54,6)	< 0,0001
Critères secondaires ³	Moyenne des MC IC à 95 %	Moyenne des MC IC à 95 %	Différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur p
Hémoglobine (g/dL)	16,73 (12,60 ; 20,86)	-1,48 (-5,63 ; 2,67)	18,21 (12,41 ; 24,01)	< 0,0001

	Pyrukynd¹ N = 40	Placebo¹ N = 40	Différence¹	
Bilirubine indirecte (µmol/L)	-21,16 (-29,59 ; -12,72)	5,10 (-3,00 ; 13,21)	-26,26 (-37,82 ; -14,70)	< 0,0001
Réticulocytes (fraction de 1)	-0,0973 (-0,1252 ; -0,0694)	0,0038 (-0,0239 ; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391 ; -0,0632)	< 0,0001
LDH (U/L)	-91,99 (-124,47 ; -59,50)	-21,18 (-53,30 ; 10,94)	-70,81 (-115,88 ; -25,74)	0,0027
Haptoglobine (g/L)	0,169 (0,088 ; 0,251)	0,012 (-0,070 ; 0,094)	0,158 (0,043 ; 0,273)	0,0079

IC : intervalle de confiance, Hb : hémoglobine, LDH : lactate déshydrogénase, MC, moindre carrés.

¹ Toutes les valeurs p sont bilatérales.

² Différence ajustée en fonction des facteurs de stratification lors de la randomisation.

³ Les critères secondaires sont la variation moyenne de l'Hb, de la bilirubine indirecte, des réticulocytes, de la LDH et de l'haptoglobine aux semaines 16, 20 et 24 par rapport aux valeurs initiales.

Pendant l'étude, 2 patients (5,0 %) dans le bras Pyrukynd et 7 patients (17,5 %) dans le bras placebo ont reçu des transfusions.

Quinze des 16 patients présentant une réponse en termes d'Hb dans l'étude *ACTIVATE* ont poursuivi dans une étude d'extension à long terme et le maintien de la réponse était évaluable chez ces patients. Chez 13 patients, les augmentations du taux d'Hb supérieures au seuil de réponse, c'est-à-dire une augmentation $\geq 1,5$ g/dL par rapport à la valeur initiale sans nécessité de transfusions, étaient maintenues lors du dernier dosage de l'Hb disponible. La durée de réponse médiane chez les 16 patients présentant une augmentation de l'Hb était de 6,9 mois (intervalle : 3,3 à 18,4+ mois).

Patients atteints d'un déficit en PK recevant des transfusions régulières (ACTIVATE-T)

L'efficacité de Pyrukynd a été évaluée dans une étude clinique internationale, simple bras (*ACTIVATE-T*) menée chez 27 patients adultes atteints d'un déficit en PK qui recevaient des transfusions régulières, définis comme les patients ayant des antécédents d'au moins 6 épisodes de transfusions administrées à une fréquence maximale moyenne de toutes les trois semaines pendant la période de 52 semaines précédant le recueil du consentement éclairé. Le nombre d'unités de concentré de GR administrées pendant la période de 52 semaines précédant le recueil du consentement éclairé n'était pas limité. Les critères d'inclusion étaient notamment la présence documentée d'au moins deux allèles mutés du gène *PKLR*, avec au moins une mutation faux-sens. Les patients homozygotes pour la mutation R479H ou porteurs de deux mutations n'étant pas des mutations faux-sens (sans présence d'une autre mutation faux-sens) du gène *PKLR* étaient exclus car ces patients n'avaient pas obtenu de réponse en termes d'Hb (variation du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL par rapport à la valeur initiale lors d'au moins 50 % des dosages) dans l'étude de phase II de recherche de dose. Après une période d'ajustement de dose en deux étapes destinée à augmenter la dose jusqu'à 50 mg deux fois par jour, les patients ont poursuivi le traitement à une dose fixe de Pyrukynd pendant 24 semaines.

Chez les 27 patients traités, la durée médiane de traitement par Pyrukynd était de 40,3 semaines (intervalle : 16,3 à 46,3 semaines). Au total, 20 patients (74,1 %) ont été exposés à Pyrukynd pendant plus de 40 semaines. Vingt-cinq des 27 patients (92,6 %) traités par Pyrukynd ont reçu une dose optimisée de 50 mg deux fois par jour après la période d'ajustement de dose. L'âge médian était de 36 ans (intervalle : 18 à 68 ans) et 25,9 % des patients étaient des hommes ; le groupe ethnique était rapporté pour 85,2 % des patients ; 74,1 % étaient blancs et 11,1 % Asiatiques. Les caractéristiques cliniques initiales sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques initiales chez les patients atteints d'un déficit en PK recevant des transfusions régulières (ACTIVATE-T)

