

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film
Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film
Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,3 mg di lattosio (come monoidrato).

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di mitapivat (come solfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 3,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film tonde, di colore azzurro, di circa 5 mm di diametro, con "M5" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film tonde, di colore azzurro, di circa 8 mm di diametro, con "M20" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film oblunghe, di colore azzurro, di dimensioni di circa 16 mm × 6,8 mm, con "M50" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pyrukynd è indicato per il trattamento del deficit di piruvato chinasi (deficit di PK) in pazienti adulti (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg, assunta per via orale due volte al giorno.

Per aumentare gradualmente i livelli di emoglobina (Hb) e massimizzare l'effetto, Pyrukynd deve essere titolato con dosi sequenziali di 5 mg due volte al giorno, 20 mg due volte al giorno e 50 mg due volte al giorno; gli incrementi di tali dosi sequenziali devono essere eseguiti ogni 4 settimane (vedere Tabella 1). Il livello di Hb e il fabbisogno trasfusionale devono essere valutati prima di passare al livello di dose successivo, poiché alcuni pazienti possono raggiungere e mantenere livelli di Hb normali con 5 mg due volte al giorno o 20 mg due volte al giorno. La dose massima raccomandata è di 50 mg due volte al giorno.

Pyrukynd è destinato al trattamento a lungo termine. Pyrukynd deve essere interrotto se un paziente non manifesta un miglioramento dell'anemia emolitica alla dose massima raccomandata, sulla base della totalità dei risultati di laboratorio e del suo stato clinico, a meno che la mancata risposta non sia dovuta ad altre cause (ad esempio, sanguinamento, intervento chirurgico o altre malattie concomitanti).

Tabella 1. Titolazione della dose e regime di mantenimento

Durata	Titolazione della dose e mantenimento
Dal Giorno 1 alla Settimana 4	Tutti i pazienti: <ul style="list-style-type: none">• 5 mg due volte al giorno
Dalla Settimana 5 alla Settimana 8	Se il livello di Hb è inferiore ai valori normali o se il paziente ha richiesto una trasfusione nelle ultime 8 settimane: <ul style="list-style-type: none">• aumentare a 20 mg due volte al giorno e mantenere per 4 settimane. Se il livello di Hb rientra nei valori normali e se il paziente non ha richiesto una trasfusione nelle ultime 8 settimane: <ul style="list-style-type: none">• mantenere 5 mg due volte al giorno.
Dalla Settimana 9 alla Settimana 12	Se il livello di Hb è inferiore ai valori normali o se il paziente ha richiesto una trasfusione nelle ultime 8 settimane: <ul style="list-style-type: none">• aumentare a 50 mg due volte al giorno e mantenere successivamente. Se il livello di Hb rientra nei valori normali e se il paziente non ha richiesto una trasfusione nelle ultime 8 settimane: <ul style="list-style-type: none">• mantenere la dose attuale (5 mg due volte al giorno o 20 mg due volte al giorno).
Mantenimento	Se il livello di Hb diminuisce, considerare un incremento della dose fino al massimo di 50 mg due volte al giorno, come da regime sopra riportato.

Sospensione o interruzione

Per ridurre al minimo il rischio di emolisi acuta, deve essere evitata una brusca sospensione o l'interruzione improvvisa del trattamento con Pyrukynd. La dose deve essere progressivamente ridotta per interrompere in modo graduale il medicinale nell'arco di 1-2 settimane (vedere Tabella 2). I

pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di emolisi acuta con il peggioramento dell'anemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 2. Regime di riduzione graduale della dose

Dose attuale	Regime di riduzione graduale della dose		
	Giorno 1-7	Giorno 8-14	Giorno 15
5 mg due volte al giorno	5 mg una volta al giorno	Interrompere	N/A
20 mg due volte al giorno	20 mg una volta al giorno	5 mg una volta al giorno	Interrompere definitivamente
50 mg due volte al giorno	50 mg una volta al giorno	20 mg una volta al giorno	Interrompere definitivamente

N/A: non applicabile.

Dose saltata

In caso di dimenticanza di una dose di Pyrukynd e qualora non siano trascorse più di 4 ore dall'orario di assunzione previsto, la dose deve essere somministrata non appena possibile. In caso di dimenticanza di una dose di Pyrukynd e qualora siano trascorse più di 4 ore dall'orario di assunzione previsto, non deve essere somministrata una dose sostitutiva e il paziente deve attendere la dose successiva programmata. Dopodiché il paziente deve ritornare al regime di somministrazione normale.

Aggiustamenti della dose dovuti a eventi avversi

Qualora sia richiesta una diminuzione della dose per la gestione di eventi avversi e/o per la tollerabilità, la dose può essere ridotta al livello inferiore successivo, 20 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno.

Se un paziente deve interrompere definitivamente il medicinale a causa di un evento avverso, deve essere seguito il regime di riduzione graduale della dose (Tabella 2). Nelle situazioni in cui il rischio per il paziente dovuto all'evento avverso è superiore al rischio di emolisi acuta causata dalla sospensione improvvisa del medicinale, il trattamento può essere interrotto senza riduzione graduale della dose e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali segni di emolisi acuta con il peggioramento dell'anemia.

Popolazioni speciali

Anziani

Sono disponibili dati limitati nei pazienti anziani. Non sono raccomandate modifiche della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Compromissione renale

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non sono raccomandate modifiche della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione renale severa. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pyrukynd nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Sono stati condotti studi preclinici sugli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Pyrukynd può essere assunto con o senza cibo. Le compresse devono essere deglutite intere. Le compresse non devono essere divise, frantumate, masticate o sciolte poiché non sono attualmente disponibili dati a sostegno di altre modalità di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emolisi acuta

Emolisi acuta con successiva anemia è stata osservata dopo la brusca sospensione o l'interruzione improvvisa di Pyrukynd (vedere paragrafo 4.8). Deve essere evitata una brusca sospensione o l'interruzione improvvisa del trattamento con Pyrukynd; si raccomanda una riduzione graduale della dose anziché la cessazione improvvisa (vedere paragrafo 4.2). In caso di interruzione improvvisa del trattamento, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di emolisi acuta e anemia che possono comprendere, tra gli altri segni e sintomi, itterizia, ittero della sclera e urine scure.

Efficacia nei vari tipi di mutazioni

I due studi clinici di fase 3 *ACTIVATE* e *ACTIVATE-T* hanno escluso i pazienti che erano omozigoti per la mutazione R479H o che avevano due mutazioni non-missense (senza la presenza di un'altra mutazione missense) nel gene PKLR. Negli studi clinici di fase 2 erano presenti 10 soggetti con due mutazioni non-missense (senza la presenza di un'altra mutazione missense) nel gene PKLR e 5 soggetti omozigoti per la mutazione R479H. I pazienti con queste mutazioni hanno una minore probabilità di rispondere al trattamento con Pyrukynd (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto definitivamente se non si osserva un beneficio clinico (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni farmacologiche

Contraccettivi ormonali

Mitapivat può ridurre l'esposizione sistemica ai contraccettivi ormonali che sono substrati sensibili del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (ad esempio, etinilestradiolo) (vedere paragrafo 4.5). Le donne in età fertile devono essere informate in merito all'uso di metodi contraccettivi supplementari o alternativi (vedere paragrafo 4.6).

