

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės
Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės
Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, apvalios, maždaug 5 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „M5“, o kita pusė yra lygi.

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, apvalios, maždaug 8 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „M20“, o kita pusė yra lygi.

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, ovalios formos, maždaug 16 mm x 6,8 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „M50“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pyrukynd skirtas piruvato kinazės stokai (PK stokai) gydyti suaugusiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra po 5 mg, vartojama per burną du kartus per parą.

Siekiant laipsniškai didinti hemoglobino (Hb) koncentraciją ir kuo labiau padidinti poveikį, Pyrukynd reikia titruoti skiriant tolesnes po 5 mg du kartus per parą, po 20 mg du kartus per parą ir po 50 mg du kartus per parą dozes, tolesnes dozes didinant nuosekliai kas 4 savaites (žr. 1 lentelę). Prieš didinant iki kito dozės lygio, reikia įvertinti Hb koncentraciją ir transfuzijos poreikį, nes kai kuriems pacientams galima pasiekti ir išlaikyti normalią Hb koncentraciją, skiriant po 5 mg du kartus per parą arba po 20 mg du kartus per parą dozes. Didžiausia rekomenduojama dozė yra po 50 mg du kartus per parą.

Pyrukynd skirtas ilgalaikiam gydymui. Jeigu pacientui nepagerėja hemolizinė anemija skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę, remiantis paciento laboratorinių tyrimų rezultatais ir klinicine būkle, Pyrukynd vartojimą reikia visiškai nutraukti, nebent yra kitas neveiksmingumo paaiškinimas (pvz., kraujavimas, operacija, kitos esamos ligos).

1 lentelė. Dozės titravimo ir palaikymo schema

Trukmė	Dozės titravimas ir palaikymas
Nuo 1-osios dienos iki 4-osios savaitės	Visi pacientai: po 5 mg du kartus per parą
Nuo 5-osios iki 8-osios savaitės	Jeigu Hb koncentracija yra mažesnė už normalų intervalą arba pacientui prireikė transfuzijos per paskutines 8 savaites: - padidinkite dozę iki po 20 mg du kartus per parą ir išlaikykite ją 4 savaites. Jeigu Hb koncentracija įeina į normalų intervalą ir pacientui neprireikė transfuzijos per paskutines 8 savaites: - išlaikykite po 5 mg du kartus per parą dozę.
Nuo 9-osios iki 12-osios savaitės	Jeigu Hb koncentracija yra mažesnė už normalų intervalą arba pacientui prireikė transfuzijos per paskutines 8 savaites: - padidinkite dozę iki po 50 mg du kartus per parą ir toliau išlaikykite ją. Jeigu Hb koncentracija įeina į normalų intervalą ir pacientui neprireikė transfuzijos per paskutines 8 savaites: - išlaikykite esamą dozę (po 5 mg du kartus per parą arba po 20 mg du kartus per parą).
Palaikomasis gydymas	Jeigu Hb koncentracija sumažėjo, apsvarstykite galimybę didinti dozę iki didžiausios po 50 mg du kartus per parą dozės, kaip nurodyta schemeje pirmiau.

Laikinas arba visiškas vartojimo nutraukimas

Siekiant sumažinti ūminės hemolizės riziką, reikia vengti staiga laikinai arba visiškai nutraukti Pyrukynd vartojimą. Dozę reikia palaipsniui mažinti, kad vaistinio preparato vartojimas būtų visiškai

nutrauktas per 1-2 savaitių laikotarpį (žr. 2 lentelę). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia ūminės hemolizės su sunkėjančia anemija požymių (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

2 lentelė. Palaipsnio dozės mažinimo schema

Esama dozė	Palaipsnio dozės mažinimo schema		
	1-7 diena	8-14 diena	15 diena
Po 5 mg du kartus per parą	5 mg kartą per parą	Visiškai nutraukti vartojimą	D. n.
Po 20 mg du kartus per parą	20 mg kartą per parą	5 mg kartą per parą	Visiškai nutraukti vartojimą
Po 50 mg du kartus per parą	50 mg kartą per parą	20 mg kartą per parą	Visiškai nutraukti vartojimą

D. n. - duomenys nebūtinai.

Praleista dozė

Jeigu nuo praleistos Pyrukynd dozės vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 4 valandos, dozę reikia vartoti kiek galima greičiau. Jeigu nuo praleistos dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 4 valandos, praleistos dozės vartoti nereikia, ir pacientui reikia nurodyti palaukti iki kitos pagal schemą vartojamos dozės. Po to pacientas turi toliau vartoti dozes pagal įprastą schemą.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reiškinių

Jei dėl nepageidaujamo reiškinių ir (arba) netoleravimo reikia mažinti dozę, ją galima mažinti iki kito mažesnio dozės lygio – po 20 mg du kartus per parą arba po 5 mg du kartus per parą.

Jeigu pacientui reikia visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinių, reikia laikytis palaipsnio dozės mažinimo schemos (2 lentelė). Tais atvejais, kai rizika pacientui dėl nepageidaujamo reiškinių yra didesnė už ūminės hemolizės riziką dėl staigaus vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, gydymą galima nutraukti nemažinant dozės ir reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia ūminės hemolizės su sunkėjančia anemija požymių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą senyviems pacientams nepakanka. Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Mitapivato farmakokinetika buvo ištirta su suaugusiais tiriamaisiais, turinčiais vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą. Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, dozės keisti nerekomenduojama. Mitapivatas nebuvo ištirtas su pacientais, turinčiais sunkų kepenų funkcijos sutrikimą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Pyrukynd saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra. Atlikti ikiklinikiniai tyrimai su gyvūnų jaunikliais (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pyrukynd galima vartoti valgio metu arba nevalgant. Tabletę reikia praryti visą. Tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti ar tirpinti negalima, nes šiuo metu nėra duomenų, patvirtinančių kitus vartojimo metodus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ūminė hemolizė

Ūminė hemolizė su dėl to pasireiškusia anemija nustatyta, staiga laikinai arba visiškai nutraukus Pyrukynd vartojimą (žr. 4.8 skyrių). Reikia vengti staiga laikinai arba visiškai nutraukti gydymą Pyrukynd. Rekomenduojama palaipsniui mažinti dozę, o ne staiga nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Jeigu gydymas staiga nutraukiamas, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia ūminės hemolizės ir anemijos požymių, tarp kurių gali būti šie simptomai ir požymiai: gelta, skleros gelta ir tamsus šlapimas.

Veiksmingumas įvairių tipų mutacijų atžvilgiu

I 2 (du) III fazės klinikinius tyrimus *ACTIVATE* ir *ACTIVATE-T* nebuvo įtraukti pacientai, kurie buvo homozigotiniai R479H mutacijos atžvilgiu arba kuriems buvo 2 prasmės nekeičiančios (angl. *non-missense*) mutacijos (nesant kitos keičiančios prasmę (angl. *missense*) mutacijos) PKLR gene. II fazės klinikiniame tyrime dalyvavo 10 tiriamųjų su 2 prasmės nekeičiančiomis mutacijomis (nesant kitos keičiančios prasmę mutacijos) PKLR gene ir 5 tiriamieji, kurie buvo homozigotiniai R479H mutacijos atžvilgiu. Tikėtina, kad pacientams, kuriems yra šių mutacijų, gydymas Pyrukynd bus mažiau veiksmingas (žr. 5.1 skyrių). Jeigu klinikinės naudos nepastebima, gydymą reikia visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Hormoniniai kontraceptikai

Mitapivatas gali mažinti sisteminę hormoninių kontraceptikų, kurie yra jautrūs citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai (pvz., etinilestradiolio), ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių). Vaisingo amžiaus moteris reikia informuoti apie papildomų arba kitų kontracepcijos metodų naudojimo poreikį (žr. 4.6 skyrių).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vartojant specifinius vaistinius preparatus kartu su mitapivatu, gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika arba pakisti mitapivato veiksmingumas ar kartu vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių). Pradedant gydymą mitapivatu arba kitais kartu su mitapivatu vartojamais vaistiniais preparatais arba visiškai nutraukiant gydymą, reikia atsižvelgti į galimą vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką.

