

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete
Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete
Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,3 mg laktoze (u obliku hidrata).

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,4 mg laktoze (u obliku hidrata).

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,4 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete

Plave, okrugle filmom obložene tablete promjera približno 5 mm, s oznakom „M5“ otisnutom crnom bojom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete

Plave, okrugle filmom obložene tablete promjera približno 8 mm, s oznakom „M20“ otisnutom crnom bojom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete

Plave, duguljaste filmom obložene tablete veličine približno 16 mm x 6,8 mm, s oznakom „M50“ otisnutom crnom bojom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pyrukynd je indiciran za liječenje nedostatka piruvat kinaze (PK) u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 5 mg dvaput dnevno, uzeta peroralno.

Za postupno povećanje razine hemoglobina (Hb) i postizanje najvećeg učinka, Pyrukynd treba titrirati sekvencijskom primjenom doza od 5 mg dvaput dnevno, 20 mg dvaput dnevno i 50 mg dvaput dnevno, s postupnim prijelazima na višu dozu svaka 4 tjedna (vidjeti tablicu 1). Razinu hemoglobina i potrebu za transfuzijom treba procijeniti prije prelaska na sljedeću razinu doze, jer se u nekih bolesnika normalne razine hemoglobina mogu postići i održati dozom od 5 mg dvaput dnevno ili 20 mg dvaput dnevno. Najviša preporučena doza iznosi 50 mg dvaput dnevno.

Pyrukynd je namijenjen za dugotrajno liječenje. Primjenu Pyrukynda treba obustaviti ako na temelju ukupnih laboratorijskih rezultata i kliničkog statusa u bolesnika nije nastupilo poboljšanje hemolitičke anemije pri najvišoj preporučenoj dozi, osim kad za nepostizanje odgovora postoji drugo objašnjenje (npr. krvarenje, kirurški zahvat, druge istodobne bolesti).

Tablica 1: Raspored titracije i održavanja doze

Trajanje	Titracija doze i doza održavanja
Od 1. dana do 4. tjedna	Svi bolesnici: 5 mg dvaput dnevno
Od 5. tjedna do 8. tjedna	Ako je razina Hb ispod normalnog raspona ili je bolesniku bila potrebna transfuzija unutar posljednjih 8 tjedana: - povećati dozu na 20 mg dvaput dnevno i održavati je 4 tjedna. Ako je razina Hb unutar normalnog raspona i bolesniku nije bila potrebna transfuzija unutar posljednjih 8 tjedana: - održavati dozu od 5 mg dvaput dnevno.
Od 9. tjedna do 12. tjedna	Ako je razina Hb ispod normalnog raspona ili je bolesniku bila potrebna transfuzija unutar posljednjih 8 tjedana: - povećati dozu na 50 mg dvaput dnevno i nadalje je održavati. Ako je razina Hb unutar normalnog raspona i bolesniku nije bila potrebna transfuzija unutar posljednjih 8 tjedana: - održavati dozu koja se primjenjuje (5 mg dvaput dnevno ili 20 mg dvaput dnevno).
Doza održavanja	Ako se razina Hb smanji, razmotriti titraciju doze naviše do najviše 50 mg dvaput dnevno prema rasporedu opisanom iznad.

Privremeni prekid ili prestanak primjene

Radi minimizacije rizika od akutne hemolize, nagli prekid ili prestanak primjene Pyrukynda treba izbjegavati. Primjenu lijeka treba ukidati postupno, snižavanjem doze tijekom razdoblja od 1 do 2 tjedna (vidjeti tablicu 2). U bolesnika je potrebno pratiti moguću pojavu znakova akutne hemolize s pogoršanjem anemije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 2: Raspored postupnog snižavanja doze

Trenutačna doza	Raspored postupnog snižavanja doze		
	od 1. do 7. dana	od 8. do 14. dana	15. dan
5 mg dvaput dnevno	5 mg jednom dnevno	obustaviti primjenu	NP
20 mg dvaput dnevno	20 mg jednom dnevno	5 mg jednom dnevno	obustaviti primjenu
50 mg dvaput dnevno	50 mg jednom dnevno	20 mg jednom dnevno	obustaviti primjenu

NP: nije primjenjivo

Propuštena doza

Ako je od propuštene doze Pyrukynda prošlo 4 sata ili manje, dozu treba uzeti što prije. Ako je od propuštene doze prošlo više od 4 sata, bolesnik ne smije uzeti zamjensku dozu nego pričekati do sljedeće doze prema rasporedu. Nakon toga, bolesnik mora nastaviti sa svojim uobičajenim rasporedom uzimanja doze.

Prilagodbe doze zbog štetnih događaja

Ako je zbog zbrinjavanja štetnog događaja i/ili podnošljivosti potrebno sniziti dozu, dozu se može sniziti na sljedeću nižu razinu, 20 mg dvaput dnevno ili 5 mg dvaput dnevno.

Ako bolesnik mora prestati uzimati lijek zbog štetnog događaja, potrebno je slijediti raspored postupnog snižavanja doze (tablica 2). U situacijama u kojima štetni događaj predstavlja za bolesnika veći rizik od akutne hemolize kao posljedice naglog prekida primjene lijeka, liječenje se može obustaviti bez postupnog snižavanja doze, a u bolesnika je potrebno pratiti moguću pojavu znakova akutne hemolize s pogoršanjem anemije.

Posebne populacije

Starije osobe

Za starije bolesnike dostupni su ograničeni podaci. Ne preporučuju se promjene doze u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nema podataka o bolesnicima s oštećenjem jetrene funkcije. Nije moguće dati preporuke o doziranju.

Oštećenje bubrežne funkcije

Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije dostupni su ograničeni podaci. Ne preporučuju se promjene doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Nije moguće dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Pyrukynda u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Provedena su neklinička ispitivanja u juvenilnih životinja (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Pyrukynd se može uzimati s hranom ili bez hrane. Tablete treba progutati cijele. Tablete se ne smiju lomiti, drobiti, žvakati ili otapati jer zasad nema podataka koji bi podupirali druge načine primjene.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Akutna hemoliza

Akutna hemoliza s posljedičnom anemijom opažena je nakon naglog prekida ili prestanka primjene Pyrukynda (vidjeti dio 4.8). Nagli prekid ili potpunu obustavu liječenja Pyrukyndom treba izbjegavati. Umjesto naglog prestanka preporučuje se postupno sniženje doze (vidjeti dio 4.2). Ako se primjena prekine naglo, bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova akutne hemolize i anemije koji, uz ostale simptome i znakove, mogu uključivati žuticu, žutu boju bjeloočnica i tamnu boju urina.

Djelotvornost u raznim tipovima mutacija

Iz 2 klinička ispitivanja faze 3, *ACTIVATE* i *ACTIVATE-T*, isključeni su bolesnici koji su bili homozigoti za mutaciju R479H ili su u genu *PKLR* imali 2 mutacije koje nisu bile pogrešne (engl. *non-missense*) (bez prisutnosti još jedne pogrešne mutacije (engl. *missense*)). U kliničkom ispitivanju faze 2 bilo je 10 ispitanika s 2 mutacije koje nisu bile pogrešne (bez prisutnosti još jedne pogrešne mutacije) u genu *PKLR* i 5 ispitanika homozigota za mutaciju R479H. Manje je vjerojatno da će bolesnici s tim mutacijama odgovoriti na liječenje Pyrukyndom (vidjeti dio 5.1). Ako se ne opazi klinička korist, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Interakcije lijekova

Hormonski kontraceptivi

Mitapivat može smanjiti sistemsku izloženost hormonskim kontraceptivima koji su osjetljivi supstrati citokroma P450 3A4 (CYP3A4) (npr. etinilestradiol) (vidjeti dio 4.5). Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu dodatnih ili drugih metoda kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena drugih lijekova

Istodobna primjena specifičnih lijekova s mitapivatom može rezultirati povećanim rizikom od pojave nesanice ili promjenom djelotvornosti mitapivata ili promjenom djelotvornosti istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dio 4.5). Potencijalne interakcije lijekova treba razmotriti uvijek kad se započinje ili prekida liječenje mitapivatom ili drugim lijekovima koji se primjenjuju istodobno s mitapivatom.