Caractéristique clinique initiale ¹	Pyrukynd N = 27
Hémoglobine (g/dL), n Médiane (min, max)	27 91,0 (74, 109)
Génotype PKLR, n (%) Faux-sens/faux-sens Faux-sens/non faux-sens	20 (74,1) 7 (25,9)
Ferritine (µg/L), n Médiane (min, max)	18 748,445 (163,42, 5 357,04)
Besoins transfusionnels Nombre d'épisodes de transfusions normalisé à 24 semaines, n Médiane (min, max)	27 4,15 (2,8, 7,8)
Nombre d'unités de concentré de GR transfusées normalisé à 24 semaines, n Médiane (min, max)	27 6,92 (2,8, 20,3)
Catégorie de T-score au col fémoral par DXA, n (%) ≤ -2,5 > -2,5 à < -1,0 ≥ -1,0 Données manquantes	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
Antécédents de splénectomie, n (%)	21 (77,8)
Antécédents de cholécystectomie, n (%)	23 (85,2)
Antécédents de traitement chélateur, n (%)	24 (88,9)

DXA : ostéodensitométrie, GR : globules rouges.

¹ n : nombre de patients sans données manquantes.

Le critère d'évaluation principal, la réponse en termes de diminution des besoins transfusionnels, était défini comme une réduction ≥ 33 % du nombre d'unités de concentré de GR transfusées pendant la période à dose fixe par rapport aux besoins transfusionnels antérieurs normalisés à 24 semaines.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un déficit en PK recevant des transfusions régulières sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un déficit en PK recevant des transfusions régulières (ACTIVATE-T)

Critère d'évaluation	Pyrukynd N = 27
Patients présentant une réponse en termes de diminution des besoins transfusionnels, n (%) IC à 95 %	10 (37,0) (19,4 ; 57,6)
Réduction relative du nombre d'unités de concentré de GR par rapport à la valeur initiale¹ ≥ 33 à < 50 %, n (%) ≥ 50 %, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)

Critère d'évaluation	Pyrukynd N = 27
Patients avec indépendance transfusionnelle, n (%) IC à 95 %	6 (22,2) (8,6 ; 42,3)

IC : intervalle de confiance, GR : globules rouges.

¹ Calculée comme le nombre total d'unités de concentré de GR transfusées pendant la période de 52 semaines précédant le recueil du consentement éclairé, normalisé à 24 semaines.

² Un patient ayant obtenu une réduction ≥ 50 % du nombre d'unités de concentré de GR par rapport à la valeur initiale a été considéré comme non-répondeur dans l'analyse du critère principal (réponse en termes de diminution des besoins transfusionnels) car il avait reçu le traitement pendant moins de 12 semaines pendant la période à dose fixe.

Chez les 6 patients (22,2 %) qui étaient indépendants des transfusions dans l'étude *ACTIVATE-T*, l'indépendance transfusionnelle a été maintenue dans une étude d'extension à long terme. La durée de réponse médiane chez les 6 patients était de 17,0 mois (intervalle : 11,5+ à 21,8+ mois).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pyrukynd dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du déficit en PK (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de Pyrukynd n'était pas suffisant pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment des patients plus jeunes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du mitapivat a été caractérisée chez des adultes volontaires sains et des patients présentant un déficit en PK. Après administration orale, le mitapivat est rapidement absorbé, fortement distribué et présente une clairance faible.

Une auto-induction de la clairance du mitapivat a été observée après des administrations répétées.

Il a été observé une variabilité faible à modérée de la pharmacocinétique du mitapivat chez les adultes volontaires sains.

Absorption

Le mitapivat était rapidement absorbé après administration de doses uniques et répétées chez des volontaires sains et des patients atteints d'un déficit en PK. Les valeurs médianes du T_{max} à l'état d'équilibre étaient de 0,5 à 1 heure post-dose dans l'intervalle de doses étudiées (5 mg à 700 mg deux fois par jour).

La biodisponibilité absolue après administration d'une dose unique était d'environ 73 %.

La solubilité du mitapivat est dépendante du pH. Elle est élevée jusqu'à un pH de 5,5 et diminue avec l'augmentation du pH, ce qui peut diminuer l'absorption du mitapivat.

Effet des aliments

Après administration d'une dose unique avec un repas hyperlipidique (environ 900 à 1 000 calories au total, dont 500 à 600 calories provenant de lipides, 250 calories de glucides et 150 calories de protéines) chez des volontaires sains, il n'a pas été observé de modification de l' ASC_{inf} du mitapivat, tandis que la C_{max} a diminué de 42 %. L'administration de Pyrukynd avec un repas hyperlipidique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du mitapivat.