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Mitapivatą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4, taip pat jis yra P-glikoproteino (P-gp) substratas. Mitapivatas aktyvina CYP3A4 ir taip pat gali aktyvinti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 bei uridino difosfato gliukuronoziltransferazę 1A1 (UGT1A1). Mitapivatas gali slopinti CYP3A4. Mitapivatas gali aktyvinti ir slopinti P-gp (žr. 5.2 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis mitapivatui

CYP3A4 inhibitoriai

Itrakonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) poveikis vienos mitapivato dozės farmakokinetikai buvo vertinamas I fazės tyrimo metu. Itrakonazolas padidino mitapivato AUC_{0-t} , AUC_{∞} ir C_{max} atitinkamai 4,7 karto, 4,9 karto ir 1,7 karto. Dėl padidėjusios mitapivato ekspozicijos plazmoje gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika. Reikia vengti CYP3A4 inhibitorius vartoti kartu su mitapivatą (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu vartoti CYP3A4 inhibitorių būtina, reikia stebėti, ar pacientams nepadidėja nepageidaujamų reakcijų rizika (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 induktoriai

Rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) poveikis vienos mitapivato dozės farmakokinetikai buvo vertinamas I fazės tyrimo metu. Rifampicinas sumažino mitapivato AUC_{0-t} , AUC_{∞} ir C_{max} atitinkamai 91 %, 91 % ir 77 %. Dėl sumažėjusios mitapivato ekspozicijos plazmoje gali sumažėti mitapivato veiksmingumas. Reikia vengti CYP3A4 induktorius vartoti kartu su mitapivatą (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu vartoti CYP3A4 induktorių būtina, reikia stebėti, ar pacientams nesumažėja mitapivato veiksmingumas.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Mitapivatui būdingas nuo pH priklausomas tirpumas (žr. 5.2 skyrių), todėl vartojant kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., famotidinu), gali sumažėti mitapivato absorbcija (žr. 4.4 skyrių). Mitapivato vartojimas kartu su skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais klinikinio vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimu vertinamas nebuvo. Jeigu kartu vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistinius preparatus būtina, reikia stebėti, ar pacientams nesumažėja mitapivato veiksmingumas.

Mitapivato poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai

Mitapivato poveikis (100 mg du kartus per parą) vienos dozės midazolamo (jautraus CYP3A4 substrato) farmakokinetikai buvo vertintas I fazės tyrimu. Mitapivatas, esant pusiausvyrinei koncentracijai, sumažino midazolamo AUCs (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) ir C_{max} atitinkamai 53 % ir 37 %. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo mitapivatą metu skirti kitus vaistinius preparatus, kurie nėra jautrūs CYP3A4 substratai (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vartoti mitapivatą kartu su jautriais CYP3A4 substratais būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač skiriant mažo terapinio indekso substratus (pvz., alfentanilį, karbamazepiną, ciklosporiną, ergotaminą, fentanilį, pimozydą, chinidiną, sirolimužą, takrolimužą).

Hormoniniai kontraceptikai

Mitapivatas gali keisti sisteminę hormoninių kontraceptikų, kurie yra jautrūs CYP3A4 substratai (pvz., etinilestradiolio), ekspoziciją (žr. 4.4 skyrių) ir gali keisti jų veiksmingumą (žr. 4.6 skyrių).

UGT1A1, CYP2B6 ir CYP2C substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, mitapivatas gali aktyvinti UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 (žr. 5.2 skyrių) bei gali mažinti šių fermentų substratų (pvz., irinotekano [UGT1A1]; bupropiono [CYP2B6]; omeprazolo [CYP2C19]; repaglinido [CYP2C8]; varfarino [CYP2C9]) sisteminę ekspoziciją. Mitapivato vartojimas kartu su šių fermentų substratais klinikinio vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimu vertinamas nebuvo. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo mitapivatą metu skirti kitus vaistinius preparatus, kurie nėra UGT1A1 substratai ar jautrūs CYP2B6

arba CYP2C substratai (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nemažėja šių fermentų substratų, ypač mažo terapinio indekso substratų, terapinis poveikis (pvz., irinotekano [UGT1A1]; ciklofosfamido [CYP2B6]; valpro rūgšties [CYP2C19]; paklitakselio [CYP2C8]; varfarino, fenitoino [CYP2C9]).

P-gp substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, mitapivatas gali aktyvinti ir slopinti P-gp (žr. 5.2 skyrių) ir gali keisti šio nešiklio substratų (pvz., dabigatrano eteksilato) sisteminę ekspoziciją. Mitapivato vartojimas kartu su P-gp substratais klinikiniu vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimu vertinamas nebuvo. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo mitapivatu metu skirti kitus vaistinius preparatus, kurie nėra P-gp substratai (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vartoti mitapivatą kartu su P-gp substratais būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač skiriant mažo terapinio indekso substratus (pvz., kolchiciną, digoksiną).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo Pyrukynd metu turi vengti pastoti.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pyrukynd metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės vartojimo. Mitapivatas gali mažinti sisteminę hormoninių kontraceptikų, kurie yra jautrūs CYP3A4 substratai, ekspoziciją (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Reikia apsvarstyti galimybę naudoti papildomus arba kitus kontracepcijos metodus.

Nėštumas

Duomenų apie mitapivato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Pyrukynd nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar mitapivatas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar susilaikyti nuo gydymo Pyrukynd.

Vaisingumas

Duomenų apie mitapivato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamą poveikį patinų ir patelių reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Kol vartojamas mitapivatas, gali sumažėti moters ir vyro vaisingumas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pyrukynd gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia nurodyti būti atsargiems vairuojant arba valdant mechanizmus, jeigu gydymo Pyrukynd metu jiems pasireiškia nemiga (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pyrukynd saugumo vertinimas buvo paremtas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo PK stoka, kuriems nebuvo reguliariai atliekama transfuzija (ACTIVATE), ir vienos grupės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo PK stoka, kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija (ACTIVATE-T), patirtimi.

Dažniausia nepageidaujama reakcija abiejų tyrimų metu buvo nemiga (19,4 %), dažniausi nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai buvo sumažėjusi estrono koncentracija (vyrams) (43,5 %) ir sumažėjusi estradiolio koncentracija (vyrams) (8,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su Pyrukynd susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo PK stoka, išvardytos lentelėje toliau.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Psichikos sutrikimai	Nemiga	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Karščio pylimas
Tyrimai	Sumažėjusi estrono koncentracija (vyrams)	Padidėjusi testosterono koncentracija kraujyje (vyrams) Sumažėjusi estradiolio koncentracija (vyrams)

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Ūminė hemolizė

Staiga laikinai arba visiškai nutraukus Pyrukynd vartojimą, gali pasireikšti ūminė hemolizė (žr. 4.4 skyrių). Kaip laikinai arba visiškai nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyriuje.

II fazės tyrimo metu staiga nutraukus Pyrukynd vartojimą, 2 iš 52 pacientų (3,8 %) pasireiškė hemolizė, įskaitant 1 sunkų nepageidaujamą ūminės hemolizės reiškinį. Abiem pacientams, kuriems buvo skiriama pradinė Pyrukynd po 300 mg du kartus per parą dozė, per pirmąsias 3 gydymo savaites nustatytas greitas ir didelis Hb padidėjimas. Po to Pyrukynd vartojimas buvo staiga visiškai nutrauktas palaipsniui nemažinant dozės, dėl to pasireiškė ūminė hemolizė su anemija. Pacientams, kurie vėliau gydymo kurso metu praleido kelias Pyrukynd dozes arba kuriems dozė buvo palaipsniui mažinama, ūminės hemolizės reiškiniai nebuvo.

Lytinių hormonų kiekio pokyčiai

Mitapivatas yra silpnas aromatazės inhibitorius *in vitro*. Tyrimo ACTIVATE metu 1 iš 16 (6,3 %) vyrų testosterono koncentracija padidėjo iki normalią viršijančios koncentracijos bei atitinkamai 2 iš 16 (12,5 %) ir 9 iš 16 (56,3 %) vyrų estradiolio ir estrono koncentracija sumažėjo ir nesiekė apatinės

normos ribos. Tyrimo *ACTIVATE-T* metu 1 iš 7 vyrų (14,3 %) estrono koncentracija sumažėjo ir nesiekė apatinės normos ribos. Šie lytinių hormonų kiekio pokyčiai išliko visą tyrimo laikotarpį. Pacientams, kurie tyrimo pagrindinio laikotarpio pabaigoje visiškai nutraukė Pyrukynd vartojimą, hormonų kiekio pokyčiai buvo grįžtami. Lytinių hormonų analizė pacientėms buvo ribota dėl hormonų kiekio fiziologinių svyravimų, kurie tikėtini viso normalaus menstruacijų ciklo metu, ir pacienčių vartojamų įvairių tipų hormoninių kontraceptikų.