Somministrazione concomitante di altri medicinali

La somministrazione concomitante di determinati medicinali con mitapivat può provocare un aumento del rischio di insonnia o variazioni dell'efficacia di mitapivat, oppure variazioni dell'efficacia dei medicinali somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5). Le potenziali interazioni farmacologiche devono essere considerate quando viene iniziato o interrotto il trattamento con mitapivat o con altri medicinali somministrati in concomitanza con mitapivat.

Lattosio

Pyrukynd contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Mitapivat è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 ed è un substrato della P-glicoproteina (P-gp). Mitapivat induce il CYP3A4 e può indurre inoltre CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e uridina difosfato glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1). Mitapivat può inibire il CYP3A4. Mitapivat può indurre e inibire la P-gp (vedere paragrafo 5.2).

Effetti di altri medicinali su Pyrukynd

Inibitori del CYP3A4

L'effetto di itraconazolo (un forte inibitore del CYP3A4) sulla farmacocinetica di una dose singola di mitapivat è stato valutato in uno studio di fase 1. Itraconazolo ha determinato un aumento dell' AUC_{0-t} , dell' AUC_{∞} e della C_{max} di mitapivat rispettivamente di 4,7, 4,9 e 1,7 volte. L'aumento dell'esposizione plasmatica a mitapivat può aumentare il rischio di insonnia. Deve essere evitato l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 e Pyrukynd (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui l'uso concomitante di un inibitore del CYP3A4 sia inevitabile, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un eventuale aumento del rischio di insonnia (vedere paragrafo 4.2).

Induttori del CYP3A4

L'effetto di rifampicina (un forte induttore del CYP3A4) sulla farmacocinetica di una dose singola di mitapivat è stato valutato in uno studio di fase 1. Rifampicina ha determinato una riduzione dell' AUC_{0-t} , dell' AUC_{∞} e della C_{max} di mitapivat rispettivamente del 91%, 91% e 77%. La diminuzione dell'esposizione plasmatica di mitapivat può ridurre l'efficacia di Pyrukynd. Deve essere evitato l'uso concomitante di induttori del CYP3A4 e Pyrukynd (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui l'uso concomitante di un induttore del CYP3A4 sia inevitabile, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un'eventuale riduzione dell'efficacia di mitapivat.

Agenti che riducono l'acidità gastrica

Mitapivat presenta una solubilità dipendente dal pH (vedere paragrafo 5.2), pertanto la somministrazione concomitante di agenti che riducono l'acidità gastrica (ad esempio, famotidina) può ridurre l'assorbimento di mitapivat (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di Pyrukynd con medicinali che aumentano il pH gastrico non è stato valutato in uno studio clinico di interazione farmacologica. Nel caso in cui l'uso concomitante di agenti che riducono l'acidità gastrica sia inevitabile, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un'eventuale riduzione dell'efficacia di mitapivat.

Effetto di Pyrukynd su altri medicinali

Substrati del CYP3A4

Mitapivat induce e può inibire il CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2), pertanto la somministrazione concomitante con substrati sensibili del CYP3A4 (ad esempio, midazolam) può alterare l'esposizione sistemica a questi medicinali. L'uso concomitante di Pyrukynd con substrati di questo enzima non è stato valutato in uno studio clinico di interazione farmacologica. Durante il trattamento con Pyrukynd devono essere prese in considerazione terapie alternative che non siano substrati sensibili del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui la somministrazione concomitante di Pyrukynd con substrati sensibili del CYP3A4 sia inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare per i substrati con un indice terapeutico ristretto (ad esempio, alfentanil, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus, tacrolimus).

Contraccettivi ormonali

Mitapivat può alterare l'esposizione sistemica ai contraccettivi ormonali che sono substrati sensibili del CYP3A4 (ad esempio, etinilestradiolo) (vedere paragrafo 4.4) e può influire sulla loro efficacia (vedere paragrafo 4.6).

Substrati di UGT1A1, CYP2B6 e CYP2C

Sulla base dei dati *in vitro*, mitapivat può indurre UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2) e può ridurre l'esposizione sistemica ai substrati di questi enzimi (ad esempio, irinotecan [UGT1A1], bupropione [CYP2B6], omeprazolo [CYP2C19], repaglinide [CYP2C8], warfarin [CYP2C9]). L'uso concomitante di Pyrukynd con substrati di questo enzima non è stato valutato in uno studio clinico di interazione farmacologica. Durante il trattamento con Pyrukynd devono essere prese in considerazione terapie alternative che non siano substrati di UGT1A1 o substrati sensibili del CYP2B6 o del CYP2C (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui la somministrazione concomitante sia inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare un'eventuale perdita dell'effetto terapeutico dei substrati di tali enzimi, in particolare per quelli con un indice terapeutico ristretto (ad esempio, irinotecan [UGT1A1], ciclofosfamide [CYP2B6], acido valproico [CYP2C19], paclitaxel [CYP2C8], warfarin, fenitoina [CYP2C9]).

Substrati della P-gp

Sulla base dei dati *in vitro*, mitapivat può indurre e inibire la P-gp (vedere paragrafo 5.2) e può alterare l'esposizione sistemica ai substrati (ad esempio, dabigatran etexilato) di questo trasportatore. L'uso concomitante di Pyrukynd con substrati della P-gp non è stato valutato in uno studio clinico di interazione farmacologica. Durante il trattamento con Pyrukynd devono essere prese in considerazione terapie alternative che non siano substrati della P-gp (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui la somministrazione concomitante di Pyrukynd con substrati della P-gp sia inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare per i substrati con un indice terapeutico ristretto (ad esempio, colchicina, digossina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Pyrukynd.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Pyrukynd e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose. Mitapivat può ridurre l'esposizione sistemica ai contraccettivi ormonali che sono substrati sensibili del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Devono essere prese in considerazione misure contraccettive supplementari o alternative.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mitapivat in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pyrukynd non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se mitapivat/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Pyrukynd tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo riguardo all'effetto di mitapivat sulla fertilità. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti reversibili sugli organi riproduttivi di maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3). Durante il trattamento con mitapivat, può esserci un impatto sulla capacità di concepire delle donne e degli uomini.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pyrukynd altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nel caso in cui si manifesti insonnia durante il trattamento con Pyrukynd (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di Pyrukynd si basa sull'esperienza derivata da uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di pazienti adulti con deficit di PK che non erano sottoposti a trasfusioni regolari (*ACTIVATE*) e da uno studio clinico a braccio singolo di pazienti adulti con deficit di PK che erano sottoposti a trasfusioni regolari (*ACTIVATE-T*).

La reazione avversa più comune in entrambi gli studi è stata l'insonnia (19,4%), mentre le anomalie di laboratorio più comunemente osservate sono state estrone diminuito (maschi) (43,5%) ed estradiolo diminuito (maschi) (8,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a Pyrukynd identificate negli studi clinici di pazienti con deficit di PK sono riportate nella tabella seguente.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	
Patologie gastrointestinali	Nausea	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Vampata di calore
Esami diagnostici	Estrone diminuito (maschi)	Testosterone ematico aumentato (maschi) Estradiolo diminuito (maschi)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Emolisi acuta

La sospensione brusca o l'interruzione improvvisa di Pyrukynd può provocare emolisi acuta (vedere paragrafo 4.4). Per una guida sulla modalità di sospensione o interruzione del trattamento, vedere paragrafo 4.2.