Laktoza

Pyrukynd sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mitapivat prvenstveno metabolizira CYP3A4 i supstrat je P-glikoproteina (P-gp). Mitapivat inducira CYP3A4 i može također inducirati CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i uridindifosfat glukuronoziltransferazu 1A1 (UGT1A1). Mitapivat može inhibirati CYP3A4. Mitapivat može inducirati i inhibirati P-gp (vidjeti dio 5.2).

Utjecaj drugih lijekova na Pyrukynd

Inhibitori CYP3A4

Utjecaj itrakonazola (jakog inhibitora CYP3A4) na farmakokinetiku jedne doze mitapivata procijenjen je u ispitivanju faze 1. Itrakonazol je povećao AUC_{0-1} , AUC_{∞} i C_{max} mitapivata 4,7 puta, 4,9 puta odnosno 1,7 puta. Povećana izloženost mitapivatu u plazmi može povećati rizik od nesanice. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu inhibitora CYP3A4 i Pyrukynda (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pratiti zbog povećanog rizika od nesanice (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP3A4

Utjecaj rifampicina (jakog induktora CYP3A4) na farmakokinetiku jedne doze mitapivata procijenjen je u ispitivanju faze 1. Rifampicin je smanjio AUC_{0-1} , AUC_{∞} i C_{max} mitapivata za 91 %, 91 % odnosno 77 %. Smanjena izloženost mitapivatu u plazmi može smanjiti djelotvornost Pyrukynda. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu induktora CYP3A4 i Pyrukynda (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena induktora CYP3A4 ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pratiti zbog smanjene djelotvornosti mitapivata.

Lijekovi za smanjenje izlučivanja želučane kiseline

Mitapivat pokazuje topivost ovisnu o pH vrijednosti (vidjeti dio 5.2), pa istodobna primjena lijekova koji smanjuju izlučivanje želučane kiseline (npr. famotidin) može smanjiti apsorpciju mitapivata (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena Pyrukynda s lijekovima koji povećavaju želučani pH nije se procjenjivala u kliničkom ispitivanju interakcije lijekova. Ako se istodobna primjena lijekova koji smanjuju izlučivanje želučane kiseline ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pratiti zbog smanjene djelotvornosti mitapivata.

Utjecaj Pyrukynda na druge lijekove

Supstrati CYP3A4

Mitapivat inducira i može inhibirati CYP3A4 (vidjeti dio 5.2), pa istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP3A4 (npr. midazolam) može izmijeniti sistemsku izloženost tim lijekovima. Istodobna primjena Pyrukynda i supstrata ovoga enzima nije se procjenjivala u kliničkom ispitivanju interakcije lijekova. Tijekom liječenja Pyrukyndom potrebno je razmotriti druge terapije koje ne uključuju osjetljive supstrate CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena Pyrukynda i osjetljivih supstrata CYP3A4 ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti, osobito u slučaju supstrata uske terapijske širine (npr. alfentanila, karbamazepina, ciklosporina, ergotamina, fentanila, pimoziida, kinidina, sirolimusa, takrolimusa).

Hormonski kontraceptivi

Mitapivat može izmijeniti sistemsku izloženost hormonskim kontraceptivima koji su osjetljivi supstrati CYP3A4 (npr. etinilestradiol) (vidjeti dio 4.4) i može utjecati na njihovu djelotvornost (vidjeti dio 4.6).

Supstrati UGT1A1, CYP2B6 i CYP2C

Na temelju *in vitro* podataka, mitapivat može inducirati UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (vidjeti dio 5.2) i može smanjiti sistemsku izloženost supstratima tih enzima (npr. irinotekanu [UGT1A1], bupropionu [CYP2B6], omeprazolu [CYP2C19], repaglinidu [CYP2C8], varfarinu [CYP2C9]). U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova nije se procjenjivala istodobna primjena Pyrukynda i supstrata tih enzima. Tijekom liječenja Pyrukyndom potrebno je razmotriti terapiju drugim lijekovima koji nisu supstrati UGT1A1 ili osjetljivi supstrati CYP2B6 ili CYP2C (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog gubitka terapijskog učinka supstrata tih enzima, a osobito onih uske terapijske širine (npr. irinotekana [UGT1A1], ciklofosfamida [CYP2B6], valproatne kiseline [CYP2C19], paklitaksela [CYP2C8], varfarina, fenitoina [CYP2C9]).

Supstrati P-gp-a

Prema podacima dobivenim *in vitro*, mitapivat može inducirati i inhibirati P-gp (vidjeti dio 5.2) i može izmijeniti sistemsku izloženost supstratima ovoga prijenosnika (npr. dabigatraneteksilatu). U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova nije se procjenjivala istodobna primjena Pyrukynda i supstrata P-gp-a. Tijekom liječenja Pyrukyndom potrebno je razmotriti terapiju drugim lijekovima koji nisu supstrati P-gp-a (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena Pyrukynda i supstrata P-gp-a ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti, osobito u slučaju supstrata uske terapijske širine (npr. kolhicina, digoksina).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću dok uzimaju Pyrukynd.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja Pyrukyndom i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze. Mitapivat može smanjiti sistemsku izloženost hormonskim kontraceptivima koji su osjetljivi supstrati CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Potrebno je razmotriti dodatne ili druge metode kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni mitapivata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Pyrukynd tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se mitapivat i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili suzdržati se od liječenja lijekom Pyrukynd, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku mitapivata na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama pokazala su reverzibilne učinke na reproduktivne organe mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3). Moguće je da će u muškaraca i žena mitapivat, dok ga uzimaju, utjecati na sposobnost začeća.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pyrukynd malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da u slučaju pojave nesanice tijekom liječenja Pyrukyndom oprezno upravljaju vozilima ili strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena sigurnosti primjene Pyrukynda temelji se na iskustvu iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja provedenog u odraslih bolesnika s nedostatkom PK-a koji nisu redovito primali transfuzije (*ACTIVATE*) i kliničkog ispitivanja s jednom skupinom odraslih bolesnika s nedostatkom PK-a koji su redovito primali transfuzije (*ACTIVATE-T*).

U oba ispitivanja najčešća je nuspojava bila nesanica (19,4 %), a najčešća odstupanja u laboratorijskim vrijednostima bila su sniženi estron (muškarci) (43,5 %) i estradiol (muškarci) (8,7 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s Pyrukyndom zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s nedostatkom PK-a tablično su prikazane u nastavku.

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		navale vrućine
Pretrage	snižena razina estrona (muškarci)	povišena razina testosterona (muškarci) snižena razina estradiola (muškarci)

Opis odabranih nuspojava

Akutna hemoliza

Nagli prekid ili prestanak primjene Pyrukynda može dovesti do akutne hemolize (vidjeti dio 4.4). Upute o tome kako privremeno prekinuti ili potpuno obustaviti liječenje vidjeti u dijelu 4.2.