Nemiga

Tyrimo *ACTIVATE* metu nemigos dažnis buvo panašus pacientams, kuriems buvo skiriamas Pyrukynd, ir pacientams, kuriems buvo skiriamas placebo, nemiga nustatyta 6 iš 27 (22,2 %) pacientų tyrimo *ACTIVATE-T* metu. II fazės tyrimo metu 5 iš 27 (18,5 %) pacientų, gydytų po 50 mg du kartus per parą, ir 16 iš 25 (64 %) pacientų, gydytų po 300 mg du kartus per parą doze, pasireiškė nemiga pagrindinio laikotarpio metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems yra PK stoka, buvo vertinamos iki po 300 mg du kartus per parą mitapivato dozės. Sveikiems tiriamiesiems buvo skiriama iki 2 500 mg kaip viena dozė ir po 700 mg du kartus per parą 14 dienų. Klinikinio tyrimo metu vienas pacientas vartojo po 150 mg du kartus per parą, didesnę už to tyrimo metu rekomenduojamą dozę (po 50 mg du kartus per parą), ir nepatyrė jokių susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Pacientams, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skiriama didesnė už didžiausią rekomenduojamą (po 50 mg du kartus per parą) dozę, nustatyti nepageidaujami reiškiniai, susiję su visiems pacientams būdingomis mitapivato saugumo savybėmis.

Perdozavimo atveju pacientus reikia simptomiškai gydyti ir, jei reikia, taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – B06AX04.

Veikimo mechanizmas

Mitapivatas yra piruvato kinazės aktyvatorius, jis veikia tiesiogiai jungdamasis prie piruvato kinazės tetramero. Esant piruvato kinazės stokai, mutuoja raudonųjų kraujo ląstelių (angl. RBC) piruvato kinazės (PKR) forma, dėl to sumažėja adenosino trifosfato (ATF) koncentracija, sutrumpėja RBC gyvavimo trukmė ir pasireiškia lėtinė hemolizė. Mitapivatas gerina RBC energijos homeostazę, didindamas PKR aktyvumą.

Farmakodinaminis poveikis

Sveikiems savanoriams vartojus mitapivato iki nuostoviosios koncentracijos, nustatytas 2,3-difosfoglicerato koncentracijos sumažėjimas ir ATF koncentracijos padidėjimas. Šių farmakodinamikos žymenų pokyčiai nelaikomi reikšmingais vertinant aktyvumą tiriamiesiems, kuriems buvo PK stoka, kuri turi priklausyti tik nuo klinikinių parametrų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pyrukynd veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 tarptautinius III fazės klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo PK stoka: *ACTIVATE* ir *ACTIVATE-T*.

Pacientai, kuriems buvo PK stoka, kuriems nebuvo reguliariai atliekama transfuzija (ACTIVATE)
Pyrukynd veiksmingumas buvo vertinamas atliekant tarptautinį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (*ACTIVATE*), kuriame dalyvavo 80 suaugusių pacientų, kuriems buvo PK stoka, kuriems nebuvo reguliariai atliekama transfuzija, apibrėžiamų kaip pacientai, kuriems atliktos ne daugiau kaip 4 transfuzijos per 52 savaitių iki gydymo laikotarpį ir neatlikta jokių transfuzijų per 3 mėnesių iki gydymo laikotarpį. Pacientai buvo įtraukti, jeigu jiems buvo dokumentais patvirtinti bent 2 mutantiniai aleliai PKLR gene, iš kurių bent 1 buvo prasmę keičianti mutacija, ir 100 g/l (10 g/dl; 6,2 mmol/l) arba mažesnė Hb koncentracija. Pacientai, kurie buvo homozigotiniai R479H mutacijos atžvilgiu arba kuriems buvo 2 prasmės nekeičiančios mutacijos (nesant kitos keičiančios prasmę mutacijos) PKLR gene, į tyrimą nebuvo įtraukti, nes šiems pacientams nebuvo pasiektas Hb atsakas ($\geq 1,5$ g/dl Hb arba $\geq 1,5$ g/dl, arba $\geq 0,9$ mmol/l) pokytis nuo pradinio įvertinimo tiriant > 50 % įvertinimų) II fazės optimalios dozės nustatymo tyrimo metu. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal atrankos tyrimų Hb koncentracijų vidurkį (< 85 ir ≥ 85 g/l; $< 8,5$ ir $\geq 8,5$ g/dl; $< 5,3$ ir $\geq 5,3$ mmol/l) bei PKLR geno mutacijos kategoriją (prasmę keičianti / prasmę keičianti ir prasmę keičianti / prasmės nekeičianti). Po dozės titravimo laikotarpio su 2 nuosekliais etapais dozei padidinti iki po 50 mg du kartus per parą, pacientai toliau vartojo fiksuotą Pyrukynd dozę 12 savaitių.

40 iš 80 pacientų, kuriems buvo PK stoka, buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti Pyrukynd. Trisdešimt penkiems iš 40 (87,5 %) pacientų, kuriems buvo skiriamas Pyrukynd, buvo skiriama optimizuota po 50 mg du kartus per parą dozė po dozės titravimo laikotarpio. Gydymo Pyrukynd trukmės mediana buvo 24,1 savaitės (23,6-27,4 savaitės intervalas). Iš viso 30 (75 %) pacientų vartojo Pyrukynd > 24 savaites. 80 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų amžiaus mediana buvo 32,5 metų (18-78 intervalas), 40 % buvo vyrai; rasė nustatyta 87,5 % pacientų: 75 % baltodžiai, 10 % azijiečiai, 1,3 % vietiniai havajiečiai arba kitų Ramiojo vandenyno salų gyventojai ir 1,3 % buvo kitų rasių.

Pradinės ligos charakteristikos pateikiamos 4 lentelėje.

4 lentelė. Pacientų, kuriems buvo PK stoka, kuriems nebuvo reguliariai atliekama transfuzija (ACTIVATE), pradinės ligos charakteristikos

Pradinės ligos charakteristikos ¹	Iš viso N = 80
Hemoglobinas (g/l)², n	80
Mediana	85,08
(min., maks.)	(64,0; 102,3)
PKLR genotipas, n (%)	
Prasmę keičianti / prasmę keičianti	55 (68,8)
Prasmę keičianti / prasmės nekeičianti	25 (31,3)
Retikuliocitai (1 frakcija), n	80
Mediana	0,4009
(min., maks.)	(0,038; 0,827)
Netiesioginis bilirubinas (μmol/l), n	76
Mediana	74,647
(min., maks.)	(11,03; 294,7)
LDH (V/l), n	79
Mediana	223,5
(min., maks.)	(101,0; 1 190,5)
Haptoglobinas (g/l), n	80
Mediana	0,030
(min., maks.)	(0,03; 0,70)

Pradinės ligos charakteristikos¹	Iš viso N = 80
Feritinas (µg/l), n	77
Mediana	479,420
(min., maks.)	(21,36; 5 890,25)
Šlaunikaulio T balų kategorija pagal DXA, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Nėra	1 (1,3)
Ankstesnė splenektomija, n (%)	58 (72,5)
Ankstesnė cholecistektomija, n (%)	58 (72,5)
Ankstesnis gydymas chelatais, n (%)	15 (18,8)

DXA - dvigubos energijos rentgeno absorbcionometrija, LDH - laktatdehidrogenazė.

¹ n yra pacientų, kurių duomenų netrūksta, skaičius.

² Pradinio įvertinimo Hb, g/dL: mediana – 8,51 (intervalas: 6,4–10,2). Pradinio įvertinimo Hb, mmol/L: mediana – 5,28 (intervalas: 4,0–6,3).

Pirminė Hb atsako vertinamoji baigtis buvo apibrėžiama kaip Hb koncentracijos padidėjimas ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) nuo pradinio įvertinimo, išlikęs 2 arba daugiau planinių įvertinimų metu (po 16, 20 ir 24 savaitių) fiksuotos dozės vartojimo be transfuzijų laikotarpiu. Veiksmingumo rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė. Pacientų, kuriems buvo PK stoka, kuriems nebuvo reguliariai atliekama transfuzija, veiksmingumo rezultatai (ACTIVATE)

	Pyrukynd¹ N = 40	Placebas¹ N = 40	Skirtumas¹	
Pirminė vertinamoji baigtis	n (%)	n (%)	Koreguotasis skirtumas² (95 % PI)	p vertė
Hb atsakas	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Antrinės vertinamosios baigtys³	MK metodu apskaičiuotas vidurkis 95 % PI	MK metodu apskaičiuotas vidurkis 95 % PI	MK metodu apskaičiuotas vidurkių skirtumas (95 % PI)	p vertė
Hemoglobinas (g/l)⁴	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Netiesioginis bilirubinas (µmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikuliocitai (1 frakcija)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (V/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobinas (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

PI - pasikliautinis intervalas, Hb - hemoglobinas, LDH - laktatdehidrogenazė, MK - mažiausieji kvadratai.