In uno studio di fase 2, due dei 52 pazienti (3,8%) hanno manifestato emolisi a seguito della sospensione improvvisa di Pyrukynd, incluso 1 evento avverso grave di emolisi acuta. In entrambi i pazienti che hanno ricevuto una dose di iniziale di Pyrukynd di 300 mg due volte al giorno, è stato osservato un aumento rapido ed elevato dell'Hb durante le prime 3 settimane di trattamento. A ciò è seguita un'interruzione improvvisa di Pyrukynd senza riduzione graduale della dose, che ha provocato emolisi acuta con anemia. I pazienti che hanno saltato alcune dosi di Pyrukynd in fasi più avanzate del ciclo di trattamento, o nei quali la dose è stata ridotta gradualmente, non hanno manifestato eventi di emolisi acuta.

Variazioni dei livelli di ormoni sessuali

Mitapivat è un debole inibitore dell'aromatasi *in vitro*. Nello studio *ACTIVATE*, 1 dei 16 (6,3%) soggetti maschi ha riportato aumenti del testosterone oltre i livelli della norma, mentre 2 su 16 (12,5%) e 9 su 16 (56,3%) soggetti maschi hanno segnalato riduzioni rispettivamente di estradiolo ed estrone al di sotto del limite inferiore della norma. Nello studio *ACTIVATE-T*, 1 dei 7 (14,3%) soggetti maschi ha riportato una riduzione dell'estrone al di sotto del limite inferiore della norma. Queste variazioni dei livelli ormonali sono state mantenute per tutto il periodo dello studio. Nei pazienti che hanno interrotto Pyrukynd al termine del periodo principale, le variazioni ormonali sono state reversibili. L'analisi degli ormoni sessuali nelle pazienti è stata limitata a causa delle variazioni fisiologiche dei livelli ormonali attese nel corso del normale ciclo mestruale e dei vari tipi di contraccettivi ormonali utilizzati.

Insomnia

Nello studio *ACTIVATE*, insomnia è stata segnalata con un'incidenza simile fra i pazienti trattati con Pyrukynd e i pazienti trattati con placebo, ed è stata riferita in 6 dei 27 (22,2%) pazienti nello studio *ACTIVATE-T*. In uno studio di fase 2, 5 dei 27 (18,5%) pazienti trattati con una dose di 50 mg due volte al giorno e 16 dei 25 (64%) pazienti trattati con una dose di 300 mg due volte al giorno hanno manifestato insomnia durante il periodo principale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici in pazienti con deficit di PK, sono state valutate dosi di mitapivat fino a 300 mg due volte al giorno. Volontari sani hanno ricevuto fino a 2 500 mg come dose singola e 700 mg due volte al giorno per 14 giorni. Un paziente in uno studio clinico ha assunto 150 mg due volte al giorno, una dose superiore a quella raccomandata in tale studio (50 mg due volte al giorno), senza riportare eventi avversi associati.

I pazienti che hanno ricevuto una dose superiore a quella massima raccomandata di 50 mg due volte al giorno negli studi clinici hanno segnalato eventi avversi coerenti con il profilo di sicurezza di mitapivat in tutti i pazienti.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere trattati sintomaticamente e devono essere istituite misure di supporto, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, codice ATC: B06AX04

Meccanismo d'azione

Mitapivat è un attivatore della piruvato chinasi e agisce legandosi direttamente al tetramero piruvato chinasi. La forma eritrocitaria della piruvato chinasi (PKR) subisce una mutazione in deficit di PK, che provoca un abbassamento dei livelli di adenosina trifosfato (ATP), una riduzione della durata di vita degli eritrociti ed emolisi cronica. Mitapivat migliora l'omeostasi energetica degli eritrociti aumentando l'attività della PKR.

Effetti farmacodinamici

In volontari sani, riduzioni del 2,3-difosfoglicerato e aumenti delle concentrazioni di ATP sono stati osservati dopo la somministrazione di mitapivat allo *steady state*. Variazioni di questi marcatori farmacodinamici non sono ritenute significative nei soggetti con deficit di PK ai fini della valutazione dell'attività, che deve basarsi esclusivamente su parametri clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Pyrukynd è stata valutata in due studi clinici di fase 3 multinazionali, condotti in pazienti con deficit di PK: *ACTIVATE* e *ACTIVATE-T*.

Pazienti con deficit di PK che non erano sottoposti a trasfusioni regolari (ACTIVATE)

L'efficacia di Pyrukynd è stata valutata in uno studio clinico multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (*ACTIVATE*) di 80 pazienti adulti con deficit di PK che non erano sottoposti a trasfusioni regolari, definiti come soggetti che non avevano ricevuto più di 4 trasfusioni nelle 52 settimane prima del trattamento e nessuna trasfusione nei 3 mesi prima del trattamento. I pazienti sono stati inclusi se avevano presenza documentata di almeno 2 alleli mutanti nel gene PKLR, di cui almeno 1 era una mutazione missense, e una concentrazione di Hb inferiore o pari a 100 g/L. I pazienti omozigoti per la mutazione R479H o con due mutazioni non-missense (senza la presenza di un'altra mutazione missense) nel gene PKLR sono stati esclusi, poiché tali pazienti non avevano raggiunto una risposta emoglobinica (variazione di Hb rispetto al basale $\geq 1,5$ g/dL in > 50 % delle valutazioni) nello studio *dose-ranging* di fase 2. La randomizzazione è stata stratificata per la media delle concentrazioni di Hb allo screening (< 85 vs ≥ 85 g/L) e categoria di mutazione nel gene PKLR (missense/missense vs missense/non-missense). Dopo un periodo di titolazione della dose con 2 fasi sequenziali per un aumento del livello di dose fino a 50 mg due volte al giorno, i pazienti hanno continuato con una dose fissa di Pyrukynd per 12 settimane.

Tra gli 80 pazienti con deficit di PK, 40 sono stati randomizzati a Pyrukynd. Trentacinque dei 40 (87,5%) pazienti trattati con Pyrukynd hanno ricevuto una dose ottimizzata di 50 mg due volte al giorno, dopo il periodo di titolazione della dose. La durata mediana del trattamento con Pyrukynd è stata di 24,1 settimane (intervallo da 23,6 a 27,4 settimane). Nel complesso, 30 (75%) pazienti sono stati esposti a Pyrukynd per > 24 settimane. Tra gli 80 pazienti randomizzati, l'età mediana era di 32,5 anni (intervallo da 18 a 78 anni) e il 40% era di sesso maschile; l'origine etnica era stata riferita nell'87,5% dei pazienti, tra cui 75% bianchi, 10 % asiatici, 1,3% nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico e 1,3% di altra origine etnica.

Le caratteristiche della malattia al basale sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4. Caratteristiche della malattia al basale nei pazienti con deficit di PK che non erano sottoposti a trasfusioni regolari (ACTIVATE)

Caratteristiche della malattia al basale ¹	Totale n = 80
Emoglobina (g/L), n	80
Mediana	85,08
(min, max)	(64,0; 102,3)
Genotipo PKLR, n (%)	
Missense/missense	55 (68,8)
Missense/non-missense	25 (31,3)
Reticolociti (frazione di 1), n	80
Mediana	0,4009
(min, max)	(0,038; 0,827)
Bilirubina indiretta (µmol/L), n	76
Mediana	74,647
(min, max)	(11,03; 294,7)
LDH (U/L), n	79
Mediana	223,5
(min, max)	(101,0; 1 190,5)
Aptoglobina (g/L), n	80
Mediana	0,030
(min, max)	(0,03; 0,70)
Ferritina (µg/L), n	77
Mediana	479,420
(min, max)	(21,36; 5 890,25)
Categoria di T-score femorale mediante DXA, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Mancante	1 (1,3)
Anamnesi positiva per splenectomia, n (%)	58 (72,5)
Anamnesi positiva per colecistectomia, n (%)	58 (72,5)
Precedente terapia chelante, n (%)	15 (18,8)

DXA: assorbimetria a raggi X a doppia energia; LDH: lattato deidrogenasi.