Distribution

La liaison du mitapivat aux protéines plasmatiques est élevée (97,7 %), avec une faible distribution dans les érythrocytes. Le volume de distribution (V_z) moyen est de 135 litres.

Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que le mitapivat est métabolisé principalement par le CYP3A4. Après administration orale d'une dose unique de 120 mg de mitapivat radiomarqué chez des volontaires sains, le mitapivat sous forme inchangée était le principal composant en circulation.

Études d'interactions in vitro

Voies métaboliques

Le mitapivat est un inducteur du CYP3A4 et peut également être un inducteur des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et de l'UGT1A1. Le mitapivat peut être un inhibiteur du CYP3A4.

Transporteurs

Le mitapivat est un substrat de la P-Gp et peut être un inducteur et un inhibiteur de celle-ci.

Élimination

Après administration à jeun d'une dose orale unique de mitapivat (5 à 2 500 mg) chez des volontaires sains, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne est de 16,2 à 79,3 heures. Les valeurs médianes de la clairance apparente (CL/F) à l'état d'équilibre issues d'une analyse pharmacocinétique de population étaient de respectivement 11,5 L/h 12,7 L/h et 14,4 L/h pour les doses de 5 mg deux fois par jour, 20 mg deux fois par jour et 50 mg deux fois par jour.

Après administration d'une dose orale unique de mitapivat radiomarqué chez des volontaires sains, la fraction totale de récupération de la dose radioactive administrée était de 89,1 %, dont 49,6 % dans les urines (2,6 % sous forme inchangée) et 39,6 % dans les fèces (moins de 1 % sous forme inchangée).

Linéarité/non-linéarité

Chez les volontaires sains et les patients atteints d'un déficit en PK, l'ASC et la C_{max} du mitapivat augmentent de façon proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses thérapeutiques allant de 5 à 50 mg deux fois par jour.

Populations particulières

Il n'a pas été observé d'effets cliniquement pertinents de l'âge, du sexe, du groupe ethnique ou du poids sur la pharmacocinétique du mitapivat.

Sujets âgés

Cinq patients âgés de 65 ans et plus ont reçu le mitapivat dans les études cliniques *ACTIVATE* et *ACTIVATE-T*. Il n'a pas été observé de différences de la pharmacocinétique chez ces patients par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du mitapivat chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du mitapivat ont été évalués dans les analyses pharmacocinétiques de population. Elles incluaient 24 patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m²) et 4 patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m²). L'ASC à

l'état d'équilibre était comparable chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère et chez les patients ayant une fonction rénale normale.

La moyenne géométrique des ASC à l'état d'équilibre chez le faible nombre de patients présentant une insuffisance rénale modérée était plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale, mais dans l'intervalle des ASC à l'état d'équilibre observées chez ces derniers (voir rubrique 4.2). Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du mitapivat chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le mitapivat n'a pas été cancérigène chez la souris transgénique rasH2 après administration deux fois par jour pendant au moins 26 semaines à des doses allant jusqu'à une dose quotidienne totale maximale de 500 mg/kg chez les mâles (différence de 6,4 fois par rapport à l'exposition chez l'homme) et de 250 mg/kg/jour chez les femelles (différence de 2,6 fois par rapport à l'exposition chez l'homme).

Dans l'étude de cancérogenèse de deux ans chez le rat, des lésions prolifératives et néoplasiques ont été observées dans le foie, la thyroïde, les ovaires et le pancréas. Les anomalies dans le foie et la thyroïde ont été imputées à l'induction des enzymes du CYP et considérées comme spécifiques aux rongeurs. Dans les ovaires, une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des hyperplasies de la granulosa et/ou des cellules lutéales ou granuleuses a été constatée à des valeurs de l'ASC_{0-12 h} supérieures de plus de 100 fois aux valeurs observées en clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 50 mg deux fois par jour. Une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des hyperplasies et adénomes acineux bénins dans le pancréas exocrine a été observée chez les mâles de tous les groupes de dose (30, 100 et 300 mg/kg/jour) : il n'a pas été établi de dose sans effet. L'incidence des anomalies pancréatiques était juste en dehors de l'intervalle observé dans le passé à la dose de 300 mg/kg/jour (correspondant à 47 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH) chez l'espèce étudiée. La pertinence chez l'homme de l'observation d'anomalies pancréatiques n'est pas connue.

Le mitapivat n'a pas été mutagène dans un essai *in vitro* de mutation reverse sur bactéries (test d'Ames). Le mitapivat n'a pas été clastogène dans un essai *in vitro* des micronoyaux sur lymphocytes humains ni dans un essai *in vivo* des micronoyaux dans la moelle osseuse chez le rat.