¹ Visos p vertės yra dvipusės.

² Skirtumas koreguotas pagal stratifikavimo faktorių randomizaciją.

³ Antrinės vertinamosios baigtys yra vidutinis Hb, netiesioginio bilirubino, retikuliocitų, LDH ir haptoglobino pokytis per 16, 20 ir 24 savaites nuo pradinio įvertinimo.

⁴ Pakoreguotasis skirtumas g/dl vienetais yra 1,82 (95 % PI: 1,24; 2,40). Pakoreguotasis skirtumas mmol/l vienetais yra 1,13 (95 % PI: 0,77; 1,49).

Tyrimo metu 2 (5,0 %) pacientams Pyrukynd grupėje ir 7 (17,5 %) pacientams placebo grupėje buvo atliktos transfuzijos.

Penkiolika iš 16 pacientų, kuriems buvo Hb atsakas tyrimo *ACTIVATE* metu, toliau dalyvavo ilgalaikiame tęstiniame tyrime ir jiems buvo galima vertinti atsako išlikimą. Trylikai išliko Hb koncentracijos padidėjimas nuo pradinio įvertinimo, didesnis už atsako ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) ribinę vertę paskutinio tyrimo Hb įvertinimo metu, transfuzijų neprireikė. 16 pacientų, kuriems buvo Hb atsakas, atsako trukmės mediana buvo 6,9 mėnesio (nuo 3,3 iki 18,4+ mėnesio intervalas).

Pacientai, kuriems buvo PK stoka, kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija (ACTIVATE-T) Pyrukynd veiksmingumas buvo vertinamas atliekant tarptautinį, vienos grupės klinikinį tyrimą (*ACTIVATE-T*), kuriame dalyvavo 27 suaugę pacientai, kuriems buvo PK stoka ir kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija. Pacientai, kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija, buvo apibrėžiami kaip pacientai, kuriems buvo atliktos mažiausiai 6 transfuzijos ir anksčiau transfuzijos buvo atliekamos vidutiniškai ne dažniau kaip kartą per 3 savaites per 52 savaitių iki informuoto sutikimo laikotarpį. RBC masės vienetų kiekio, skirto per 52 savaitių iki informuoto sutikimo laikotarpį, apribojimų nebuvo. Pacientai buvo įtraukti, jeigu jiems buvo dokumentais patvirtinti bent 2 mutantiniai aleliai PKLR gene, iš kurių bent 1 buvo prasmę keičianti mutacija. Pacientai, kurie buvo homozigotiniai R479H mutacijos atžvilgiu arba kuriems buvo 2 prasmės nekeičiančios mutacijos (nesant kitos keičiančios prasmę mutacijos) PKLR gene, į tyrimą nebuvo įtraukti, nes šiems pacientams nebuvo pasiektas Hb atsakas ($\geq 1,5$ g/dl arba $\geq 1,5$ g/dl, arba $\geq 0,9$ mmol/l) Hb pokytis nuo pradinio įvertinimo tiriant > 50 % įvertinimų) II fazės optimalios dozės nustatymo tyrimo metu. Po dozės titravimo laikotarpio su 2 nuosekliais etapais dozei padidinti iki po 50 mg du kartus per parą, pacientai toliau vartojo fiksuotą Pyrukynd dozę 24 savaites.

27 gydytiems pacientams gydymo Pyrukynd trukmės mediana buvo 40,3 savaitės (16,3-46,3 savaitės intervalas). Iš viso 20 (74,1 %) pacientų vartojo Pyrukynd > 40 savaitių. Dvidešimt penkiems iš 27 (92,6 %) pacientų, kuriems buvo skiriamas Pyrukynd, buvo skiriama optimizuota po 50 mg du kartus per parą dozė po dozės titravimo laikotarpio. Amžiaus mediana buvo 36 metai (18-68 metų intervalas), 25,9 % buvo vyrai; rasė nustatyta 85,2 % pacientų: 74,1 % baltodžiai ir 11,1 % azijiečiai. Pradinės ligos charakteristikos pateikiamos 6 lentelėje.

6 lentelė. Pacientų, kuriems buvo PK stoka, kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija (ACTIVATE-T), pradinės ligos charakteristikos

Pradinės ligos charakteristikos ¹	Pyrukynd N = 27
Hemoglobinas (g/l)², n	27
Mediana	91,0
(min., maks.)	(74; 109)
PKLR genotipas, n (%)	
Prasmę keičianti / prasmę keičianti	20 (74,1)
Prasmę keičianti / prasmės nekeičianti	7 (25,9)
Feritinas (μg/l), n	18
Mediana	748,445
(min., maks.)	(163,42; 5 357,04)
Transfuzijų kiekis	
Transfuzijos epizodų kiekis, standartizuotas pagal 24 savaites, n	27
Mediana	4,15
(min., maks.)	(2,8; 7,8)
Perpiltas RBC masės vienetų kiekis, standartizuotas pagal 24 savaites, n	27
Mediana	6,92
(min., maks.)	(2,8; 20,3)

Pradinės ligos charakteristikos¹	Pyrukynd N = 27
Šlaunikaulio T balų kategorija pagal DXA, n (%)	
≤ -2,5	1 (3,7)
> -2,5 - < -1,0	15 (55,6)
≥ -1,0	10 (37,0)
Nėra	1 (3,7)
Ankstesnė splenektomija, n (%)	21 (77,8)
Ankstesnė cholecistektomija, n (%)	23 (85,2)
Ankstesnis gydymas chelatais, n (%)	24 (88,9)

DXA - dvigubos energijos rentgeno absorbcionometrija, RBC - raudonosios kraujo ląstelės.

¹ n yra pacientų, kurių duomenų netrūksta, skaičius.

² Pradinio įvertinimo Hb, g/dL: mediana – 9,10 (intervalas: 7,4–10,9). Pradinio įvertinimo Hb, mmol/L: mediana – 5,64 (intervalas: 4,6–6,8).

Transfuzijų kiekį mažinančio atsako pirminė vertinamoji baigtis buvo apibrėžiama kaip RBC masės vienetų, perpiltų per fiksuotos dozės laikotarpį, kiekio sumažėjimas $\geq 33\%$, palyginti su ankstesniu transfuzijų kiekiu, standartizuotu pagal 24 savaites.

Pacientų, kuriems buvo PK stoka, kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija, veiksmingumo rezultatai pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. Pacientų, kuriems buvo PK stoka, kuriems buvo reguliariai atliekama transfuzija, veiksmingumo rezultatai (ACTIVATE-T)

Vertinamoji baigtis	Pyrukynd N = 27
Pacientai, kuriems buvo transfuzijų kiekį mažinantis atsakas, n (%)	10 (37,0)
95 % PI	(19,4; 57,6)
Procentinis RBC masės vienetų kiekio sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo¹	1 (3,7)
Nuo ≥ 33 iki $< 50\%$, n (%)	10 (37,0)
$\geq 50\%$, n (%) ²	
Pacientai, kuriems transfuzijų neatlikta, n (%)	6 (22,2)
95 % PI	(8,6; 42,3)

PI - pasikliautinis intervalas, RBC - raudonosios kraujo ląstelės.

¹ Apskaičiuota kaip visas RBC masės vienetų kiekis, perpiltas per 52 savaites iki informuoto sutikimo, standartizuotas pagal 24 savaites.

² Vienam pacientui, kuriam nuo pradinio įvertinimo $\geq 50\%$ sumažėjo RBC masės vienetų kiekis, pirminės vertinamosios baigties (transfuzijų kiekį mažinančio atsako) analizėje atsakas buvo įvertintas kaip nepasiektas, nes jam buvo taikomas < 12 savaičių gydymas fiksuotos dozės laikotarpiu.