U ispitivanju faze 2, nakon naglog prestanka primjene Pyrukynda u 2 od 52 bolesnika (3,8 %) nastupila je hemoliza, uključujući 1 ozbiljan štetan događaj akutne hemolize. U oba bolesnika koja su primala početnu dozu Pyrukynda od 300 mg dvaput dnevno, brz i veliki porast vrijednosti Hb opažen je tijekom prva 3 tjedna liječenja. Nakon toga slijedila je nagla obustava primjene Pyrukynda bez postupnog snižavanja doze, što je rezultiralo akutnom hemolizom s anemijom. U bolesnika koji su nekoliko doza Pyrukynda propustili kasnije tijekom ciklusa liječenja, ili kojima je doza bila postupno snižavana, nije bilo događaja akutne hemolize.

Promjene razine spolnih hormona

Mitapivat je slab inhibitor aromataze *in vitro*. U ispitivanju *ACTIVATE*, u 1 od 16 (6,3 %) muškaraca zabilježen je porast vrijednosti testosterona iznad normalnih razina, a u 2 od 16 (12,5 %) i 9 od 16 (56,3 %) muškaraca zabilježeno je smanjenje vrijednosti estradiola odnosno estrona ispod donje granice normale. U ispitivanju *ACTIVATE-T*, smanjenje estrona ispod donje granice normale zabilježeno je u 1 od 7 muškaraca (14,3 %). Te promjene razine hormona održale su se tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. U bolesnika koji su prestali s primjenom Pyrukynda na kraju glavnog razdoblja ispitivanja, promjene hormona bile su reverzibilne. Analiza spolnih hormona u bolesnika bila je ograničena zbog fizioloških varijacija razina hormona očekivanih tijekom cijelog normalnog menstrualnog ciklusa i različitih vrsta hormonskih kontraceptiva koje su bolesnice primjenjivale.

Nesanica

U ispitivanju *ACTIVATE* nesanica je zabilježena sa sličnom incidencijom u bolesnika koji su uzimali Pyrukynd i onih koji su uzimali placebo, a u ispitivanju *ACTIVATE-T* zabilježena je u 6 od 27 (22,2 %) bolesnika. U ispitivanju faze 2, nesanicu je tijekom glavnog dijela ispitivanja imalo 5 od 27

(18,5 %) bolesnika liječenih dozom od 50 mg dvaput dnevno i 16 od 25 (64 %) bolesnika liječenih dozom od 300 mg dvaput dnevno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s nedostatkom PK-a procjenjivane su doze mitapivata do 300 mg dvaput dnevno. Zdravi dobrovoljci primili su do 2500 mg kao jednu dozu i 700 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana. Jedan bolesnik u kliničkom ispitivanju uzeo je dozu od 150 mg dvaput dnevno, što je doza veća od preporučene u tom ispitivanju (50 mg dvaput dnevno), ali nije imao nikakve povezane štetne događaje.

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima uzimali doze više od maksimalne preporučene doze od 50 mg dvaput dnevno zabilježeni su štetni događaji koji su u svih bolesnika bili u skladu sa sigurnosnim profilom mitapivata.

U slučaju predoziranja, bolesnike treba liječiti simptomatski i, prema potrebi, primijeniti odgovarajuće mjere potpornog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi hematološki lijekovi, ATK oznaka: B06AX04

Mehanizam djelovanja

Mitapivat je aktivator piruvat kinaze i djeluje izravnim vezivanjem na tetramer piruvat kinaze. Kod nedostatka PK-a, crvene krvne stanice (eritrociti) sadrže mutirani izozim piruvat kinaze (PKR), što dovodi do smanjenja koncentracije adenozintrifosfata (ATP), skraćenja životnog vijeka eritrocita i kronične hemolize. Mitapivat poboljšava homeostazu energije u eritrocitima povećavanjem aktivnosti PKR-a.

Farmakodinamički učinci

U zdravih dobrovoljaca, nakon doziranja mitapivata do stanja dinamičke ravnoteže zabilježena su smanjenja 2,3-difosfoglicerata i povećanja koncentracije ATP-a. Promjene tih farmakodinamičkih biljega ne smatraju se značajnima za procjenu aktivnosti u ispitanika s nedostatkom PK-a koju treba temeljiti samo na kliničkim parametrima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Pyrukynda procijenjena je u 2 multinacionalna klinička ispitivanja faze 3 u bolesnika s nedostatkom PK-a: *ACTIVATE* i *ACTIVATE-T*.

Bolesnici s nedostatkom PK-a koji nisu redovito primali transfuziju (ACTIVATE)

Djelotvornost Pyrukynda ispitana je u multinacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (*ACTIVATE*) u 80 odraslih bolesnika s nedostatkom PK-a koji nisu redovito primali transfuzije, što je definirano kao ne više od 4 transfuzije u 52-tjednom razdoblju prije liječenja i bez transfuzija u 3-mjesečnom razdoblju prije liječenja. Bolesnici su bili

uključeni u ispitivanje ako su imali dokumentiranu prisutnost najmanje 2 mutirana alela u genu *PKLR*, s time da je barem u jednom bila riječ o pogrešnoj mutaciji, i koncentraciju Hb manju ili jednaku 100 g/l. Bolesnici homozigoti za mutaciju R479H ili s 2 mutacije koje nisu pogrešne (bez prisutnosti još jedne pogrešne mutacije) u genu *PKLR* bili su isključeni, jer ti bolesnici nisu postigli odgovor mjeren porastom Hb (promjena od početne vrijednosti Hb za $\geq 1,5$ g/dl u više od 50 % procjena) u ispitivanju raspona doza faze 2. Randomizacija je bila stratificirana prema prosječnoj koncentraciji Hb na probiru (< 85 naspram ≥ 85 g/l) i kategoriji mutacije gena *PKLR* (pogrešna/pogrešna naspram pogrešna / nije pogrešna). Nakon razdoblja titracije doze s 2 uzastopna povećanja razine doze do 50 mg dvaput dnevno, bolesnici su nastavili uzimati fiksnu dozu Pyrukynda sljedećih 12 tjedana.

Od 80 bolesnika s nedostatkom PK-a, 40 bolesnika bilo je randomizirano na Pyrukynd. U 35 od 40 (87,5 %) bolesnika koji su uzimali Pyrukynd, nakon razdoblja titracije doza je optimizirana na 50 mg dvaput dnevno. Medijan trajanja liječenja Pyrukyndom bio je 24,1 tjedan (raspon od 23,6 do 27,4 tjedana). Ukupno je 30 (75 %) bolesnika bilo izloženo Pyrukyndu tijekom > 24 tjedna. Među 80 randomiziranih bolesnika, medijan dobi bio je 32,5 godina (raspon od 18 do 78 godina), 40 % bili su muškarci; rasnu pripadnost navelo je 87,5 % bolesnika, što je uključivalo 75 % bijelaca, 10 % Azijaca, 1,3 % starosjedilaca Havaja / drugog otočja u Tihom oceanu, a 1,3 % bili su pripadnici drugih rasa.

Početne karakteristike bolesti prikazane su u tablici 4.