Dans les études du développement embryonnaire et fœtal, des effets indésirables ont été observés chez les fœtus à des valeurs de l'ASC_{0-12 h} représentant 63 fois (chez le rat) et 3,1 fois (chez le lapin) la valeur de l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH.

Dans une étude de toxicité embryonnaire et fœtale chez le rat, l'administration orale de mitapivat a entraîné des effets indésirables chez les fœtus, incluant une diminution du nombre et du pourcentage moyens de fœtus viables dans la portée, une diminution du poids moyen des fœtus et des malformations externes, des tissus mous et squelettiques liées au produit étudié. La dose sans effet nocif observé (DSENO) maternelle et fœtale a été établie à 50 mg/kg/jour (correspondant à 13 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH).

Dans une étude de toxicité embryonnaire et fœtale chez le lapin, l'administration orale de mitapivat a entraîné une diminution du poids moyen des fœtus. Il n'a pas été observé d'effet sur la morphologie des fœtus. La DSENO maternelle et fœtale a été établie à 60 mg/kg/jour (correspondant à 1,5 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH).

Dans les études de toxicité sur le développement pré- et post-natal et de toxicologie chez les animaux juvéniles effectuées chez le rat, le mitapivat a entraîné une mortalité périnatale liée à une dystocie ou à un allongement de la mise bas induits par le médicament aux doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à ≥ 20 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH).

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le rat, l'administration orale de mitapivat deux fois par jour à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour chez les mâles et 200 mg/kg/jour chez les femelles avant et pendant l'accouplement, et poursuivie chez les femelles pendant la période d'organogenèse, n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la fertilité mâle ou femelle. Des anomalies réversibles des organes reproducteurs chez les mâles et les femelles, considérées comme étant liées à l'inhibition de l'aromatase, ont été observées. Chez les mâles, des anomalies microscopiques réversibles (dégénérescence des tubes séminifères, rétention des spermatozoïdes, corps résiduels atypiques dans les testicules et augmentation de l'incidence des débris cellulaires dans les épидидymes) corrélées à des anomalies du spermogramme (diminution de la motilité et de la densité des spermatozoïdes, augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux) ont été observées à des valeurs de l'ASC_{0-12 h} représentant ≥ 23 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH. Chez les femelles, il a été observé une diminution du nombre de phases d'œstrus avant la cohabitation à des valeurs de l'ASC_{0-12 h} représentant 49 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH ; cette modification s'est résolue après l'arrêt de l'administration.

Dans les études de toxicologie en administration répétée effectuées chez des rats mâles et femelles, des modifications des organes reproducteurs qui étaient imputables à l'inhibition de l'aromatase ont été constatées. Chez les mâles, il a été observé une diminution du poids des glandes annexes et une augmentation du poids des testicules ainsi que des anomalies microscopiques dans les testicules et les glandes annexes à des valeurs de l'ASC_{0-12 h} représentant $\geq 4,7$ fois l'exposition chez l'homme à la DMRH. Chez les femelles, une augmentation du poids des ovaires et une diminution du poids de l'utérus et des anomalies microscopiques dans les ovaires et le vagin ont été constatées à des valeurs de l'ASC_{0-12 h} représentant 3 fois l'exposition chez l'homme à la DMRH. Toutes les anomalies ont été réversibles.

Dans une étude de toxicologie chez des animaux juvéniles débutée chez des rats âgés de 7 jours traités jusqu'à la maturité sexuelle, la majorité des anomalies liées au traitement ont été considérées comme étant liées à l'inhibition de l'aromatase. Chez les mâles, des anomalies microscopiques dans les testicules ont été observées à partir de la dose faible de 30 mg/kg/jour (correspondant à 1,5 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH) et un retard de la maturité sexuelle, des anomalies du spermogramme et des modifications du comportement d'accouplement et de la fertilité ont été observés à des doses ≥ 150 mg/kg/jour (correspondant à ≥ 22 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH). Chez les femelles, des modifications du cycle œstral ont été constatées à la dose élevée de 200 mg/kg/jour (correspondant à 60 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH). Toutes les modifications des organes reproducteurs qui étaient évaluables ont été réversibles totalement ou en partie. Des diminutions (chez les mâles) et des augmentations (chez les femelles) du poids liées au traitement ont été observées aux doses correspondant à ≥ 20 fois l'ASC_{0-12 h} chez l'homme à la DMRH ; elles n'ont pas été réversibles chez les femelles. Des anomalies osseuses, incluant une diminution de la masse et de la densité osseuses, ont été observées à des expositions représentant $\geq 1,5$ fois (chez les mâles) et ≥ 20 fois (chez les femelles) l'exposition chez l'homme. Ces anomalies ont été totalement réversibles chez les femelles ; chez les mâles, elles ont été totalement réversibles à une exposition représentant 1,5 fois l'exposition chez l'homme et partiellement réversibles aux expositions plus élevées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Mannitol (E421)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Triacétine
Laque aluminique d'indigotine (E132)

Encre d'impression

Gomme laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde d'ammonium (E527)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de mitapivat sont présentés en étuis portefeuilles en PVC/PCTFE/Al emballés dans des boîtes.