Ilgalaikio tęstinio tyrimo metu tranzfuzijų vis dar nebuvo atliekama visiems 6 (22,2 %) tiriamiesiems, kuriems tranzfuzijų nebuvo atliekama tyrimo ACTIVATE-T metu. 6 pacientų atsako trukmės mediana buvo 17,0 mėnesio (nuo 11,5+ iki 21,8+ mėnesio intervalas).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Pyrukynd tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis PK stokai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Senyvi žmonės

Klinikiniuose Pyrukynd tyrimuose nedalyvavo pakankamai 65 metų ir vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Mitapivato farmakokinetika nustatyta sveikiems suaugusiems ir pacientams, kuriems buvo PK stoka. Išgertas mitapivatas greitai absorbuojamas, plačiai pasiskirsto, jam būdingas mažas klirensas.

Po kartotinių dozių vartojimo buvo akivaizdi mitapivato klirenso autoindukcija.

Mitapivato farmakokinetikai buvo būdingas mažas arba vidutinis kintamumas sveikiems suaugusiems tiriamiesiems.

Absorbcija

Po vienkartinę ir kartotinių dozių vartojimo sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, kuriems buvo PK stoka, mitapivatas buvo greitai absorbuojamas. T_{max} verčių mediana esant nuostoviajai koncentracijai buvo 0,5-1 valanda po dozės vartojimo skiriant visų dozių intervalą (nuo po 5 mg iki po 700 mg du kartus per parą).

Absoliutus biologinis įsisavinamumas po vienos dozės buvo maždaug 73 %.

Mitapivatui būdingas nuo pH priklausomas tirpumas. Didelis tirpumas nustatytas esant iki pH 5,5, tirpumas mažėjo didėjant pH, dėl to gali sumažėti mitapivato absorbcija.

Maisto poveikis

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vieną dozę su riebiu maistu (iš viso maždaug 900-1 000 kalorijų, 500-600 kalorijų iš riebalų, 250 kalorijų iš angliavandenių ir 150 kalorijų iš baltymų) AUC_{inf} nepakito, o mitapivato C_{max} sumažėjo 42 %. Mitapivato vartojimas su riebiu maistu kliniškai reikšmingo poveikio mitapivato farmakokinetikai neturėjo.

Pasiskirstymas

Mitapivatas gerai jungiasi su plazmos baltymais (97,7 %), pasiskirstymas RBC yra mažas. Vidutinis pasiskirstymo tūris (V_z) buvo 135 l.

Biotransformacija

In vitro tyrimai parodė, kad mitapivatą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną 120 mg radioaktyviu izotopu žymėto mitapivato dozę, pagrindinis cirkuliuojantis komponentas buvo nepakitęs mitapivatas.

In vitro vaistų sąveikos tyrimai

Metabolizmo mechanizmai

Mitapivatas aktyvina CYP3A4 ir taip pat gali aktyvinti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 bei UGT1A1. Mitapivatas gali slopinti CYP3A4.

Vaistų nešiklių sistemos

Mitapivatas yra P-gp substratas ir gali aktyvinti bei slopinti P-gp.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną dozę (nuo 5 mg iki 2 500 mg) nevalgius, mitapivato vidutinė $t_{1/2}$ yra nuo 16,2 iki 79,3 val. Populiacijos farmakokinetikos duomenys rodo, kad CL/F mediana esant nuostoviajai koncentracijai buvo atitinkamai 11,5, 12,7 ir 14,4 l/h, taikant po 5 mg du kartus per parą, po 20 mg du kartus per parą ir po 50 mg du kartus per parą vartojimo režimą.

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną radioaktyviu izotopu žymėto mitapivato dozę, iš viso buvo pašalinta 89,1 % išgertos radioaktyvios dozės, 49,6 % – su šlapimu (2,6 % nepakitusia forma) ir 39,6 % – su išmatomis (mažiau kaip 1 % nepakitusia forma).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Mitapivato AUC ir $C_{\max}$ didėjo proporcingai dozei, skiriant visą kliniškai reikšmingą po 5-50 mg du kartus per parą dozių intervalą sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, kuriems buvo PK stoka.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingo poveikio mitapivato farmakokinetikai atsižvelgiant į amžių, lytį, rasę arba kūno svorį nenustatyta.

Senyvi žmonės

Klinikinių tyrimų *ACTIVATE* ir *ACTIVATE-T* metu mitapivatas buvo skiriamas 5 pacientams, kuriems buvo 65 arba daugiau metų. Farmakokinetikos skirtumų šiems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Mitapivato farmakokinetika buvo ištirta su suaugusiais tiriamaisiais, turinčiais vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (Child-Pugh B klasės). Pavartojus vieną 50 mg mitapivato dozę per burną, tiriamiesiems, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, buvo 36 % didesnė ekspozicija (AUC_{∞}) mitapivatui, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali. Šis ekspozicijos skirtumas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. $C_{\max}$ geometrinio vidurkio vertės grupėse buvo panašios. Didelių pokyčių tiriamųjų, turinčių vidutinį kepenų funkcijos sutrikimą, plazmos baltymo jungimuisi arba pusinei eliminacijai, palyginti su sveikųjų kontroline grupe, nebuvo. Mitapivatas nebuvo ištirtas su tiriamaisiais, turinčiais sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (Child-Pugh C klasės).

Sutrikusi inkstų funkcija

Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka mitapivato farmakokinetikai buvo vertinama atliekant populiacijos farmakokinetikos analizes. 24 pacientams buvo lengvas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFR] nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min./1,73 m²) ir 4 pacientams buvo vidutinio sunkumo (aGFR nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, ir pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, nuostoviosios koncentracijos AUC buvo panaši. Nuostoviosios koncentracijos AUC geometrinis vidurkis mažam skaičiui pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo didesnis nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, tačiau įėjo į nuostoviosios koncentracijos AUC, nustatytos pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, intervalą (žr. 4.2 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

Vaikų populiacija

Mitapivato farmakokinetika vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Mitapivatas nebuvo kancerogeniškas transgeninėms rasH2 pelėms, duodant du kartus per parą bent 26 savaites iki didžiausios bendros paros dozės, kuri buvo 500 mg/kg per parą pelių patinams (6,4 karto skirtumas pagal ekspoziciją žmogui) ir 250 mg/kg per parą pelių patelėms (2,6 karto skirtumas pagal ekspoziciją žmogui).

2 metų trukmės žiurkių kancerogeniškumo tyrimo metu nustatyti proliferaciniai ir neoplaziniai pakitimai kepenyse, skydliaukėje, kiaušidėse ir kasoje. Pakitimai kepenyse ir skydliaukėje buvo priskiriami CYP fermento indukcijai ir buvo laikomi specifiniais graužikams. Kiaušidėse nustatytas padidėjęs granuliozinių ir (arba) geltonkūnio / granuliozinių ląstelių hiperplazijos dažnis ir (arba) sunkumas, kai mitapivato AUC_{0-12h} vertės > 100 kartų viršijo intervalą, nustatytą žmogui vartojant didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD) – po 50 mg du kartus per parą. Nustatytas

padidėjęs gerybinės acinarinės hiperplazijos ir adenomos egzokrininėje kasoje dažnis ir (arba) sunkumas patinams visų dozių grupėse (30, 100 ir 300 mg/kg per parą): nepageidaujamo poveikio riba nenustatyta. Kasos pakitimų dažnis neįėjo tik į intervalą, anksčiau nustatytą tiriamai padermei duodant 300 mg/kg per parą (47 kartus viršijanti AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD). Kasos pokyčių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Atvirkštinės bakterijų mutacijos (*Ames*) tyrimu mitapivato mutageniškumo *in vitro* nenustatyta. Mitapivato klastogeniškumo *in vitro* žmonių limfocitų mikrobranduolių tyrimu ir *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimu nenustatyta.

Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai vaisiui nustatyti esant AUC₀₋₁₂ vertėms, 63 kartus (žiurkėms) ir 3,1 karto (triušiams) viršijančioms AUC_{0-12h} vertę žmogui vartojant DŽRD.

Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimo metu sugirdomas mitapivatas buvo susijęs su nepageidaujamais reiškiniais vaisiui, įskaitant sumažėjusį gyvybingų vaisių vidutinį skaičių ir gyvybingų vadų dalį, mažesnę vidutinį vaisiaus svorį ir su tiriamuoju vaistiniu preparatu susijusius išorinius, minkštųjų audinių ir skeleto apsigimimus. Nustatyta nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *no-observed adverse effect level*, NOAEL) vaikingai patelei ir vaisiui buvo 50 mg/kg per parą (13 kartų viršijanti AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD).