Tablica 4: Početne karakteristike bolesti u bolesnika s nedostatkom PK-a koji nisu redovito primali transfuziju (*ACTIVATE*)

Početne karakteristike bolesti ¹	Ukupno N = 80
Hemoglobin (g/l), n medijan (min, maks)	80 85,08 (64,0; 102,3)
PKLR genotip, n (%) pogrešna/pogrešna mutacija pogrešna / nije pogrešna mutacija	55 (68,8) 25 (31,3)
Retikulociti (frakcija od 1), n medijan (min, maks)	80 0,4009 (0,038; 0,827)
Indirektni bilirubin (μmol/l), n medijan (min, maks)	76 74,647 (11,03; 294,7)
LDH (U/l), n medijan (min, maks)	79 223,5 (101,0; 1190,5)
Haptoglobin (g/l), n medijan (min, maks)	80 0,030 (0,03; 0,70)
Feritin (μg/l), n medijan (min, maks)	77 479,420 (21,36; 5890,25)
Kategorija T-vrijednosti femura na temelju DXA, n (%) $\leq -2,5$ $> -2,5 - < -1,0$ $\geq -1,0$ Nedostaje	5 (6,3) 36 (45,0) 38 (47,5) 1 (1,3)
Splenektomija u anamnezi, n (%)	58 (72,5)
Kolecistektomija u anamnezi, n (%)	58 (72,5)

Početne karakteristike bolesti¹	Ukupno N = 80
Prethodna kelacijska terapija, n (%)	15 (18,8)

DXA: dvoenergetska apsorpciometrija rendgenskih zraka, LDH: laktat dehidrogenaza

¹ n je broj bolesnika kojima ne nedostaju podaci

Odgovor Hb kao mjera primarnog ishoda bio je definiran kao povećanje koncentracije Hb za ≥ 15 g/l u odnosu na početnu koje se održalo na 2 ili više planiranih procjena (u 16., 20. i 24. tjednu) tijekom razdoblja primjene fiksne doze bez potrebe za transfuzijom. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s nedostatkom PK-a koji nisu redovito primali transfuziju (ACTIVATE)

	Pyrukynd¹ N = 40	Placebo¹ N = 40	Razlika¹	
Mjera primarnog ishoda	n (%)	n (%)	prilagođena razlika² (95 % CI)	p-vrijednost
Odgovor Hb	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Mjere sekundarnog ishoda³	srednja vrijednost LS 95 % CI	srednja vrijednost LS 95 % CI	razlika srednje vrijednosti LS (95 % CI)	p-vrijednost
Hemoglobin (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Indirektni bilirubin (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikulociti (frakcija od 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (U/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobin (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

CI: interval pouzdanosti, Hb: hemoglobin, LDH: laktat dehidrogenaza, LS: metoda najmanjih kvadrata

¹ Sve su p-vrijednosti dvostrane.

² Razlika prilagođena za faktore stratificirane randomizacije.

³ Mjere sekundarnog ishoda bile su prosječna promjena vrijednosti Hb, indirektnog bilirubina, retikulocita, LDH i haptoglobina u 16., 20. i 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Tijekom ispitivanja transfuzije su primijenjene u 2 (5,0 %) bolesnika iz skupine liječene Pyrukyndom i 7 (17,5 %) bolesnika iz skupine koja uzimala placebo.

U ispitivanju *ACTIVATE*, 15 od 16 bolesnika s odgovorom Hb nastavilo je sudjelovati u dugotrajnom produžetku ispitivanja, i u njih se mogla procijeniti postojanost odgovora. Na zadnjoj dostupnoj procjeni Hb vrijednosti, u 13 bolesnika porast koncentracije Hb održao se iznad praga odgovora od ≥ 15 g/l u odnosu na početnu vrijednost bez potrebe za transfuzijom. Medijan trajanja odgovora u 16 bolesnika s odgovorom Hb bio je 6,9 mjeseci (raspon od 3,3 do 18,4+ mjeseca).

Bolesnici s nedostatkom PK-a koji su redovito primali transfuzije (ACTIVATE-T)

Djelotvornost Pyrukynda ispitana je u multinacionalnom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom bolesnika (*ACTIVATE-T*) u kojemu je 27 odraslih bolesnika s nedostatkom PK-a redovito primalo transfuziju. Bolesnici koji su redovito primali transfuziju definirani su kao ispitanici koji su imali najmanje 6 epizoda transfuzije i primjenu transfuzija u anamnezi u prosjeku ne češće od jednom svaka 3 tjedna tijekom 52-tjednog razdoblja prije davanja informiranog pristanka. Nije bilo ograničenja u pogledu broja jedinica eritrocita primljenih tijekom razdoblja od 52-tjednog prije davanja informiranog

pristanka. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako su imali dokumentiranu prisutnost najmanje 2 mutirana alela u genu *PKLR*, s time da je barem u jednom bila riječ o pogrešnoj mutaciji. Bolesnici homozigoti za mutaciju R479H ili s 2 mutacije koje nisu pogrešne (bez prisutnosti još jedne pogrešne mutacije) u genu *PKLR* bili su isključeni, jer ti bolesnici nisu postigli odgovor mjeren porastom Hb (promjena od početne vrijednosti Hb za $\geq 1,5$ g/dl u više od 50 % procjena) u ispitivanju raspona doza faze 2. Nakon razdoblja titracije doze s 2 uzastopna povećanja razine doze do 50 mg dvaput dnevno, bolesnici su nastavili uzimati fiksnu dozu Pyrukynda sljedeća 24 tjedna.

Među 27 liječenih bolesnika medijan trajanja liječenja Pyrukyndom iznosio je 40,3 tjedna (raspon od 16,3 do 46,3 tjedna). Ukupno je 20 (74,1 %) bolesnika bilo izloženo Pyrukyndu > 40 tjedana. Nakon razdoblja titracije doze, u 25 od 27 (92,6 %) bolesnika koji su uzimali Pyrukynd doza je bila optimizirana na 50 mg dvaput dnevno. Medijan dobi bio je 36 godina (raspon od 18 do 68 godina), 25,9 % bili su muškarci; rasnu pripadnost navelo je 85,2 % bolesnika, što je uključivalo 74,1 % bijelaca i 11,1 % Azijaca. Početne karakteristike bolesti prikazane su u tablici 6.

Tablica 6: Početne karakteristike bolesti u bolesnika s nedostatkom PK-a koji su redovito primali transfuziju (*ACTIVATE-T*)

Početne karakteristike bolesti ¹	Pyrukynd N = 27
Hemoglobin (g/l), n medijan (min, maks)	27 91,0 (74; 109)
PKLR genotip, n (%) pogrešna/pogrešna mutacija pogrešna / nije pogrešna mutacija	20 (74,1) 7 (25,9)
Feritin (μg/l), n medijan (min, maks)	18 748,445 (163,42; 5357,04)
Opterećenje transfuzijom Broj epizoda transfuzije standardiziran na 24 tjedna, n medijan (min, maks)	27 4,15 (2,8; 7,8)
Broj jedinica eritrocita primljenih transfuzijom standardiziran na 24 tjedna, n medijan (min, maks)	27 6,92 (2,8; 20,3)
Kategorija T-vrijednosti femura na temelju DXA, n (%) $\leq -2,5$ $> -2,5 - < -1,0$ $\leq -1,0$ nedostaje	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
Splenektomija u anamnezi, n (%)	21 (77,8)
Kolecistektomija u anamnezi, n (%)	23 (85,2)
Prethodna kelacijska terapija, n (%)	24 (88,9)

DXA: dvoenergetska apsorpcijometrija rendgenskih zraka

¹ n je broj bolesnika kojima ne nedostaju podaci

Mjera primarnog ishoda, smanjenje broja transfuzija kao odgovor, definirana je kao ≥ 33 % smanjenja u broju jedinica eritrocita primljenih transfuzijom tijekom razdoblja fiksne doze u usporedbi s prethodnim opterećenjem transfuzijama standardizirano na 24 tjedna.

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s nedostatkom PK-a koji su redovito primali transfuziju prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s nedostatkom PK-a koji su redovito primali transfuziju (*ACTIVATE-T*)

Mjera primarnog ishoda	Pyrukynd N = 27
Bolesnici u kojih je odgovor bio manji broj transfuzija, n (%) (95 % CI)	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Postotak smanjenja jedinica eritrocita u odnosu na početak ¹ ≥ 33 do < 50 %, n (%) ≥ 50 %, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Bolesnici bez primjene transfuzija, n (%) 95 % CI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

CI: interval pouzdanosti

¹ Izračunan kao ukupni broj jedinica eritrocita primljenih tijekom 52 tjedna prije davanja informiranog pristanka, standardiziran na 24 tjedna.