Boîtes d'ajustement de dose et d'entretien :

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 56 comprimés pelliculés dans quatre étuis portefeuilles contenant chacun 14 comprimés pelliculés.

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 56 comprimés pelliculés dans quatre étuis portefeuilles contenant chacun 14 comprimés pelliculés.

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 56 comprimés pelliculés dans quatre étuis portefeuilles contenant chacun 14 comprimés pelliculés.

Boîtes de réduction progressive de la dose :

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés

Boîte contenant 7 comprimés pelliculés dans un étui portefeuille.

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés + Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés

Chaque boîte de 14 comprimés pelliculés contient :
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 20 mg
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés + Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés

Chaque boîte de 14 comprimés pelliculés contient :
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 50 mg
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 20 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE (boîte de 56 comprimés pelliculés de 5 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI PORTEFEUILLE (boîte de 56 comprimés pelliculés de 5 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

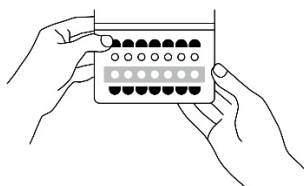
Comprimé pelliculé
14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

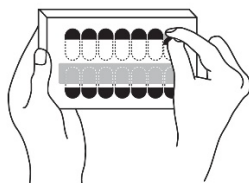
Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

INSTRUCTIONS POUR OUVRIR

1. **POUSSER** avec le pouce.



2. Retourner l'étui, **DÉTACHER** la languette surélevée à l'arrière.



3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.

POUSSER
DÉTACHER



DI
LU
MA
ME
JE
VE
SA

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE (boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 5 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI PORTEFEUILLE (boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 5 mg et boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 20 mg et 7 comprimés pelliculés de 5 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

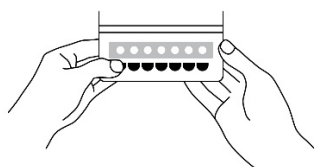
Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

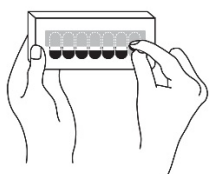
Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

INSTRUCTIONS POUR OUVRIR

1. **POUSSER** avec le pouce.



2. Retourner l'étui, **DÉTACHER** la languette surélevée à l'arrière.



3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.
Un comprimé par jour

POUSSER
DÉTACHER

Semaine 1/semaine 2

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

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/001 7 comprimés pelliculés (7 comprimés pelliculés de 5 mg)

EU/1/22/1662/003 14 comprimés pelliculés (7 comprimés pelliculés de 5 mg + 7 comprimés pelliculés de 20 mg)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES (comprimés pelliculés de 5 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE (boîte de 56 comprimés pelliculés de 20 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI PORTEFEUILLE (boîte de 56 comprimés pelliculés de 20 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

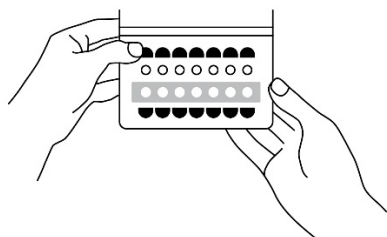
Comprimé pelliculé
14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

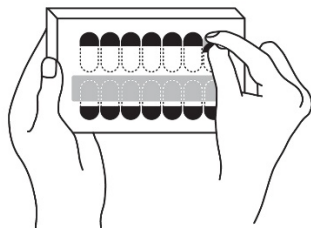
Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

INSTRUCTIONS POUR OUVRIR

1. POUSSER avec le pouce.



2. Retourner l'étui, DÉTACHER la languette surélevée à l'arrière.



3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.

POUSSER
DÉTACHER



DI
LU
MA
ME
JE
VE
SA

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE (boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 20 mg et 7 comprimés pelliculés de 5 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).
Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Chaque boîte de 14 comprimés pelliculés contient :
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 20 mg
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 5 mg

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI PORTEFEUILLE (boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 20 mg et 7 comprimés pelliculés de 5 mg et boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 50 mg et 7 comprimés pelliculés de 20 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

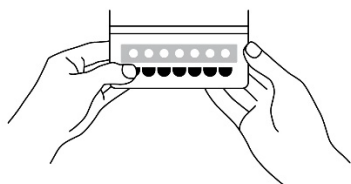
Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

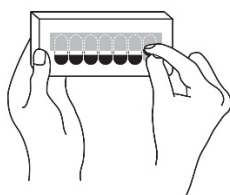
Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

INSTRUCTIONS POUR OUVRIR

1. **POUSSER** avec le pouce.