Toksinio poveikio triušų embrionui ir vaisiui tyrimo metu sugirdomas mitapivatas sąlygojo mažesnę vidutinį vaisiaus svorį. Poveikio vaisiaus morfologijai nenustatyta. NOAEL vaikingai patelei ir vaisiui buvo 60 mg/kg per parą (1,5 karto viršijanti AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD).

Nustatyta, kad žiurkėms mitapivatas skatino perinatalinį mirtingumą, susijusį su vaistinio preparato sukeliama distocija / užsitęsusiu vaisiaus atsivedimu toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi bei jaunikliams tyrimų metu, duodant ≥ 50 mg/kg per parą dozes (≥ 20 kartų viršijančias AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD).

Vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimo metu du kartus per parą iki 300 mg/kg per parą dozėmis žiurkių patinams ir 200 mg/kg per parą dozėmis žiurkių patelėms prieš poravimąsi ir poravimosi metu bei patelėms toliau organogenezės metu sugirdomas mitapivatas nepageidaujamų reiškinų patinų arba patelių vaisingumui nesukėlė. Nustatyti grįžtami duomenys, susiję su patinų ir patelių reprodukcijos organais, kurie buvo laikomi susijusiais su aromatazės slopinimu. Patinams grįžtami mikroskopiniai pakitimai (sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija, spermatidų sumažėjimas, atipiniai likutiniai kūneliai sėklidėse ir padidėjęs ląstelių irimo produktų dažnis sėklidės prielipe), koreliuojantys su nenormaliais spermos vertinimo rezultatais (sumažėjusiu spermos judumu ir tankiu, padidėjusiu nenormalių spermatozoidų kiekiu), nustatyti AUC_{0-12h} vertėms ≥ 23 kartus viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DŽRD. Patelėms sumažėjęs rujanų etapų skaičius prieš kohabitaciją nustatytas AUC_{0-12h} vertėms 49 kartus viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DŽRD, ir šis pokytis išnyko nutraukus vartojimą.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkių patiniais ir patelėmis, nustatyti reprodukcijos organų pakitimai, jie buvo priskiriami aromatazės slopinimui. Patinams mažesnis priedinių lytinių liaukų svoris ir didesnis sėklidžių svoris, taip pat mikroskopiniai pakitimai sėklidėse ir priedinėse lytinėse liaukose nustatyti AUC_{0-12h} vertėms $\geq 4,7$ karto viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DŽRD. Patelėms didesnis kiaušidžių svoris ir mažesnis gimdos svoris bei mikroskopiniai pakitimai kiaušidėse ir makštyje nustatyti AUC_{0-12h} vertėms 3,0 karto viršijant ekspoziciją žmogui. Visi pakitimai buvo grįžtami.

Atliekant toksikologinio poveikio jaunikliams tyrimą su 7 dienų amžiaus žiurkėmis, gydomomis iki lytinės brandos, dauguma su gydymu susijusių pakitimų buvo laikomi susijusiais su aromatazės slopinimu. Patinams mikroskopiniai pakitimai sėklidėse nustatyti duodant mažą 30 mg/kg per parą dozę (1,5 karto viršijančią AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD), uždelsta lytinė branda, nenormalūs spermos vertinimo rezultatai ir poravimosi bei vaisingumo pokyčiai nustatyti duodant ≥ 150 mg/kg per parą (≥ 22 kartus viršijančią AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD). Patelėms rujanų ciklo pokyčiai nustatyti

duodant didelę 200 mg/kg per parą dozę (60 kartų viršijančią AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD). Visi vertinti tinkami reprodukcijos pokyčiai buvo grįžtami arba iš dalies grįžtami. Su gydymu susijęs kūno svorio sumažėjimas ir padidėjimas patinams ir patelėms nustatytas atitinkamai ≥ 20 kartų viršijant AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD, patelėms jis nebuvo grįžtamas. Kaulų pakitimai, įskaitant mažesnę kaulų tankį ir masę, patinams ir patelėms nustatyti atitinkamai $\geq 1,5$ ir ≥ 20 kartų viršijant ekspoziciją žmogui. Šie pakitimai patelėms buvo visiškai grįžtami, patinams jie buvo visiškai grįžtami 1,5 karto viršijant ekspoziciją žmogui ir iš dalies grįžtami esant didesnei ekspozicijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Manitolis (E421)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Triacetinas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Amonio hidroksidas (E527)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Mitapivato tabletės tiekiamos PVC/PCTFE/Al lizdinių plokštelių dėkluose dėžutėse.

Dozės titravimo ir palaikymo pakuotės:

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės

Dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės 4 lizdinių plokštelių dėkluose, kiekviename yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės

Dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės 4 lizdinių plokštelių dėkluose, kiekviename yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės

Dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės 4 lizdinių plokštelių dėkluose, kiekviename yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Palaipsnio dozės mažinimo pakuotės:

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės

Dėžutė, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės lizdinių plokštelių dėkle.

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės + Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje dėžutėje, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių, yra:
7 plėvele dengtos tabletės po 20 mg Pyrukynd
7 plėvele dengtos tabletės po 5 mg Pyrukynd

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės + Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje dėžutėje, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių, yra:
7 plėvele dengtos tabletės po 50 mg Pyrukynd
7 plėvele dengtos tabletės po 20 mg Pyrukynd

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,99 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Mėlynos, ovalios formos, maždaug 16 mm x 6,8 mm dydžio plėvele dengtos tabletės su mėlynu rašalu abiejose pusėse atspausdintu užrašu „M100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pyrukynd skirtas suaugusiems, sergantiems su anemija susijusia nuo transfuzijos priklausoma ir nuo transfuzijos nepriklausoma alfa arba beta talasemija, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis hematologinių ligų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 100 mg, vartojama du kartus per parą.

Pyrukynd skirtas ilgalaikiam gydymui. Pyrukynd vartojimą reikia nutraukti, jei po 6 mėnesių pacientams, sergantiems nuo transfuzijos nepriklausoma talasemija, arba po 1 metų pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma talasemija, hemolizinė anemija nepagerėja, remiantis paciento laboratorinių tyrimų rezultatais ir klinicine būkle, nebent yra kitas neveiksmingumo paaiškinimas (pvz., kraujavimas, operacija, kitos esamos ligos).

Dozės keitimas, pertraukimas ar nutraukimas

Jei pacientui dėl kokios nors priežasties reikia pertraukti arba nutraukti Pyrukynd vartojimą, prieš pertraukimą arba nutraukimą galima apsvarstyti galimybę sumažinti dozę iki 100 mg vieną kartą per parą.

Jei Hb koncentracija viršija viršutinę normos ribą (VNR), dozę galima sumažinti iki 100 mg vieną kartą per parą, kol paciento Hb sumažės iki VNR arba žemiau.

Nurodymus dėl Pyrukynd vartojimo pertraukimo arba nutraukimo dėl hipertransaminazemijos žr. 4.4 skyriuje.

Praleista dozė

Jeigu nuo praleistos Pyrukynd dozės vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 4 valandos, dozę reikia vartoti kiek galima greičiau. Jeigu nuo praleistos dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 4 valandos, praleistos dozės vartoti nereikia, ir pacientui reikia nurodyti palaukti iki kitos pagal schemą vartojamos dozės. Po to pacientas turi toliau vartoti dozes pagal įprastą schemą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą senyviems pacientams nepakanka. Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Mitapivato farmakokinetika buvo ištirta su suaugusiais tiriamaisiais, turinčiais vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą. Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, dozės keisti nerekomenduojama. Mitapivatas nebuvo ištirtas su pacientais, turinčiais sunkų kepenų funkcijos sutrikimą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Pyrukynd saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra. Atlikti ikiklinikiniai tyrimai su gyvūnų jaunikliais (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pyrukynd galima vartoti valgio metu arba nevalgant. Tabletę reikia praryti visą. Tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti ar tirpinti negalima, nes šiuo metu nėra duomenų, patvirtinančių kitus vartojimo metodus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipertransaminazemija

Pacientams, sergantiems talasemija ir gydytiems mitapivatu, per pirmuosius 6 gydymo mėnesius buvo pastebėtas kepenų pažeidimas (žr. 4.8 skyrių). Kepenų tyrimai turi būti atliekami prieš pradedant vartoti Pyrukynd, o vėliau – kas mėnesį pirmuosius 6 mėnesius ir pagal klinikines indikacijas. Pyrukynd vartojimą reikia nutraukti, jei pastebimas kliniškai reikšmingas kepenų tyrimų rodiklių padidėjimas arba alaninaminotransferazės aktyvumas > 5 kartus viršija VNR. Pyrukynd vartojimą reikia nutraukti, jei įtariamas kepenų pažeidimas dėl mitapivato.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Hormoniniai kontraceptikai

Mitapivatas gali mažinti sisteminę hormoninių kontraceptikų, kurie yra jautrūs citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai (pvz., etinilestradiolio), ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių). Vaisingo amžiaus moteris reikia informuoti apie papildomų arba kitų kontracepcijos metodų naudojimo poreikį (žr. 4.6 skyrių).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vartojant specifinius vaistinius preparatus kartu su mitapivatu, gali padidėti nepageidaujamo reakcijos rizika arba pakisti mitapivato veiksmingumas ar kartu vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių). Pradedant gydymą mitapivatu arba kitais kartu su mitapivatu vartojamais vaistiniais preparatais arba visiškai nutraukiant gydymą, reikia atsižvelgti į galimą vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką.