¹ n è il numero di pazienti con dati non mancanti.

L'endpoint primario della risposta emoglobinica era definito come un aumento ≥ 15 g/L della concentrazione di Hb rispetto al basale, mantenuto per 2 o più valutazioni programmate (Settimane 16, 20 e 24) durante il periodo di trattamento a dose fissa senza trasfusioni. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia nei pazienti con deficit di PK che non erano sottoposti a trasfusioni regolari (ACTIVATE)

	Pyrukynd ¹ n = 40	Placebo ¹ n = 40	Differenza ¹	
Endpoint primario	n (%)	n (%)	Differenza aggiustata ² (IC al 95%)	Valore p
Risposta emoglobinica	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001

	Pyrukynd¹ n = 40	Placebo¹ n = 40	Differenza¹	
Endpoint secondari³	Media MQ IC al 95%	Media MQ IC al 95%	Differenza della media MQ (IC al 95%)	Valore p
Emoglobina (g/L)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Bilirubina indiretta (µmol/L)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Reticolociti (frazione di 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
Aptoglobina (g/L)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

IC: intervallo di confidenza, Hb: emoglobina, LDH: lattato deidrogenasi, MQ: minimi quadrati.

¹ Tutti i valori p sono a due code.

² Differenza aggiustata per i fattori di stratificazione della randomizzazione.

³ Gli endpoint secondari sono la variazione media rispetto al basale alle Settimane 16, 20 e 24 per Hb, bilirubina indiretta, reticulociti, LDH e aptoglobina.

Durante lo studio, 2 (5,0%) pazienti nel braccio Pyrukynd e 7 (17,5%) pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto trasfusioni.

Quindici dei 16 pazienti con risposta emoglobinica nello studio *ACTIVATE* hanno proseguito con uno studio di estensione a lungo termine ed erano valutabili per il mantenimento della risposta. Tredici hanno mantenuto gli aumenti della concentrazione di Hb rispetto al basale oltre la soglia di risposta di ≥ 15 g/L all'ultima valutazione dell'Hb disponibile, senza necessitare di trasfusioni. La durata mediana della risposta per i 16 pazienti con risposta emoglobinica è stata di 6,9 mesi (intervallo da 3,3 a oltre 18,4 mesi).

Pazienti con deficit di PK che erano sottoposti a trasfusioni regolari (ACTIVATE-T)

L'efficacia di Pyrukynd è stata valutata in uno studio clinico multinazionale a braccio singolo (*ACTIVATE-T*) di 27 pazienti adulti con deficit di PK che erano sottoposti a trasfusioni regolari. Tali pazienti erano definiti come soggetti che avevano avuto un minimo di 6 episodi trasfusionali e con anamnesi positiva per trasfusioni eseguite in media con una frequenza non superiore a una volta ogni 3 settimane nelle 52 settimane precedenti il consenso informato. Non erano previsti limiti alla quantità di unità di eritrociti ricevute nel corso delle 52 settimane precedenti il consenso informato. I pazienti sono stati inclusi se avevano la presenza documentata di almeno 2 alleli mutanti nel gene PKLR, di cui almeno 1 era una mutazione missense. I pazienti omozigoti per la mutazione R479H o con due mutazioni non-missense (senza la presenza di un'altra mutazione missense) nel gene PKLR sono stati esclusi, poiché tali pazienti non avevano raggiunto una risposta emoglobinica (variazione di Hb rispetto al basale $\geq 1,5$ g/dL in > 50 % delle valutazioni) nello studio *dose-ranging* di fase 2. Dopo un periodo di titolazione della dose con 2 fasi sequenziali per un aumento del livello di dose fino a 50 mg due volte al giorno, i pazienti hanno continuato con una dose fissa di Pyrukynd per 24 settimane.

Tra i 27 pazienti trattati, la durata mediana del trattamento con Pyrukynd è stata di 40,3 settimane (intervallo da 16,3 a 46,3 settimane). Nel complesso, 20 (74,1%) pazienti sono stati esposti a Pyrukynd per >40 settimane. Venticinque dei 27 (92,6%) pazienti trattati con Pyrukynd hanno ricevuto una dose ottimizzata di 50 mg due volte al giorno, dopo il periodo di titolazione della dose. L'età mediana era di 36 anni (intervallo da 18 a 68 anni) e il 25,9% era di sesso maschile; l'origine etnica era stata riferita nell'85,2% dei pazienti, tra cui 74,1% bianchi e 11,1% asiatici. Le caratteristiche della malattia al basale sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Caratteristiche della malattia al basale nei pazienti con deficit di PK che erano sottoposti a trasfusioni regolari (ACTIVATE-T)

Caratteristiche della malattia al basale¹	Pyrukynd n = 27
Emoglobina (g/L), n Mediana (min, max)	27 91,0 (74; 109)
Genotipo PKLR, n (%) Missense/missense Missense/non-missense	20 (74,1) 7 (25,9)
Ferritina (µg/L), n Mediana (min, max)	18 748,445 (163,42; 5 357,04)
Carico trasfusionale Numero di episodi trasfusionali standardizzato a 24 settimane, n Mediana (min, max)	27 4,15 (2,8; 7,8)
Numero di unità di RBC trasfuse standardizzato a 24 settimane, n Mediana (min, max)	27 6,92 (2,8; 20,3)
Categoria di T-score femorale mediante DXA, n (%) ≤ -2,5 > -2,5 - < -1,0 ≥ -1,0 Mancante	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
Anamnesi positiva per splenectomia, n (%)	21 (77,8)
Anamnesi positiva per colecistectomia, n (%)	23 (85,2)
Precedente terapia chelante, n (%)	24 (88,9)

DXA: assorbimetria a raggi X a doppia energia; RBC: eritrociti.

¹ n è il numero di pazienti con dati non mancanti.

L'endpoint primario di risposta di riduzione delle trasfusioni era definito come riduzione ≥ 33% del numero di unità di RBC trasfuse durante il periodo di trattamento a dose fissa, rispetto al carico di trasfusioni storico standardizzato a 24 settimane.

I risultati di efficacia per i pazienti con deficit di PK che erano sottoposti a trasfusioni regolari sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia nei pazienti con deficit di PK che erano sottoposti a trasfusioni regolari (ACTIVATE-T)

Endpoint	Pyrukynd n = 27
Pazienti con risposta di riduzione delle trasfusioni, n (%) IC al 95%	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Riduzione percentuale di unità di RBC rispetto al basale¹ da ≥ 33 a < 50 %, n (%) ≥ 50 %, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)

Endpoint	Pyrukynd n = 27
Pazienti liberi da trasfusioni, n (%) IC al 95%	6 (22,2) (8,6; 42,3)

IC: intervallo di confidenza, RBC: eritrociti.

¹ Calcolato come numero totale di unità di RBC trasfuse nelle 52 settimane precedenti il consenso informato, standardizzato a 24 settimane.

² Un paziente con riduzione $\geq 50\%$ delle unità di RBC rispetto al basale è risultato un *non responder* nell'analisi dell'endpoint primario (risposta di riduzione delle trasfusioni), poiché aveva ricevuto < 12 settimane di trattamento nel periodo a dose fissa.