² Jedan bolesnik sa smanjenjem broja jedinica eritrocita za ≥ 50 % u odnosu na početni broj nije imao odgovor u analizi primarnog ishoda (smanjenje broja transfuzija kao odgovor) jer je u razdoblju liječenja fiksnom dozom liječen < 12 tjedana.

Svih 6 (22,2 %) ispitanika koji nisu primali transfuzije u ispitivanju *ACTIVATE-T* nisu trebali transfuziju ni u dugotrajnom produžetku ispitivanja. Medijan trajanja odgovora tih 6 bolesnika iznosio je 17,0 mjeseci (raspon od 11,5+ do 21,8+ mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pyrukynd u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju nedostatka PK-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Starije osobe

U klinička ispitivanja Pyrukynda nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se moglo utvrditi razlikuje li se njihov odgovor od onog u mlađih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opisana je farmakokinetika mitapivata u zdravih odraslih osoba i bolesnika s nedostatkom PK-a. Mitapivat se brzo apsorbira, opsežno distribuira i pokazuje mali klirens nakon peroralne primjene.

Pri ponovljenom doziranju bila je očita autoindukcija klirensa mitapivata.

Farmakokinetika mitapivata pokazala je u zdravih odraslih ispitanika malu do umjerenu varijabilnost.

Apsorpcija

Mitapivat se brzo apsorbirao nakon jedne i više doza u zdravih ispitanika i u bolesnika s nedostatkom PK-a. Medijan vrijednosti T_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bio je od 0,5 do 1 sata nakon primjene doze u ispitivanom rasponu doza (od 5 mg do 700 mg dvaput dnevno).

Apsolutna bioraspoloživost nakon jedne doze iznosila je približno 73 %.

Mitapivat pokazuje topivost ovisnu o pH-vrijednosti. Velika topivost opažena je pri pH-vrijednostima do 5,5, uz smanjenje topivosti pri višim pH-vrijednostima, što može smanjiti apsorpciju mitapivata.

Učinak hrane

Nakon primjene jedne doze u zdravih ispitanika i obroka s velikim udjelom masti (približno je sadržavao ukupno 900 do 1000 kalorija, pri čemu se 500 do 600 kalorija odnosilo na masti,

250 kalorija na ugljikohidrate i 150 kalorija na proteine) nije bilo promjene u vrijednosti AUC_{inf} , ali se C_{max} mitapivata smanjio za 42 %. Primjena Pyrukynda uz obrok s visokim udjelom masti nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku mitapivata.

Distribucija

Mitapivat se u velikoj mjeri (97,7 %) veže na proteine u plazmi uz malu distribuciju u eritrocite. Srednja vrijednost volumena distribucije (V_z) bila je 135 l.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se mitapivat prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Nakon primjene jedne peroralne doze od 120 mg radioaktivno obilježenog mitapivata zdravim ispitanicima, nepromijenjeni mitapivat bio je glavna komponenta u cirkulaciji.

In vitro ispitivanja interakcija lijeka

Metabolički putevi

Mitapivat inducira CYP3A4 i može također inducirati CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT1A1. Mitapivat može inhibirati CYP3A4.

Sustavi prijenosnika lijeka

Mitapivat je supstrat P-gp-a i može inducirati i inhibirati P-gp.

Eliminacija

Nakon primjene jedne peroralne doze (od 5 do 2500 mg) zdravim ispitanicima natašte, srednja vrijednost poluvremena $t_{1/2}$ mitapivata iznosi između 16,2 i 79,3 sata. Medijan peroralnog klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže dobiven populacijskom farmakokinetikom iznosio je 11,5, 12,7 i 14,4 l/h za režim doza od 5 mg dvaput dnevno, 20 mg dvaput dnevno odnosno 50 mg dvaput dnevno.

Nakon primjene jedne peroralne doze radioaktivno obilježenog mitapivata zdravim ispitanicima, od primijenjene radioaktivno obilježene doze ukupno je izlučeno 89,1 %, i to 49,6 % u urinu (2,6 % neizmijenjeno) i 39,6 % u stolici (manje od 1 % neizmijenjeno).

Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti AUC i C_{max} mitapivata povećavale su se proporcionalno dozi u klinički relevantnom rasponu doza od 5 do 50 mg dvaput dnevno u zdravih ispitanika i bolesnika s nedostatkom PK-a.

Posebne populacije

Nisu opaženi klinički značajni učinci na farmakokinetiku mitapivata na temelju dobi, spola, rase pripadnosti ili tjelesne težine.

Starije osobe

U ispitivanjima *ACTIVATE* i *ACTIVATE-T* sudjelovalo je 5 bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su primali mitapivat. Nisu opažene razlike u farmakokinetici između tih bolesnika i onih mlađe dobi.

Oštećenje jetrene funkcije

Farmakokinetika mitapivata nije ispitana u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Učinci oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku mitapivata procijenjeni su u sklopu analiza populacijske farmakokinetike. Među bolesnicima, 24 bolesnika imala su blago (procijenjena brzina glomerularne filtracije [$eGFR$] ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), a 4 umjereno ($eGFR \geq 30$ do

< 60 ml/min/1,73 m²) oštećenje bubrežne funkcije. AUC u stanju dinamičke ravnoteže bio je sličan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom i onih s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Geometrijska srednja vrijednost AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže bila je viša u malobrojnih bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, ali unutar raspona vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2). Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika mitapivata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mitapivat nije bio kancerogen u transgeničnih rasH2 miševa kad se tijekom najmanje 26 tjedana primjenjivao dvaput dnevno do najviše ukupne dnevne doze od 500 mg/kg na dan mužjacima (razlika u odnosu na izloženost u ljudi 6,4 puta) i 250 mg/kg na dan ženkama (razlika u odnosu na izloženost u ljudi 2,6 puta).

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, proliferativne i neoplastične lezije opažene su u jetri, štitnjači, jajnicima i gušterači. Nalazi u jetri i štitnjači pripisani su indukciji enzima CYP i smatrali su se specifičnim za glodavce. U jajnicima su povećana incidencija i/ili težina hiperplazije granuloznih i/ili lutealnih/granuloznih stanica uočene pri vrijednostima AUC_{0-12h} mitapivata > 100 puta iznad raspona opaženog u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 50 mg dvaput dnevno. Povećana incidencija i/ili težina dobroćudne hiperplazije i adenoma acinarnih stanica egzokrinog dijela gušterače zabilježene su u mužjaka svih doznih skupina (30, 100 i 300 mg/kg na dan); razina bez učinka nije utvrđena. Incidencija nalaza u gušterači bila je tek izvan raspona opaženog prije u testnom soju pri 300 mg/kg na dan (47 puta AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u). Važnost nalaza u gušterači za ljude nije poznata.

Mitapivat nije bio mutagen u *in vitro* testu reverzne mutacije bakterija (Amesov test). Mitapivat nije bio klastogen u *in vitro* mikronuklearnom testu provedenom na ljudskim limfocitima ni u *in vivo* mikronukleus testu na stanicama koštane srži u štakora.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja, štetni događaji opaženi su na fetusu pri vrijednostima AUC₀₋₁₂ 63 puta (štakori) i 3,1 puta (kunići) većim od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u.

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti u štakora, peroralna primjena mitapivata bila je povezana sa štetnim događajima na fetusu, uključujući smanjenje srednje vrijednosti broja i udjela vijabilnih fetusa u leglu, manju srednju vrijednost težine fetusa i vanjske malformacije te malformacije mekog tkiva i skeleta povezane s ispitivanim lijekom. Razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed adverse effect level*, NOAEL) na majku i fetus zabilježena je pri dozi od 50 mg/kg na dan (13 puta veća od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u).