2. Retourner l'étui, **DÉTACHER** la languette surélevée à l'arrière.



3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.

Un comprimé par jour

POUSSER
DÉTACHER

Semaine 1/semaine 2

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

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/003 14 comprimés pelliculés (7 comprimés pelliculés de 5 mg + 7 comprimés pelliculés de 20 mg)

EU/1/22/1662/005 14 comprimés pelliculés (7 comprimés pelliculés de 20 mg + 7 comprimés pelliculés de 50 mg)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES (comprimés pelliculés de 20 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE (boîte de 56 comprimés pelliculés de 50 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI PORTEFEUILLE (boîte de 56 comprimés pelliculés de 50 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

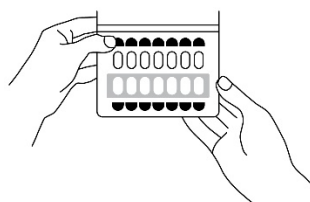
Comprimé pelliculé
14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

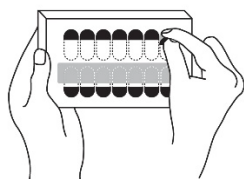
Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

INSTRUCTIONS POUR OUVRIR

1. **POUSSER** avec le pouce.



2. Retourner l'étui, **DÉTACHER** la languette surélevée à l'arrière.



3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.

POUSSER
DÉTACHER



DI
LU
MA
ME
JE
VE
SA

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE (boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 50 mg et 7 comprimés pelliculés de 20 mg)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé de 50 mg contient 50 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).
Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Chaque boîte de 14 comprimés pelliculés contient :
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 50 mg
7 comprimés pelliculés de Pyrukynd 20 mg

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI PORTEFEUILLE (boîte de réduction progressive de la dose contenant 7 comprimés pelliculés de 50 mg et 7 comprimés pelliculés de 20 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés
mitapivat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

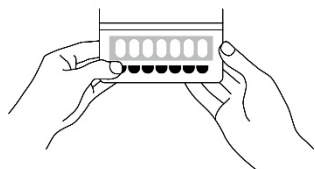
Comprimé pelliculé
7 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

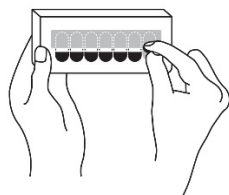
Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

INSTRUCTIONS POUR OUVRIR

1. **POUSSER** avec le pouce.



2. Retourner l'étui, **DÉTACHER** la languette surélevée à l'arrière.



3. Pousser le comprimé à travers la pellicule.
Un comprimé par jour

POUSSER
DÉTACHER

Semaine 1

Jour 1
Jour 2
Jour 3
Jour 4
Jour 5
Jour 6
Jour 7

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36, Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1662/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES (comprimés pelliculés de 50 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés
Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés
Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés
mitapivat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pyrukynd et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pyrukynd
3. Comment prendre Pyrukynd
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Pyrukynd
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pyrukynd et dans quels cas est-il utilisé

Pyrukynd contient la substance active mitapivat.

Pyrukynd est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une maladie génétique appelée déficit en pyruvate kinase. Chez les patients atteints d'un déficit en pyruvate kinase, une enzyme présente dans les globules rouges appelée pyruvate kinase est modifiée, et de ce fait, elle ne fonctionne pas correctement. Cela entraîne une destruction trop rapide des globules rouges, un processus appelé anémie hémolytique.

Pyrukynd améliore le fonctionnement de l'enzyme pyruvate kinase. La pyruvate kinase augmente la production d'énergie dans les globules rouges, ce qui empêche ceux-ci d'être détruits trop rapidement.

Pour toute question à propos de la façon dont Pyrukynd agit ou de la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pyrukynd

Ne prenez jamais Pyrukynd

- si vous êtes allergique au mitapivat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Pyrukynd.

Il est important de ne pas arrêter brutalement de prendre ce médicament car cela pourrait entraîner une aggravation de votre anémie, avec une destruction soudaine des globules rouges (hémolyse aiguë).

- Si vous souhaitez arrêter de prendre Pyrukynd, parlez-en préalablement à votre médecin.
- Votre médecin vous dira comment arrêter de prendre ce médicament, généralement en réduisant progressivement la dose. Cela est destiné à éviter d'éventuels effets indésirables causés par la destruction soudaine des globules rouges.