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Klinikinių duomenų ribotumas

Klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys aktyvia ir (arba) nekontroliuojama širdies arba plaučių liga.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Mitapivatą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4, taip pat jis yra P-glikoproteino (P-gp) substratas. Mitapivatas aktyvina CYP3A4 ir taip pat gali aktyvinti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 bei uridino difosfato gliukuronoziltransferazę 1A1 (UGT1A1). Mitapivatas gali slopinti CYP3A4. Mitapivatas gali aktyvinti ir slopinti P-gp (žr. 5.2 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis mitapivatui

CYP3A4 inhibitoriai

Itrakonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) poveikis vienos mitapivato dozės farmakokinetikai buvo vertinamas I fazės tyrimo metu. Itrakonazolas padidino mitapivato AUC_{0-t} , AUC_{∞} ir C_{max} atitinkamai 4,7 karto, 4,9 karto ir 1,7 karto. Dėl padidėjusios mitapivato ekspozicijos plazmoje gali padidėti nepageidaujamų reakcijų rizika. Reikia vengti CYP3A4 inhibitorius vartoti kartu su mitapivatu (žr. 4.4 skyrių). Jei kartu vartoti vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių yra neišvengiama, mitapivato dozė turi būti 100 mg vieną kartą per parą, o pacientai turi būti stebimi dėl padidėjusios nepageidaujamų reakcijų rizikos. Vartojant vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, pacientai neturėtų viršyti 100 mg dozės vieną kartą per parą.

CYP3A4 induktoriai

Rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) poveikis vienos mitapivato dozės farmakokinetikai buvo vertinamas I fazės tyrimo metu. Rifampicinas sumažino mitapivato AUC_{0-t} , AUC_{∞} ir C_{max} atitinkamai 91 %, 91 % ir 77 %. Dėl sumažėjusios mitapivato ekspozicijos plazmoje gali sumažėti mitapivato veiksmingumas. Reikia vengti CYP3A4 induktorius vartoti kartu su mitapivatu (žr. 4.4 skyrių). Jeigu kartu vartoti CYP3A4 induktorių būtina, reikia stebėti, ar pacientams nesumažėja mitapivato veiksmingumas. Pacientai neturėtų viršyti rekomenduojamos 100 mg dozės du kartus per parą.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Klinikinio vaistų tarpusavio sąveikos tyrimo metu mitapivato vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie padidina skrandžio pH, nebuvo įvertintas; tačiau, remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, talasemija sergantiems pacientams kartu vartojant protonų siurblio inhibitorius, nuostoviosios būklės AUC ir C_{max} klinikiniu požiūriu reikšmingų pokyčių nepastebėta.

Mitapivato poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP3A4 substratai

Mitapivato poveikis (100 mg du kartus per parą) vienos dozės midazolamo (jautraus CYP3A4 substrato) farmakokinetikai buvo vertintas 1 fazės tyrime. Mitapivatas, esant pusiausvyrinei koncentracijai, sumažino midazolamo AUCs (AUC_{0-t} , AUC_{∞}) ir C_{max} atitinkamai 53 % ir 37 %. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo mitapivatu metu skirti kitus vaistinius preparatus, kurie nėra jautrūs CYP3A4 substratai (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vartoti mitapivato kartu su jautriais CYP3A4 substratais būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač skiriant mažo terapinio indekso substratus (pvz., alfentanilį, karbamazepiną, ciklosporiną, ergotaminą, fentanilį, pimozydą, chinidiną, sirolimužą, takrolimužą).

Hormoniniai kontraceptikai

Mitapivatas gali keisti sisteminę hormoninių kontraceptikų, kurie yra jautrūs CYP3A4 substratai (pvz., etinilestradiolio), ekspoziciją (žr. 4.4 skyrių) ir gali keisti jų veiksmingumą (žr. 4.6 skyrių).

UGT1A1, CYP2B6 ir CYP2C substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, mitapivatas gali aktyvinti UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 (žr. 5.2 skyrių) bei gali mažinti šių fermentų substratų (pvz., irinotekano [UGT1A1]; bupropiono [CYP2B6]; omeprazolo [CYP2C19]; repaglinido [CYP2C8]; varfarino [CYP2C9]) sisteminę ekspoziciją. Mitapivato vartojimas kartu su šių fermentų substratais klinikiniu vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimu vertinamas nebuvo. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo mitapivatu metu skirti kitus vaistinius preparatus, kurie nėra UGT1A1 substratai ar jautrūs CYP2B6 arba CYP2C substratai (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nemažėja šių fermentų substratų, ypač mažo terapinio indekso substratų, terapinis poveikis (pvz., irinotekano [UGT1A1]; ciklofosfamido [CYP2B6]; valpro rūgšties [CYP2C19]; paklitakselio [CYP2C8]; varfarino, fenitoino [CYP2C9]).

P-gp substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, mitapivatas gali aktyvinti ir slopinti P-gp (žr. 5.2 skyrių) ir gali keisti šio nešiklio substratų (pvz., dabigatrano eteksilato) sisteminę ekspoziciją. Mitapivato vartojimas kartu su P-gp substratais klinikiniu vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimu vertinamas nebuvo. Reikia apsvarstyti galimybę gydymo mitapivatu metu skirti kitus vaistinius preparatus, kurie nėra P-gp substratai (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vartoti mitapivato kartu su P-gp substratais būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač skiriant mažo terapinio indekso substratus (pvz., kolchiciną, digoksiną).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo Pyrukynd metu turi vengti pastoti.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Pyrukynd metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės vartojimo. Mitapivatas gali mažinti sisteminę hormoninių kontraceptikų, kurie yra jautrūs CYP3A4 substratai, ekspoziciją (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Reikia apsvarstyti galimybę naudoti papildomus arba kitus kontracepcijos metodus.

Nėštumas

Duomenų apie mitapivato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Pyrukynd nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar mitapivatas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar susilaikyti nuo gydymo Pyrukynd.

Vaisingumas

Duomenų apie mitapivato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė grįžtamą poveikį patinų ir patelių reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Kol vartojamas mitapivatas, gali sumažėti moters ir vyro vaisingumas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pyrukynd gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia nurodyti būti atsargiems vairuojant arba valdant mechanizmus, jeigu gydymo Pyrukynd metu jiems pasireiškia nemiga (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Pyrukynd saugumo įvertinimas grindžiamas dviejų randomizuotų dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų patirtimi: vienas atliktas su suaugusiu pacientu, sergančiu nuo transfuzijos nepriklausoma alfa arba beta talasemija (*ENERGIZE*), o kitas – su suaugusiu pacientu, sergančiu nuo transfuzijos priklausoma alfa arba beta talasemija (*ENERGIZE-T*). Abiejuose tyrimuose 301 tiriamasis vartojo Pyrukynd dvigubai koduotu laikotarpiu, o 292 tiriamieji vartojo Pyrukynd > 12 mėnesių, o paskui tęsė tą vartojimą atvirojo gydymo tęstiniu laikotarpiu. Pyrukynd saugumo profilis buvo apibūdinamas atsižvelgiant į duomenis tiek iš dvigubai koduoto, tiek iš atvirojo gydymo laikotarpio.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos abiejuose tyrimuose buvo galvos skausmas (24,9 %) ir nemiga (24,3 %), o dažniausi normos neatitinkantys laboratorinių tyrimų rezultatai buvo sumažėjusi estrono koncentracija (vyrams) (57,8 %), laisvojo testosterono kiekio padidėjimas (vyrams) (57,4 %), testosterono kiekio padidėjimas kraujyje (vyrams) (40,2 %) ir estradiolio kiekio sumažėjimas (vyrams) (15,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su Pyrukynd susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo talasemija, išvardytos lentelėje toliau.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Sistemos organų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Psichikos sutrikimai	Nemiga		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys	
Širdies sutrikimai		Širdies plakimai, perplakimai	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hipertransaminazemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežėjimas Bėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija Skausmas galūnėje	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Proteinurija
Tyrimai	Sumažėjęs estrono kiekis (vyrams) Padidėjęs laisvojo testosterono kiekis (vyrams) Padidėjęs testosterono kiekis kraujyje (vyrams) Sumažėjęs estradiolio kiekis (vyrams)		