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti u kunića, peroralna primjena mitapivata rezultirala je nižom srednjom vrijednošću tjelesne težine fetusa. Nisu opaženi učinci na morfologiju fetusa. NOAEL vrijednost za majku i fetus zabilježena je pri dozi od 60 mg/kg na dan (1,5 puta veća od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u).

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja i toksičnosti u juvenilnih životinja pokazalo se da mitapivat u štakora potiče perinatalni mortalitet povezan s distocijom / produljenim trajanjem koćenja uzrokovanim lijekom pri dozama ≥ 50 mg/kg na dan (≥ 20 puta većim od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u).

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, peroralna primjena mitapivata dvaput dnevno u dozama do 300 mg/kg na dan mužjacima štakora i 200 mg/kg na dan ženkama štakora prije i tijekom parenja, uz nastavak primjene ženkama tijekom organogeneze, nije imala štetne učinke na plodnost mužjaka i ženki. Opaženi su reverzibilni nalazi u odnosu na reproduktivne organe mužjaka i ženki, što

se smatralo povezanim s inhibicijom aromataze. U mužjaka su reverzibilni mikroskopski nalazi (degeneracija sjemenih kanalića, zadržavanje spermatida, atipična rezidualna tjelešca u testisima i povećana incidencija ostataka raspadnutih stanica u epididimisu), koji su korelirali s abnormalnim nalazima procjene sperme (smanjena pokretljivost i gustoća sperme, povećan broj abnormalnih spermija), opaženi pri vrijednostima $AUC_{0-12h} \geq 23$ puta većim od izloženosti u ljudi pri MRHD-u. U ženki je smanjen broj ciklusa estrusa prije kohabitacije opažen pri vrijednostima AUC_{0-12h} 49 puta većim od one kod izloženosti ljudi pri MRHD-u, ali ta je promjena nestala nakon prestanka doziranja.

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze provedenom u mužjaka i ženki štakora, opažene su promjene reproduktivnih organa koje se mogu pripisati inhibiciji aromataze. U mužjaka su manja težina akcesornih spolnih žlijezda i veća težina testisa, kao i mikroskopski nalazi u testisima i akcesornim spolnim žlijezdama, zabilježeni pri vrijednostima $AUC_{0-12h} \geq 4,7$ puta većim od izloženosti u ljudi pri MRHD-u. U ženki su veća težina jajnika i manja težina uterusa te mikroskopski nalazi u jajnicima i vagini primijećeni pri vrijednostima AUC_{0-12h} 3,0 puta većim od izloženosti u ljudi. Svi su nalazi bili reverzibilni.

U ispitivanju toksičnosti u juvenilnih štakora, koje je započelo kad su štakori imali 7 dana i trajalo do njihove spolne zrelosti, za većinu nalaza povezanih s primjenom lijeka smatralo se da se odnose na inhibiciju aromataze. U mužjaka, mikroskopski nalazi u testisima opaženi su pri niskoj razini doza od 30 mg/kg na dan (1,5 puta većoj od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u), a odgođena spolna zrelost, abnormalni nalazi procjene sperme te promjene u parenju i plodnosti, zabilježeni su pri dozi ≥ 150 mg/kg na dan (≥ 22 puta većoj od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u). U ženki su ustanovljene promjene ciklusa estrusa pri visokim razinama doza od 200 mg/kg na dan (60 puta većim od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u). Sve promjene u reprodukciji koje se moglo procijeniti bile su reverzibilne ili djelomično reverzibilne. Smanjenje i povećanje tjelesne težine povezano s terapijom opaženo je u mužjaka odnosno ženki pri dozi ≥ 20 puta većoj od vrijednosti AUC_{0-12h} u ljudi pri MRHD-u, i u ženki nije bilo reverzibilno. Koštane promjene, uključujući manju koštanu gustoću i masu, opažene su pri izloženosti mužjaka i ženki $\geq 1,5$ odnosno ≥ 20 puta većoj od one u čovjeka. Te su promjene bile potpuno reverzibilne u ženki, dok su u mužjaka bile potpuno reverzibilne pri izloženosti 1,5 puta većoj od izloženosti u čovjeka, a djelomično reverzibilne pri višim razinama izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
manitol (E421)
natrijev stearilfumarat

Film-ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
triacetin
bojilo *indigo carmine aluminium lake* (E132)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
crni željezov oksid (E172)
amonijev hidroksid (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete mitapivata isporučuju se u kutijama, u PVC/PCTFE/Al blister ovitcima.

Pakiranja za titraciju doze i dozu održavanja:

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete

Kutija koja sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 blistera u ovitku, svaki s 14 filmom obloženih tableta.

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete

Kutija koja sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 blistera u ovitku, svaki s 14 filmom obloženih tableta.

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete

Kutija koja sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 blistera u ovitku, svaki s 14 filmom obloženih tableta.

Pakiranje za postupno snižavanje doze:

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete

Kutija koja sadrži 7 filmom obloženih tableta u blisteru u ovitku.

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete + Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete

Jedna kutija od 14 filmom obloženih tableta sadrži:
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 20 mg
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete + Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete

Jedna kutija od 14 filmom obloženih tableta sadrži:
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 50 mg
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 20 mg

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/001
EU/1/22/1662/002
EU/1/22/1662/003
EU/1/22/1662/004
EU/1/22/1662/005
EU/1/22/1662/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtribusi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (pakiranje od 56 × 5 mg filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BLISTER U OVITKU (pakiranje od 56 × 5 mg filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

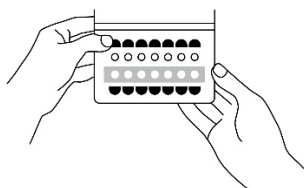
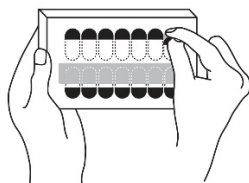
Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

UPUTE ZA OTVARANJE**1. Potisnite PALCEM****2. Okrenite pakiranje, ODLIJEPITE izdignuti jezičac s poledine.**

3. Potisnite tabletu kroz foliju

POTISNITE
ODLIJEPITE



NED
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (pakiranje za postupno snižavanje doze od 7 × 5 mg filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
7 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/22/1662/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER U OVITKU (pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7×5 mg filmom obloženih tableta i pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7×20 mg i 7×5 mg filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

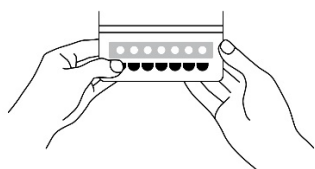
Filmom obložena tableta
7 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

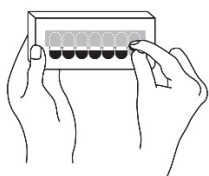
Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

UPUTE ZA OTVARANJE

1. Potisnite PALCEM



2. Okrenite pakiranje, ODLIJEPITE izdignuti jezičac s poledine.



3. Potisnite tabletu kroz foliju
Jedna tableta na dan

POTISNITE
ODLIJEPITE

1. tjedan / 2. tjedan

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/22/1662/001 7 filmom obloženih tableta (7 × 5 mg filmom obloženih tableta)

EU/1/22/1662/003 14 filmom obloženih tableta (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Pyrukynd 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (5 mg filmom obložene tablete)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (pakiranje od 56 × 20 mg filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pyrukynd 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BLISTER U OVITKU (pakiranje od 56 × 20 mg filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

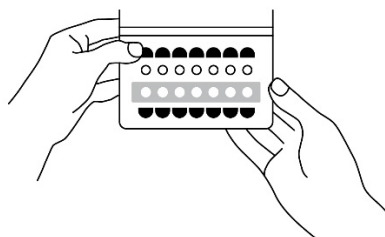
Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