Pour plus d'informations sur ces effets indésirables, voir la rubrique 4.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, car on ne sait pas si le mitapivat est sûr et efficace chez eux.

Autres médicaments et Pyrukynd

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. En particulier :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de Pyrukynd (tels que l'insomnie) ou empêcher Pyrukynd d'agir correctement :

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, par exemple l'itraconazole ;
- certains médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, par exemple la rifampicine ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux acides, par exemple la famotidine.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car Pyrukynd peut les empêcher d'agir correctement :

- certains sédatifs, par exemple le midazolam ;
- certains contraceptifs hormonaux, par exemple l'éthinylestradiol ;
- certains médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter les cancers, par exemple l'irinotécan, le cyclophosphamide, le paclitaxel ;
- certains médicaments utilisés pour le sevrage tabagique, par exemple le bupropion ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux acides, par exemple l'oméprazole ;
- certains médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2, par exemple le répaglinide ;
- certains anticoagulants, par exemple la warfarine, le dabigatran étexilate ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles cardiaques, par exemple la digoxine ;
- certains médicaments antiépileptiques, par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, l'acide valproïque ;
- certains antalgiques puissants, par exemple l'alfentanil ;
- certains médicaments utilisés pour prévenir le rejet après une transplantation d'organe, par exemple la ciclosporine, le sirolimus, le tacrolimus ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque, par exemple la quinidine ;
- certains médicaments utilisés pour traiter la migraine, par exemple l'ergotamine ;
- certains médicaments utilisés pour traiter les douleurs chroniques, par exemple le fentanyl ;
- certains médicaments utilisés pour contrôler les mouvements ou sons anormaux, par exemple le pimozide ;

- certains médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les crises de goutte, par exemple la colchicine

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez éviter une grossesse pendant le traitement par Pyrukynd.

- Le médicament pourrait avoir des effets nocifs sur votre enfant à naître.
- Informez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par ce médicament.

Allaitement

Si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament, car on ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel ou quels pourraient être ses effets sur l'enfant.

Fertilité

Le traitement par le mitapivat peut avoir un effet sur l'aptitude à concevoir chez les hommes et les femmes. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si vous envisagez de concevoir.

Contraception chez les femmes

Si vous êtes en âge de procréer (capable d'être enceinte), vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Pyrukynd et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement par Pyrukynd, certains contraceptifs contenant des hormones (tels que la pilule) pourraient ne pas être aussi efficaces que d'habitude, ce qui signifie que vous pourriez avoir un risque d'être enceinte. Parlez avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère des méthodes contraceptives qui peuvent vous convenir pendant votre traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez présenter des difficultés pour dormir (insomnie) pendant le traitement par Pyrukynd. Dans ce cas, vous devez faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

Pyrukynd contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Pyrukynd

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

La dose initiale recommandée de Pyrukynd est d'un comprimé de 5 mg deux fois par jour. Votre médecin pourra augmenter progressivement votre dose à intervalles de quelques semaines en fonction des résultats de vos analyses de sang (taux d'hémoglobine) et de la façon dont votre maladie répond au traitement, jusqu'à une dose maximale d'un comprimé de 50 mg deux fois par jour.

Vous devez continuer à prendre le médicament tant que votre médecin ne vous recommande pas d'arrêter.

Comment prendre le médicament

Pyrukynd est pris par voie orale.

- Les comprimés doivent être avalés entiers.
- Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.
- Ne pas fractionner, écraser, croquer ou dissoudre les comprimés.

Sujets âgés

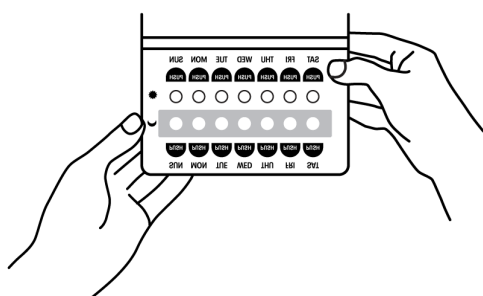
Pyrukynd a été utilisé chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus. Il n'existe pas de données indiquant que la posologie doit être différente chez les patients âgés par rapport aux adultes plus jeunes.

Instructions pour ouvrir les plaquettes

Les illustrations ci-dessous montrent comment sortir le comprimé de la plaquette.