Tutti i 6 (22,2%) soggetti liberi da trasfusioni nello studio *ACTIVATE-T* sono rimasti tali nello studio di estensione a lungo termine. La durata mediana della risposta per i 6 pazienti è stata di 17,0 mesi (intervallo da oltre 11,5 a oltre 21,8 mesi).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pyrukynd in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit di PK (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Anziani

Gli studi clinici condotti con Pyrukynd non hanno incluso un numero di pazienti di età pari o superiore a 65 anni sufficiente a determinare se essi rispondano diversamente rispetto ai pazienti più giovani.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di mitapivat è stata caratterizzata in adulti sani e in pazienti con deficit di PK. Mitapivat è facilmente assorbito, ampiamente distribuito e presenta una bassa clearance dopo somministrazione orale.

L'autoinduzione della clearance di mitapivat è risultata evidente con la somministrazione ripetuta.

La farmacocinetica di mitapivat ha mostrato una variabilità da bassa a moderata in soggetti adulti sani.

Assorbimento

Mitapivat è stato facilmente assorbito dopo dosi singole e ripetute sia in soggetti sani sia in pazienti con deficit di PK. I valori di T_{max} mediani allo *steady state* sono stati registrati tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione nell'intervallo di dose studiato (da 5 mg a 700 mg due volte al giorno).

La biodisponibilità assoluta dopo una dose singola è stata di circa il 73%.

Mitapivat presenta una solubilità dipendente dal pH. Una solubilità elevata si osserva fino a pH 5,5, con una diminuzione della solubilità a pH più elevati, che può ridurre l'assorbimento di mitapivat.

Effetto del cibo

Dopo la somministrazione in soggetti sani di una dose singola e un pasto ad alto contenuto di grassi (approssimativamente da 900 a 1 000 calorie totali, di cui 500-600 calorie da grassi, 250 calorie da carboidrati e 150 calorie da proteine) non vi sono state variazioni dell' AUC_{inf} , mentre la C_{max} di mitapivat si è ridotta del 42%. La somministrazione di Pyrukynd con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di mitapivat.

Distribuzione

Mitapivat presenta un elevato legame proteico (97,7%) nel plasma, con bassa distribuzione negli eritrociti. Il volume di distribuzione medio (V_z) era di 135 L.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che mitapivat è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo una dose orale singola di 120 mg di mitapivat radiomarcato in soggetti sani, mitapivat immodificato è stato il principale componente in circolazione.

Studi di interazione farmacologica in vitro

Vie metaboliche

Mitapivat induce il CYP3A4 e può indurre anche CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e UGT1A1. Mitapivat può inibire il CYP3A4.

Sistemi di trasporto dei farmaci

Mitapivat è un substrato della P-gp e può indurre e inibire la P-gp.

Eliminazione

Mitapivat ha un $t_{1/2}$ medio compreso tra 16,2 e 79,3 ore dopo la somministrazione di dosi orali singole (da 5 a 2 500 mg) a digiuno in soggetti sani. La CL/F mediana derivata dalla farmacocinetica di popolazione allo *steady state* era pari a 11,5, 12,7 e 14,4 L/h rispettivamente per i regimi di 5 mg due volte al giorno, 20 mg due volte al giorno e 50 mg due volte al giorno.

Dopo una singola somministrazione orale di mitapivat radiomarcato a soggetti sani, il recupero totale della dose radioattiva somministrata è stato dell'89,1%, con il 49,6% nelle urine (2,6% immodificato) e il 39,6% nelle feci (meno dell'1% immodificato).

Linearità/Non linearità

L'AUC e la C_{max} di mitapivat sono aumentate in modo proporzionale alla dose nell'arco dell'intervallo di dose clinicamente pertinente compreso tra 5 e 50 mg due volte al giorno in soggetti sani e in pazienti con deficit di PK.

Popolazioni speciali

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di mitapivat in base all'età, al sesso, all'origine etnica o al peso corporeo.

Anziani

Cinque pazienti di età pari o superiore a 65 anni hanno ricevuto mitapivat negli studi clinici *ACTIVATE* e *ACTIVATE-T*. Non sono state osservate differenze nella farmacocinetica in questi pazienti, rispetto ai pazienti più giovani.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di mitapivat in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa non è stata studiata.

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di mitapivat sono stati valutati nell'ambito delle analisi di farmacocinetica di popolazione. Vi erano 24 pazienti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) e 4 con compromissione renale moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m²). L'AUC allo *steady state* è risultata simile tra i pazienti con funzionalità renale normale e pazienti con

compromissione renale lieve. La media geometrica per l'AUC allo *steady state* rilevata dall'esiguo numero di pazienti con compromissione renale moderata era superiore rispetto a quella dei pazienti con funzionalità renale normale, ma compresa nell'intervallo di AUC allo *steady state* osservato per i pazienti con funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione renale severa.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di mitapivat nei pazienti pediatrici e adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mitapivat non è risultato cancerogeno in topi rasH2 transgenici con somministrazione due volte al giorno, per un minimo di 26 settimane, fino alla dose giornaliera massima totale di 500 mg/kg/die nei maschi (differenza di 6,4 volte rispetto all'esposizione umana) e 250 mg/kg/die nelle femmine (differenza di 2,6 volte rispetto all'esposizione umana).

Nello studio di cancerogenicità della durata di 2 anni, condotto nei ratti, lesioni proliferative e neoplastiche sono state osservate nel fegato, nella tiroide, nelle ovaie e nel pancreas. I reperti nel fegato e nella tiroide sono stati attribuiti all'induzione degli enzimi del CYP e sono stati ritenuti specifici per i roditori. Nelle ovaie, un aumento dell'incidenza o della severità di iperplasia a cellule della granulosa e/o a cellule luteiniche/della granulosa è stato osservato a valori dell'AUC_{0-12hr} di mitapivat > 100 volte superiori all'intervallo osservato nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) di 50 mg due volte al giorno. Iperplasia a cellule acinari benigna e adenoma nel pancreas esocrino sono stati osservati con maggiore incidenza e/o severità nei maschi in tutti i gruppi di dose (30, 100 e 300 mg/kg/die): non è stato determinato un livello senza effetti. L'incidenza di reperti pancreatici era al di fuori dell'intervallo osservato storicamente nel ceppo di test solo alla dose di 300 mg/kg/die (47 volte l'AUC_{0-12hr} umana alla MRHD). Non è nota la pertinenza di questi risultati pancreatici per gli esseri umani.

Mitapivat non è risultato mutageno in un test di retromutazione batterica (test di Ames) *in vitro*. Mitapivat non è risultato clastogenico in un test del micronucleo nei linfociti umani *in vitro*, né nel test del micronucleo del midollo osseo di ratto *in vivo*.

In studi sullo sviluppo embrionofetale, eventi avversi fetali sono stati osservati a valori di AUC₀₋₁₂ 63 volte (ratto) e 3,1 volte (coniglio) superiori al valore dell'AUC_{0-12hr} umana alla MRHD.

In uno studio sullo sviluppo embrionofetale nel ratto, la somministrazione orale di mitapivat è stata associata a eventi avversi fetali, compresa una riduzione del numero medio e della percentuale nella prole di feti vitali, peso medio fetale inferiore e malformazioni scheletriche, dei tessuti molli ed esterne correlate alla sostanza in esame. Il livello senza effetti avversi osservabili (*No-Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) materno e fetale è stato rilevato a una dose di 50 mg/kg/die (13 volte l'AUC_{0-12hr} umana alla MRHD).