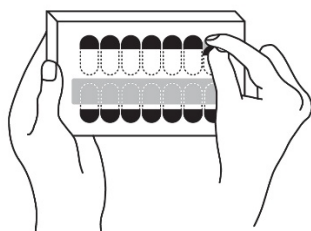
Filmom obložena tableta
14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

UPUTE ZA OTVARANJE**1. Potisnite PALCEM**

2. Okrenite pakiranje, ODLIJEPITE izdignuti jezičac s poledine.



3. Potisnite tabletu kroz foliju

POTISNITE
ODLIJEPITE



NED
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO
--

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/22/1662/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Pyrukynd 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7 × 20 mg i 7 × 5 mg filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).
Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Jedno pakiranje od 14 filmom obloženih tableta sadrži:
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 20 mg
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 5 mg

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER U OVITKU (pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7×20 mg i 7×5 mg filmom obloženih tableta i pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7×50 mg i 7×20 mg filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

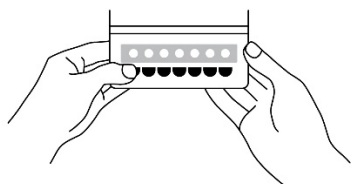
Filmom obložena tableta
7 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

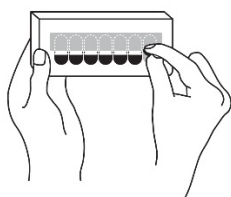
Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

UPUTE ZA OTVARANJE

1. Potisnite PALCEM



2. Okrenite pakiranje, ODLIJEPITE izdignuti jezičac s poleđine.



3. Potisnite tabletu kroz foliju

Jedna tableta na dan

POTISNITE
ODLIJEPITE

1. tjedan / 2. tjedan

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/22/1662/003 14 filmom obloženih tableta (7 × 5 + 7 × 20 mg filmom obloženih tableta)

EU/1/22/1662/005 14 filmom obloženih tableta (7 × 20 mg + 7 × 50 mg filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Pyrukynd 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (20 mg filmom obložene tablete)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (pakiranje od 56 × 50 mg filmom obloženih tableta)****1. NAZIV LIJEKA**

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/22/1662/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Pyrukynd 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER U OVITKU (pakiranje od 56 × 50 mg filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

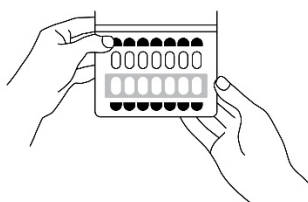
Filmom obložena tableta
14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

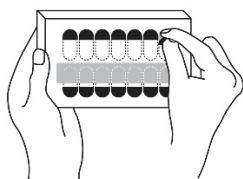
Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

UPUTE ZA OTVARANJE

1. Potisnite PALCEM



2. Okrenite pakiranje, ODLIJEPITE izdignuti jezičac s poledine.



3. Potisnite tabletu kroz foliju

POTISNITE
ODLIJEPITE



NED
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Pyrukynd 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7 × 50 mg i 7 × 20 mg filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 50 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).
Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Jedno pakiranje od 14 filmom obloženih tableta sadrži:
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 50 mg
7 filmom obloženih tableta Pyrukynd 20 mg

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER U OVITKU (pakiranje za postupno snižavanje doze koje sadrži 7 × 50 mg i 7 × 20 mg filmom obloženih tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete
mitapivat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

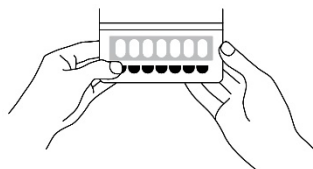
Filmom obložena tableta
7 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

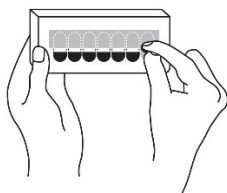
Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

UPUTE ZA OTVARANJE

1. Potisnite PALCEM



2. Okrenite pakiranje, ODLIJEPITE izdignuti jezičac s poledine.



3. Potisnite tabletu kroz foliju
Jedna tableta na dan

POTISNITE
ODLIJEPITE

1. tjedan

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1662/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Pyrukynd 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (50 mg filmom obložene tablete)

1. NAZIV LIJEKA

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete
Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete
Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete
mitapivat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pyrukynd i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pyrukynd
3. Kako uzimati Pyrukynd
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pyrukynd
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pyrukynd i za što se koristi

Pyrukynd sadrži djelatnu tvar mitapivat.

Pyrukynd se koristi za liječenje odraslih s naslijeđenom bolešću pod nazivom nedostatak piruvat kinaze. Bolesnici s nedostatkom piruvat kinaze imaju promijenjen enzim u crvenim krvnim stanicama koji se naziva piruvat kinaza, a posljedica je da on ne funkcionira pravilno. To dovodi do prebrzog raspada crvenih krvnih stanica, a taj se proces naziva hemolitička anemija.

Pyrukynd poboljšava funkcioniranje enzima piruvat kinaze. On povećava energiju u crvenim krvnim stanicama i zaustavlja njihov prebrzi raspad.

Ako imate pitanja o tome kako Pyrukynd djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pyrukynd

Nemojte uzimati Pyrukynd

- ako ste alergični na mitapivat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Pyrukynd.

Važno je da ovaj lijek ne prestanete uzimati odjednom, jer to može dovesti do pogoršanja anemije koju imate, uz nagli raspad crvenih krvnih stanica (akutna hemoliza).

- Ako želite prestati uzimati Pyrukynd, najprije se obratite liječniku.
- Liječnik će Vam reći kako prestati uzimati ovaj lijek - obično je to uz postupno smanjivanje doze. Time se sprječavaju nuspojave koje prouzroči nagli raspad crvenih krvnih stanica.

Za više informacija o tim nuspojavama, pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nije poznato je li mitapivat za njih siguran i djelotvoran.

Drugi lijekovi i Pyrukynd

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta. Posebice:

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer oni mogu povećati rizik od nuspojava Pyrukynda (kao što je nesamica) ili zaustaviti pravilno djelovanje Pyrukynda:

- određene lijekove za liječenje gljivičnih infekcija - kao što je itrakonazol
- određene lijekove za liječenje tuberkuloze - kao što je rifampicin
- određene lijekove za liječenje želučanog vrieda, žgaravice ili refluksa kiseline - kao što je famotidin.

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer Pyrukynd može zaustaviti pravilno djelovanje tih lijekova:

- određene sedative - kao što je midazolam
- određena sredstva za sprječavanje trudnoće (kontraceptive) koja sadrže hormone - kao što je etinilestradiol
- određene kemoterapijske lijekove za liječenje raka - kao što su irinotekan, ciklofosamid, paklitaksel
- određene lijekove koji pomažu pri prestanku pušenja - kao što je bupropion
- određene lijekove za liječenje želučanog vrieda, žgaravice ili refluksa kiseline - kao što je omeprazol
- određene lijekove za liječenje šećerne bolesti tip 2 - kao što je repaglinid
- određene antikoagulanse - kao što su varfarin, dabigatraneteksilat
- određene lijekove za probleme sa srcem – kao što je digoksin
- određene lijekove za liječenje epilepsije – kao što su karbamazepin, fenitoin, valproatna kiselina
- određene lijekove za ublažavanje jakih bolova – kao što je alfentanil
- određene lijekove za sprječavanje odbacivanje organa nakon transplantacije – kao što su ciklosporin, sirolimus, takrolimus
- određene lijekove za liječenje poremećaja srčanog ritma – kao što je kinidin
- određene lijekove za liječenje migrene – kao što je ergotamin
- određene lijekove za liječenje kroničnih bolova – kao što je fentanil
- određene lijekove za kontrolu nevoljnih pokreta ili glasovnih tikova – kao što je pimozid
- određene lijekove za liječenje ili sprječavanje napadaja gihta – kao što je kolhicin.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Morate izbjegavati trudnoću tijekom liječenja Pyrukyndom.