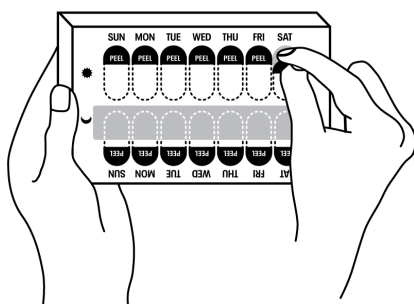
Recherchez l'alvéole appropriée de la plaquette indiquée par le jour de la semaine et, le cas échéant, par le moment de la journée (dose du matin ou du soir, indiquées sur la plaquette par les symboles du soleil et de la lune). Au niveau de la languette correspondante :

1. POUSSEZ avec le pouce.



L'illustration ci-dessus montre l'intérieur de l'étui portefeuille.

2. Retournez l'emballage, DÉTACHEZ la languette surélevée à l'arrière.



L'illustration ci-dessus montre l'arrière de l'étui portefeuille.

3. Poussez le comprimé à travers la pellicule.

Si vous avez pris plus de Pyrukynd que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Pyrukynd que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin ou contactez le service des urgences le plus proche. Emportez la boîte du médicament afin que le médecin sache ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Pyrukynd

- Si le délai écoulé depuis le moment où vous prenez habituellement votre dose est de 4 heures au maximum, prenez la dose dès que possible.
- Si le délai est de plus de 4 heures, ne prenez pas de dose de remplacement. Prenez la dose suivante au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Pyrukynd

N'arrêtez pas brutalement de prendre ce médicament.

- Si vous souhaitez arrêter de prendre Pyrukynd, parlez-en préalablement à votre médecin.
- Votre médecin vous dira comment arrêter de prendre ce médicament, généralement en réduisant progressivement la dose.

Cela est destiné à éviter d'éventuels effets indésirables causés par la destruction soudaine des globules rouges.

Pour plus d'informations sur ces effets indésirables, voir la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10) :

- difficultés pour dormir (insomnie) ;
- diminution du taux de l'hormone œstrone chez les hommes - montrée par les analyses de sang ;
- nausées.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- bouffées congestives ;
- augmentation du taux de l'hormone testostérone chez les hommes - montrée par les analyses de sang ;
- diminution du taux de l'hormone œstradiol chez les hommes - montrée par les analyses de sang.

Effets indésirables pouvant survenir si vous arrêtez brutalement de prendre Pyrukynd

Si vous arrêtez brutalement de prendre Pyrukynd, les symptômes peuvent être :

- fatigue intense ;
- jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère) ;
- douleurs dorsales ;
- urines foncées.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes après avoir arrêté de prendre ce médicament.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pyrukynd

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, sur l'étui portefeuille et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pyrukynd

La substance active est le mitapivat.

Pyrukynd 5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

Pyrukynd 20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

Pyrukynd 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de mitapivat (sous forme de sulfate).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg et 50 mg comprimés pelliculés

Les autres composants sont :

- *Noyau du comprimé* : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, mannitol (E421) et fumarate de stéaryle sodique.

- *Pelliculage* : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétine, laque aluminique d'indigotine (E132).

- *Encre d'impression* : gomme laque (E904), oxyde de fer noir (E172) et hydroxyde d'ammonium (E527).

Voir « Pyrukynd contient du lactose et du sodium » à la rubrique 2.

Comment se présente Pyrukynd et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Pyrukynd 5 mg sont des comprimés pelliculés ronds de couleur bleue mesurant environ 5 mm de diamètre, portant la mention « M5 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

Les comprimés de Pyrukynd 20 mg sont des comprimés pelliculés ronds de couleur bleue mesurant environ 8 mm de diamètre, portant la mention « M20 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

Les comprimés de Pyrukynd 50 mg sont des comprimés pelliculés oblongs de couleur bleue mesurant environ 16 mm x 6,8 mm, portant la mention « M50 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

Boîtes pour l'instauration et la poursuite du traitement

Les comprimés pelliculés de Pyrukynd 5 mg, 20 mg et 50 mg sont présentés en 4 étuis portefeuilles contenant chacun 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés.

Boîtes pour la réduction de dose ou l'arrêt du traitement

Les comprimés pelliculés de Pyrukynd 5 mg sont également présentés en étuis portefeuilles contenant 7 comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de Pyrukynd 20 mg et Pyrukynd 5 mg sont présentés en étuis portefeuilles contenant 14 comprimés pelliculés (7 comprimés pelliculés de 20 mg + 7 comprimés pelliculés de 5 mg).

Les comprimés pelliculés de Pyrukynd 50 mg et Pyrukynd 20 mg sont présentés en étuis portefeuilles contenant 14 comprimés pelliculés (7 comprimés pelliculés de 50 mg + 7 comprimés pelliculés de 20 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Agios Netherlands B.V.
Zuidplein 36
Regus Amsterdam WTC
1077XV Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.