In uno studio di tossicità embrionofetale nel coniglio, la somministrazione orale di mitapivat ha determinato una riduzione del peso corporeo medio fetale. Non sono stati osservati effetti sulla morfologia fetale. Il NOAEL materno e fetale è stato rilevato a una dose di 60 mg/kg/die (1,5 volte l'AUC_{0-12hr} umana alla MRHD).

Nei ratti è stato dimostrato che mitapivat induce mortalità perinatale in relazione a parto distocico/prolungato indotto dal farmaco, sia negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale sia negli studi di tossicità negli animali giovani, a dosi \geq 50 mg/kg/die (\geq 20 volte l'AUC_{0-12hr} umana alla MRHD).

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, la somministrazione orale di mitapivat due volte al giorno, a dosi fino a 300 mg/kg/die nei maschi di ratto e 200 mg/kg/giorno nelle femmine di ratto, prima e durante l'accoppiamento, e continuando la somministrazione nelle femmine per tutta

l'organogenesi, non ha prodotto eventi avversi sulla fertilità negli animali maschi o femmine. Sono stati osservati reperti reversibili a carico degli organi riproduttivi di maschi e femmine, ritenuti correlati all'inibizione dell'aromatasi. Nei maschi, reperti microscopici reversibili (degenerazione dei tubuli seminiferi, ritenzione di spermatozoi, corpi residui atipici nei testicoli e maggiore incidenza di detriti cellulari negli epididimi), correlati ad anomalie nei risultati di valutazione spermatica (diminuzione della motilità e della densità spermatiche, aumento del numero di spermatozoi anormali), sono stati osservati a valori di $AUC_{0-12hr} \geq 23$ volte superiori all'esposizione umana alla MRHD. Nelle femmine è stata osservata una riduzione del numero di fasi estrali prima della coabitazione a valori di AUC_{0-12hr} 49 volte superiori all'esposizione umana alla MRHD; tale variazione si è risolta con la cessazione della somministrazione.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti nei maschi e nelle femmine di ratto, sono state osservate alterazioni degli organi riproduttivi, attribuibili all'inibizione dell'aromatasi. Nei maschi una riduzione del peso delle ghiandole sessuali accessorie e un aumento del peso dei testicoli, nonché reperti microscopici nei testicoli e nelle ghiandole sessuali accessorie, sono stati osservati a valori di $AUC_{0-12hr} \geq 4,7$ volte l'esposizione umana alla MRHD. Nelle femmine, un aumento del peso delle ovaie e una riduzione del peso dell'utero, nonché reperti microscopici nell'ovaio e nella vagina, si sono verificati a valori di AUC_{0-12hr} 3,0 volte l'esposizione umana alla MRHD. Tutti i reperti sono stati reversibili.

In uno studio di tossicologia in animali giovani, iniziato in ratti di 7 giorni di età e trattati fino alla maturità sessuale, la maggior parte dei reperti correlati al trattamento è stata ritenuta collegata all'inibizione dell'aromatasi. Nei maschi, reperti microscopici nei testicoli sono stati osservati dal livello di dose bassa di 30 mg/kg/die (1,5 volte l' AUC_{0-12hr} umana alla MRHD), mentre ritardo nella maturità sessuale, risultati anomali della valutazione spermatica e alterazioni dell'accoppiamento e della fertilità sono stati osservati a ≥ 150 mg/kg/die (≥ 22 volte l' AUC_{0-12hr} umana alla MRHD). Nelle femmine, alterazioni del ciclo estrale sono state osservate al livello di dose elevata di 200 mg/kg/die (60 volte l' AUC_{0-12hr} umana alla MRHD). Tutte le alterazioni riproduttive valutabili sono risultate reversibili o parzialmente reversibili. Aumento e riduzione del peso corporeo correlati al trattamento sono stati osservati nei maschi e nelle femmine rispettivamente a ≥ 20 volte l' AUC_{0-12hr} umana alla MRHD e non sono risultati reversibili nelle femmine. Alterazioni ossee, inclusa riduzione della densità e della massa delle ossa, sono state osservate a $\geq 1,5$ e ≥ 20 volte l'esposizione umana rispettivamente nei maschi e nelle femmine. Queste alterazioni sono state pienamente reversibili nelle femmine; nei maschi sono state pienamente reversibili a 1,5 volte l'esposizione umana e parzialmente reversibili a livelli di esposizione più elevati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Mannitolo (E421)
Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Lattosio monoidrato
Triacetina
Indigotina lacca di alluminio (E132)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)

Ossido di ferro nero (E172)

Ammonio idrossido (E527)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Mitapivat compresse è fornito in blister di PVC/PCTFE/alluminio in confezioni di cartone.

Confezioni per la titolazione e il mantenimento della dose:

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film

Confezione di cartone contenente 56 compresse rivestite con film in 4 blister, ciascuno contenente 14 compresse rivestite con film.

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film

Confezione di cartone contenente 56 compresse rivestite con film in 4 blister, ciascuno contenente 14 compresse rivestite con film.

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film

Confezione di cartone contenente 56 compresse rivestite con film in 4 blister, ciascuno contenente 14 compresse rivestite con film.

Confezioni per la riduzione graduale della dose:

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film

Confezione di cartone contenente 7 compresse rivestite con film in un blister.

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film + Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione di cartone da 14 compresse rivestite con film contiene:

7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 20 mg

7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 5 mg

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film + Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film

Ogni confezione di cartone da 14 compresse rivestite con film contiene:

7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 50 mg

7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 20 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito (Irlanda del Nord)

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA (confezione da 56 compresse rivestite con film da 5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER (confezione da 56 compresse rivestite con film da 5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

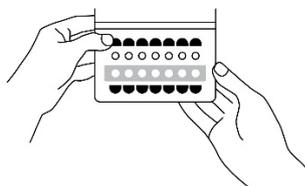
Compressa rivestita con film
14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

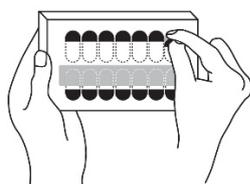
Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. **PREMERE** con il pollice



2. Girare la confezione, **STACCARE** la linguetta sollevata sul retro



3. Premere la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio

PREMERE
STACCARE



DOM.
LUN.
MAR.
MER.
GIO.
VEN.
SAB.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA (confezione da 7 compresse rivestite con film da 5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
7 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER (confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film da 5 mg e confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film 20 mg e 7 compresse rivestite con film da 5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

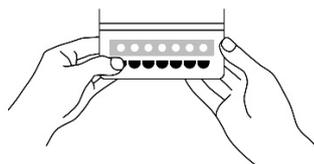
Compressa rivestita con film
7 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

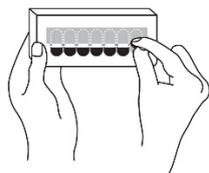
Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. **PREMERE** con il pollice



2. Girare la confezione, **STACCARE** la linguetta sollevata sul retro



3. Premere la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio
Una compressa al giorno

PREMERE
STACCARE

Settimana 1/Settimana 2

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

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/001 7 compresse rivestite con film (7 × 5 mg compresse rivestite con film)
EU/1/22/1662/003 14 compresse rivestite con film (7 × 5 mg + 7 x 20 mg compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (compresse rivestite con film da 5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA (confezione da 56 compresse rivestite con film da 20 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER (confezione da 56 compresse rivestite con film da 20 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