- To je potrebno zato što bi lijek mogao naštetiti Vašem nerođenom djetetu.
- Ako ste zatrudnjeli dok uzimate ovaj lijek, odmah se obratite liječniku.

Dojenje

Ako planirate dojiti, obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka. To je potrebno zato što nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko ili koje bi učinke mogao imati na dojenče.

Plodnost

Moguće je da će uzimanje Pyrukynda utjecati na sposobnost začeća u žene i sposobnost da začne dijete u muškarca. Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Kontracepcija za žene

Ako biste mogli zatrudnjeti, morate primjenjivati pouzdanu kontracepciju dok uzimate Pyrukynd. Morate tako nastaviti još najmanje 1 mjesec poslije uzimanja posljednje doze.

Dok uzimate Pyrukynd, neki lijekovi za sprječavanje trudnoće koji sadrže hormone (kao što su kontracepcijske pilule) možda neće djelovati kako se očekuje, što znači da bi mogao postojati rizik da ćete zatrudnjeti. Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri kako biste saznali koje su metode kontracepcije za Vas odgovarajuće dok uzimate ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja Pyrukyndom mogli biste imati teškoće sa spavanjem (nesanicu). Ako Vam se to dogodi, budite pažljivi dok upravljate vozilima ili strojevima.

Pyrukynd sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Pyrukynd

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučenu početnu dozu Pyrukynda čini jedna tableta od 5 mg uzeta dvaput dnevno. Ovisno o rezultatima krvnih pretraga (razina hemoglobina) i o tome koliko dobro Vaša bolest reagira na lijek, liječnik će Vam možda postupno povećavati dozu svakih nekoliko tjedana do najviše jedne tablete od 50 mg dvaput dnevno.

Lijek morate uzimati neprekidno sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Kako se uzima

Pyrukynd se uzima kroz usta.

- Tabletu progutajte cijelu.
- Možete je uzeti s hranom ili bez hrane.
- Nemojte lomiti, drobiti, žvakati ili otapati tablete.

Starije osobe

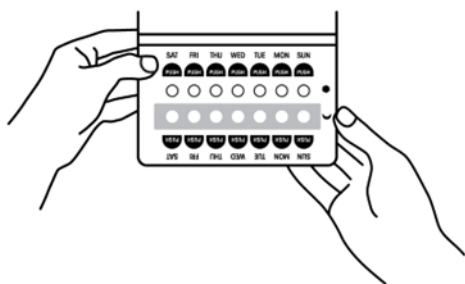
Pyrukynd se primjenjivao u ograničenom broju bolesnika u dobi od 65 i više godina. Nema dokaza koji bi upućivali na to da je bolesnicima starije dobi potrebna doza različita od one u mlađih odraslih bolesnika.

Upute za otvaranje blistera

Na sljedećim je slikama prikazano kako se vadi tableta iz blistera.

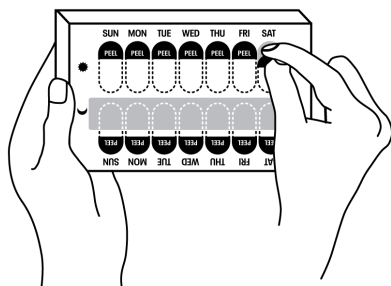
Na blisteru nađite „mjehurić“ označen točnim danom u tjednu i, ako je primjenjivo, simbolom dijela dana (jutarnja ili večernja doza, što je na blisteru prikazano simbolom sunca ili mjeseca). Na odgovarajućem mjestu:

1. POTISNITE palcem.



Na slici iznad prikazana je unutrašnjost ovitka blistera.

2. Okrenite pakiranje i ODLIJEPITE podignuti jezičac s poledine.



Na slici iznad prikazana je poledina ovitka blistera.

3. Potisnite tabletu kroz foliju.

Ako uzmete više Pyrukynda nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Pyrukynda nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili se javite najbližoj službi hitne pomoći. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka tako da možete pokazati liječniku što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Pyrukynd

- Ako je od propuštene doze prošlo 4 sata ili manje, uzmite dozu što prije.
- Ako je od propuštene doze prošlo više od 4 sata, nemojte uzeti zamjensku dozu. Sljedeću dozu uzmite u svoje uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Pyrukynd

Nemojte odjednom prestati uzimati ovaj lijek.

- Ako želite prestati uzimati Pyrukynd, najprije se obratite liječniku.
- Liječnik će Vam reći kako prestati uzimati ovaj lijek - obično je to uz postupno smanjivanje doze.

Time se sprječavaju nuspojave koje prouzroči nagli raspad crvenih krvnih stanica.

Za više informacija o tim nuspojavama, pogledajte dio 4.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- snižene razine hormona estrona – opažene u rezultatima krvnih pretraga u muškaraca
- mučnina

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- navale vrućine
- povišene razine hormona testosterona – opažene u rezultatima krvnih pretraga u muškaraca.
- snižene razine hormona estradiola – opažene u rezultatima krvnih pretraga u muškaraca

Nuspojave koje se mogu pojaviti ako naglo prestanete uzimati Pyrukynd

Ako naglo prestanete uzimati Pyrukynd, simptomi mogu uključivati:

- osjećaj velikog umora
- koža i bjeloočnice postanu žute boje (žutica)
- bol u leđima
- tamnu boja urina.

Ako imate bilo koji od ovih simptoma nakon što ste prestali uzimati ovaj lijek, odmah se obratite liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pyrukynd

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, ovitku blistera i blisteru iza oznake „Rok valjanosti / EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pyrukynd sadrži

Djelatna tvar je mitapivat.

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg mitapivata (u obliku mitapivatsulfata).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg i 50 mg filmom obložene tablete

Drugi sastojci su:

- *Jezgra tablete*: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, manitol (E421) i natrijev stearilfumarat.
 - *Film-ovojnica*: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, triacetin, bojilo *indigo carmine aluminium lake* (E132).
 - *Tinta za označavanje*: šelak (E904), crni željezov oksid (E172) i amonijev hidroksid (E527).
- Pogledajte dio 2 „Pyrukynd sadrži laktozu i natrij“.

Kako Pyrukynd izgleda i sadržaj pakiranja

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete okrugle su, plave, filmom obložene tablete promjera približno 5 mm, s oznakom „M5“ otisnutom crnom bojom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete okrugle su, plave, filmom obložene tablete promjera približno 8 mm, s oznakom „M20“ otisnutom crnom bojom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete duguljaste su, plave, filmom obložene tablete veličine približno 16 mm x 6,8 mm, s oznakom „M50“ otisnutom crnom bojom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Pakiranje za početak i nastavak liječenja

Pyrukynd 5 mg, 20 mg i 50 mg filmom obložene tablete dostupne su u 4 blistera u ovitku, a svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Pakiranje za sniženje doze ili prestanak liječenja

Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete dostupne su i u blisterima u ovitku koji sadrže 7 filmom obloženih tableta.

Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete + Pyrukynd 5 mg filmom obložene tablete dostupne su u blisterima u ovitku koji sadrže 14 filmom obloženih tableta (7 filmom obloženih tableta od 20 mg + 7 filmom obloženih tableta od 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmom obložene tablete + Pyrukynd 20 mg filmom obložene tablete dostupne su u blisterima u ovitku koji sadrže 14 filmom obloženih tableta (7 filmom obloženih tableta od 50 mg + 7 filmom obloženih tableta od 20 mg).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.