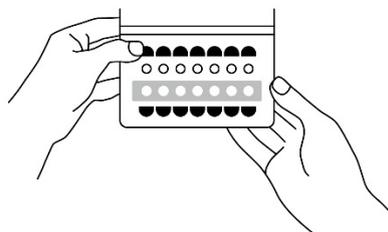
Compressa rivestita con film
14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

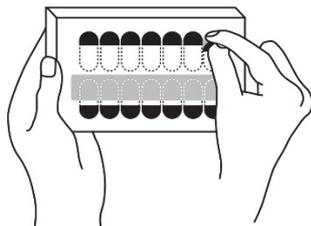
Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. PREMERE con il pollice



2. Girare la confezione, STACCARE la linguetta sollevata sul retro



3. Premere la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio

PREMERE
STACCARE



DOM.
LUN.
MAR.
MER.
GIO.
VEN.
SAB.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BLISTER (confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film da 20 mg e 7 compresse rivestite con film da 5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).
Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Ogni confezione da 14 compresse rivestite con film contiene:
7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 20 mg
7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 5 mg

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER (confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film da 20 mg e 7 compresse rivestite con film da 5 mg e confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film da 50 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

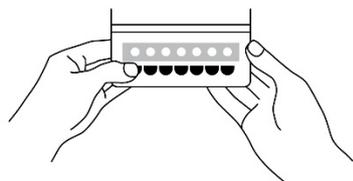
Compressa rivestita con film
7 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

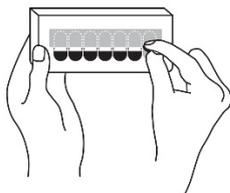
Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. PREMERE con il pollice



2. Girare la confezione, STACCARE la linguetta sollevata sul retro



3. Premere la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio

Una compressa al giorno

PREMERE
STACCARE

Settimana 1/Settimana 2

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

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/003 14 compresse rivestite con film (7 × 5 mg + 7 x 20 mg compresse rivestite con film)

EU/1/22/1662/005 14 compresse rivestite con film (7 × 20 mg + 7 x 50 mg compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (compresse rivestite con film da 20 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA (confezione da 56 compresse rivestite con film da 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER (confezione da 56 compresse rivestite con film da 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

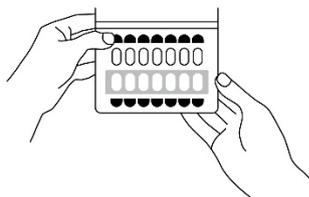
Compressa rivestita con film
14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

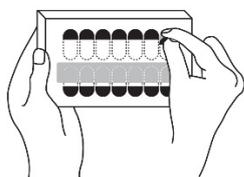
Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. PREMERE con il pollice



2. Girare la confezione, STACCARE la linguetta sollevata sul retro



3. Premere la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio

PREMERE
STACCARE



DOM.
LUN.
MAR.
MER.
GIO.
VEN.
SAB.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA (confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film da 50 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 50 mg di mitapivat (come solfato).
Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Ogni confezione da 14 compresse rivestite con film contiene:
7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 50 mg
7 compresse rivestite con film di Pyrukynd da 20 mg

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

BLISTER (confezione per la riduzione graduale della dose contenente 7 compresse rivestite con film da 50 mg e 7 compresse rivestite con film da 20 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film
mitapivat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di mitapivat (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

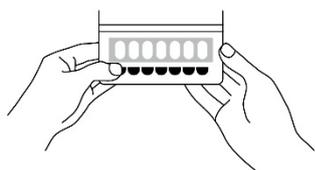
Compressa rivestita con film
7 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

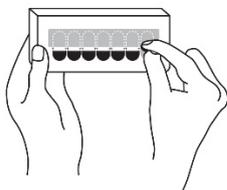
Non dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

ISTRUZIONI PER L'APERTURA

1. PREMERE con il pollice



2. Girare la confezione, STACCARE la linguetta sollevata sul retro



3. Premere la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio
Una compressa al giorno

PREMERE
STACCARE

Settimana 1

Giorno 1
Giorno 2
Giorno 3
Giorno 4
Giorno 5
Giorno 6
Giorno 7

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1662/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER (compresse rivestite con film da 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film
Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film
Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film
mitapivat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pyrukynd e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pyrukynd
3. Come prendere Pyrukynd
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pyrukynd
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Pyrukynd e a cosa serve

Pyrukynd contiene il principio attivo mitapivat.

Pyrukynd è usato per il trattamento degli adulti affetti da una malattia ereditaria chiamata deficit di piruvato chinasi. I pazienti con deficit di piruvato chinasi presentano alterazioni di un enzima nei globuli rossi, chiamato piruvato chinasi, che non consentono loro di funzionare correttamente. Ciò comporta una degradazione troppo rapida dei globuli rossi, un processo noto come anemia emolitica.

Pyrukynd aiuta l'enzima piruvato chinasi a funzionare meglio. Aumenta l'energia nei globuli rossi e impedisce loro di degradarsi troppo rapidamente.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per qualsiasi domanda sulla modalità d'azione di Pyrukynd o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Pyrukynd

Non prenda Pyrukynd

- se è allergico a mitapivat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Pyrukynd.

È importante che non interrompa bruscamente l'assunzione di questo medicinale, perché ciò può portare a un peggioramento dell'anemia, con improvvisa degradazione dei globuli rossi (emolisi acuta).

- Se desidera interrompere il trattamento con Pyrukynd, consulti prima il medico.
- Il medico le spiegherà come interrompere l'assunzione di questo medicinale, di solito riducendo la dose gradualmente. In questo modo si prevencono gli effetti indesiderati causati da un'improvvisa degradazione dei globuli rossi.

Vedere il paragrafo 4 per maggiori informazioni su questi effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché non è noto se mitapivat sia sicuro ed efficace per loro.

Altri medicinali e Pyrukynd

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. In particolare:

Informi il medico o il farmacista se assume uno dei seguenti medicinali, perché possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Pyrukynd (ad esempio, l'insonnia) o impedire a Pyrukynd di agire correttamente:

- alcuni medicinali per le infezioni da funghi, come itraconazolo
- alcuni medicinali per la tubercolosi, come rifampicina
- alcuni medicinali per ulcere dello stomaco, bruciore di stomaco o reflusso acido, come famotidina

Informi il medico o il farmacista se assume uno dei seguenti medicinali, perché Pyrukynd può impedire a questi medicinali di agire correttamente:

- alcuni sedativi, come midazolam
- alcuni anticoncezionali (contraccettivi) contenenti ormoni, come etinilestradiolo
- alcuni medicinali chemioterapici per il trattamento dei tumori, come irinotecan, ciclofosfamida, paclitaxel
- alcuni medicinali che aiutano a smettere di fumare, come bupropione
- alcuni medicinali per ulcere dello stomaco, bruciore di stomaco o reflusso acido, come omeprazolo
- alcuni medicinali per il diabete di tipo 2, come repaglinide
- alcuni anticoagulanti, come warfarin, dabigatran etexilato
- alcuni medicinali per i problemi al cuore, come digossina
- alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia, come carbamazepina, fenitoina, acido valproico
- alcuni medicinali usati per il sollievo del dolore intenso, come alfentanil
- alcuni medicinali usati per la prevenzione del rigetto dopo un trapianto d'organo, come ciclosporina, sirolimus, tacrolimus
- alcuni medicinali usati per il trattamento del ritmo del cuore anomalo, come chinidina
- alcuni medicinali usati per il trattamento delle emicranie, come ergotamina
- alcuni medicinali usati per il trattamento del dolore cronico, come fentanil
- alcuni medicinali usati per il controllo di movimenti o suoni involontari, come pimozide
- alcuni medicinali usati per il trattamento o la prevenzione delle riacutizzazioni della gotta, come colchicina

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Deve evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Pyrukynd,

- perché potrebbe essere dannoso per il nascituro
- consulti immediatamente il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale.

Allattamento

Se intende allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno né quali effetti potrebbe avere sul bambino.

Fertilità

Durante il trattamento con Pyrukynd, può esserci un impatto sulla capacità di concepire delle donne e degli uomini. Chiedi consiglio al medico o al farmacista se sta pianificando di avere un bambino.

Contracezione per le donne

Se è in età fertile, deve usare misure contraccettive affidabili durante il trattamento con Pyrukynd e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose.

Durante il trattamento con Pyrukynd, è possibile che alcuni medicinali anticoncezionali contenenti ormoni (come la pillola) non funzionino come previsto, il che significa che lei potrebbe essere a rischio di gravidanza. Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere riguardo ai metodi contraccettivi che potrebbero essere giusti per lei durante il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È possibile che si manifesti difficoltà a dormire (insonnia) durante il trattamento con Pyrukynd. Se ciò accade, presti attenzione quando guida veicoli o utilizza macchinari.

Pyrukynd contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Pyrukynd

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

La dose iniziale raccomandata di Pyrukynd è una compressa da 5 mg due volte al giorno. Il medico può aumentare gradualmente la dose a intervalli di alcune settimane, sulla base dei risultati degli esami

del sangue (livelli di emoglobina) e della risposta della sua malattia, fino a un massimo di una compressa da 50 mg due volte al giorno.

Deve continuare a prendere il medicinale a meno che il medico non le dica di interromperlo.

Modalità di assunzione

Pyrukynd viene assunto per bocca.

- Ingerisca la compressa intera.
- Può prenderla con o senza cibo.
- Non deve dividere, frantumare, masticare o sciogliere le compresse.

Anziani

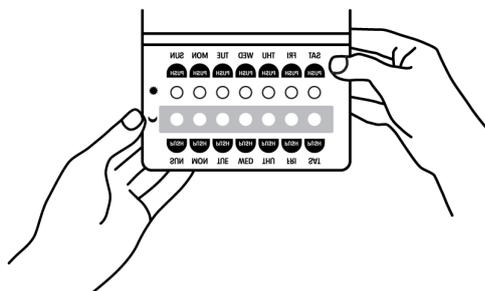
Pyrukynd è stato usato in un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non vi sono dati che suggeriscano la necessità di una dose diversa per i pazienti anziani rispetto agli adulti più giovani.

Istruzioni per l'apertura dei blister

Le immagini seguenti mostrano come estrarre la compressa dal blister.

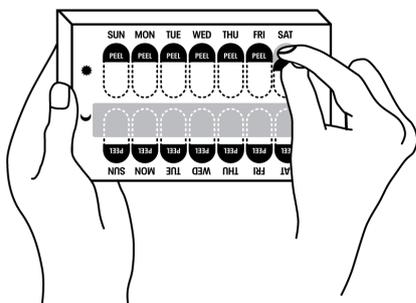
Individui la corretta cella del blister indicata dal giorno della settimana e, se pertinente, dall'ora del giorno (dose del mattino o della sera, come indicato sul blister dai simboli del sole e della luna). Sulla linguetta corrispondente:

1. PREMA con il pollice.



L'immagine sopra mostra l'interno del blister.

2. Giri la confezione, STACCHI la linguetta sollevata sul retro.



L'immagine sopra mostra il retro del blister.

3. Prema la compressa per farla uscire dal foglio di alluminio.

Se prende più Pyrukynd di quanto deve

Se ha preso più Pyrukynd di quanto deve, contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé la confezione per mostrare al medico quale medicinale ha assunto.

Se dimentica di prendere Pyrukynd

- Se dimentica una dose e sono trascorse più di 4 ore dall'orario di assunzione previsto, la prenda non appena possibile.
- Se dimentica una dose e sono trascorse più di 4 ore dall'orario di assunzione previsto, non prenda una dose sostitutiva. Prenda la dose programmata successiva come farebbe normalmente.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Pyrukynd

Non interrompa improvvisamente l'assunzione di questo medicinale.

- Se desidera interrompere il trattamento con Pyrukynd, consulti prima il medico.
- Il medico le spiegherà come interrompere l'assunzione di questo medicinale, di solito riducendo la dose gradualmente.

In questo modo si evitano gli effetti indesiderati causati da un'improvvisa degradazione dei globuli rossi.

Consulti il paragrafo 4 per maggiori informazioni su questi effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- difficoltà a dormire (insonnia)
- riduzione dei livelli dell'ormone estrone, osservata negli esami del sangue negli uomini
- nausea

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- vampata di calore
- aumento dei livelli dell'ormone testosterone, osservato negli esami del sangue negli uomini
- riduzione dei livelli dell'ormone estradiolo, osservata negli esami del sangue negli uomini

Effetti indesiderati che possono verificarsi con l'interruzione improvvisa di Pyrukynd

Se interrompe improvvisamente il trattamento con Pyrukynd, i sintomi possono comprendere:

- sensazione di profonda stanchezza
- ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi (itterizia)
- mal di schiena
- urine scure.

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi dei sintomi sopra elencati dopo l'interruzione di questo medicinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pyrukynd

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sull'astuccio del blister e sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Pyrukynd

Il principio attivo è mitapivat.

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di mitapivat (come solfato).

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di mitapivat (come solfato).

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di mitapivat (come solfato).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg e 50 mg compresse rivestite con film

Gli altri componenti sono:

- *nucleo della compressa*: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, mannitolo (E421) e sodio stearil fumarato

- *film di rivestimento*: ipromellosa (E464), titanio biossido (E171), lattosio monoidrato, triacetina, indigotina lacca di alluminio (E132)

- *inchiostro da stampa*: gomma lacca (E904), ossido di ferro nero (E172) e ammonio idrossido (E527). Vedere paragrafo 2 "Pyrukynd contiene lattosio e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Pyrukynd e contenuto della confezione

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film tonde, di colore azzurro, di circa 5 mm di diametro, con "M5" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film tonde, di colore azzurro, di circa 8 mm di diametro, con "M20" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film oblunghe, di colore azzurro, di dimensioni di circa 16 mm × 6,8 mm, con “M50” stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull’altro.

Confezioni per l’inizio e la continuazione del trattamento

Pyrukynd 5 mg, 20 mg e 50 mg compresse rivestite con film sono disponibili in 4 blister, ciascuno contenente 14 compresse rivestite con film. Ogni confezione contiene 56 compresse rivestite con film.

Confezioni per la riduzione o l’interruzione del trattamento

Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film sono disponibili anche in blister contenenti 7 compresse rivestite con film.

Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film + Pyrukynd 5 mg compresse rivestite con film sono disponibili in blister contenenti 14 compresse rivestite con film (7 compresse rivestite con film da 20 mg + 7 compresse rivestite con film da 5 mg).

Pyrukynd 50 mg compresse rivestite con film + Pyrukynd 20 mg compresse rivestite con film sono disponibili in blister contenenti 14 compresse rivestite con film (7 compresse rivestite con film da 50 mg + 7 compresse rivestite con film da 20 mg).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito (Irlanda del Nord)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.