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Hipertransaminazemija

Tyrimuose *ENERGIZE* ir *ENERGIZE-T* 2 iš 301 paciento (0,66 %), vartojusio Pyrukynd, patyrė nepageidaujamų reiškinių, rodančių kepenų ląstelių pažeidimą dvigubai koduoto laikotarpio metu. Atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu dar trims pacientams po perėjimo nuo placebo prie Pyrukynd pasireiškė nepageidaujamų reiškinių, rodančių kepenų ląstelių pažeidimą. 2 iš 5 pacientų reiškiniai buvo sunkūs (reikalavo hospitalizacijos), o likusių 3 – nesunkūs. Šiems reiškiniams buvo būdinga tai, kad jie prasidėjo per pirmuosius 6 gydymo mėnesius, o didžiausias alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas buvo $> 5 \times \text{VNR}$. Visi pacientai nutraukė Pyrukynd vartojimą ir jų būklė pagerėjo nutraukus vartojimą. Nė vienas iš šių reiškinių nesukėlė kepenų nepakankamumo, kepenų transplantacijos ar mirties.

Lytinių hormonų kiekio pokyčiai

Mitapivatas yra silpnas aromatazės inhibitorius *in vitro*. *ENERGIZE* tyrime 15 iš 46 (32,6 %) vyrų testosterono kiekis padidėjo iki didesnio nei įprasta lygio, o 18 iš 46 (39,1 %) ir 2 iš 46 (4,3 %) vyrų atitinkamai estrono ir estradiolio kiekis sumažėjo žemiau apatinės normos ribos. *ENERGIZE-T* tyrime 25 iš 79 vyrų (31,6 %) testosterono kiekis padidėjo iki didesnio nei įprasta lygio, o 46 iš 79 (58,2 %) ir 15 iš 79 (19,0 %) vyrų atitinkamai estrono ir estradiolio kiekis sumažėjo žemiau apatinės normos ribos. Šie hormonų kiekio pokyčiai išliko Pyrukynd vartojimo metu. Pacientams, kurie nutraukė Pyrukynd vartojimą, hormonų pokyčiai buvo grįžtami. Lytinių hormonų analizė pacientams buvo ribota dėl hormonų kiekio fiziologinių svyravimų, kurie tikėtini viso normalaus menstruacijų ciklo metu, ir pacienčių vartojamų įvairių tipų hormoninių kontraceptikų.

Nemiga

ENERGIZE tyrime nemiga nustatyta 35 iš 129 (27,1 %) pacientų, vartojusių Pyrukynd, ir 5 iš 63 (7,9 %) pacientų, vartojusių placebo. *ENERGIZE-T* tyrime nemiga nustatyta 38 iš 172 (22,1 %) pacientų, vartojusių Pyrukynd, ir 8 iš 85 (9,4 %) pacientų, vartojusių placebo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie mitapivato perdozavimą nėra.

Perdozavimo atveju pacientus reikia simptomiškai gydyti ir, jei reikia, taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – B06AX04.

Veikimo mechanizmas

Mitapivatas yra piruvato kinazės aktyvatorius, jis veikia tiesiogiai jungdamasis prie piruvato kinazės tetramero.

Sergant talasemija, eritropoezės metu atsirandantys globino grandinės gamybos pusiausvyros sutrikimai sukelia padidėjusį oksidacinį stresą, dėl kurio eritropoezė tampa neveiksminga ir atsiranda hemolizė. Mitapivatas pagerina energijos homeostazę, raudonųjų kraujo kūnelių ilgaamžiškumą, neveiksmingą eritropoezę ir hemolizę, padidindamas piruvatkinazės aktyvumą.

Farmakodinaminis poveikis

Sveikiems savanoriams ir pacientams, sergantiems talasemija, po mitapivato dozių skyrimo iki nuostoviosios būsenos sumažėjo 2,3-difosfoglicerato ir padidėjo ATP koncentracija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pyrukynd veiksmingumas buvo vertinamas atliekant 2 tarptautinius III fazės klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo alfa ir beta talasemija: *ENERGIZE* ir *ENERGIZE-T*.

Pacientai, sergantys nuo transfuzijos nepriklausoma talasemija (ENERGIZE)

Pyrukynd veiksmingumas buvo vertinamas atliekant tarptautinį randomizuotą dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (*ENERGIZE*), kuriame dalyvavo 194 suaugę pacientai, sergantys nuo transfuzijos nepriklausoma alfa arba beta talasemija, apibrėžiama pagal tai, kad pacientams per 24 savaites iki randomizavimo buvo perpilta ne daugiau kaip 5 eritrocitų masės (RBC) vienetai ir per 8 savaites iki informuoto asmens sutikimo pateikimo arba atrankos laikotarpiu jiems nebuvo perpilta RBC. Pacientai buvo įtraukti, jei jiems buvo dokumentuota talasemijos (beta talasemijos su alfa-globino geno mutacijomis arba be jų, HbE / beta talasemijos arba alfa talasemijos / HbH ligos) diagnozė ir pradinė Hb koncentracija ≤ 100 g/l (≤ 10 g/dl; $\leq 6,2$ mmol/l). Pacientai buvo neįtraukti, jei jie sirgo aktyvia ir (arba) nekontroliuojama širdies ar plaučių liga. Randomizavimas buvo stratifikuotas pagal pradinę Hb koncentraciją (≤ 90 g/l, palyginti su 91–100 g/l;

≤ 9 g/dl ir 9,1–10 g/dl; $\leq 5,6$ mmol/l ir $> 5,6$ –6,2 mmol/l) ir talasemijos genotipą (alfa talasemija / HbH liga, palyginti su beta talasemija).

Iš 194 pacientų, sergančių nuo transfuzijos nepriklausoma alfa arba beta talasemija, 130 pacientų buvo randomizuota vartoti 100 mg Pyrukynd du kartus per parą 24 savaitių dvigubai koduotu laikotarpiu. Pyrukynd vartojimo trukmės mediana buvo 24,1 savaitės (nuo 1,1 iki 28,1 savaitės). Iš viso 97 (75 %) pacientai vartojo Pyrukynd > 24 savaites. 194 randomizuotų pacientų amžiaus mediana buvo 41,0 metai (intervalas nuo 18 iki 69), o 36,6 % buvo vyrai; 99 % pacientų rasė buvo registruota: 56,2 % baltodžių, 39,2 % azijiečių, 1,0 % juodaodžių arba afroamerikiečių, 0,5 % daugiarasių ir 2,1 % nežinoma.

Pradinės ligos charakteristikos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Pradinės ligos charakteristikos pacientams, sergantiems nuo transfuzijos nepriklausoma talasemija (ENERGIZE)

Pradinės ligos charakteristikos ¹	Pyrukynd N = 130	Placebas N = 64	Iš viso N = 194
Hemoglobinas (g/l)², n	130	64	194
Mediana	83,88	84,17	84,00
(min., maks.)	(53,0; 104,0)	(58,5; 107,0)	(53,0; 107,0)
Talasemijos genotipas, n (%)			
alfa talasemija / HbH liga	42 (32,3)	20 (31,3)	62 (32,0)
beta talasemija	88 (67,7)	44 (68,8)	132 (68,0)
Transfuzijos našta (RBC vienetai)³, n (%)			
0	114 (87,7)	54 (84,4)	168 (86,6)
1–2	10 (7,7)	7 (10,9)	17 (8,8)
3–5	6 (4,6)	3 (4,7)	9 (4,6)
Retikulocitai (1 frakcija), n	122	58	180
Mediana	0,05	0,04	0,05
(min., maks.)	(0,003; 0,298)	(0,000; 0,219)	(0,000; 0,298)
Netiesioginis bilirubinas (μmol/l), n	130	62	192
Mediana	23,38	22,63	23,00
(min., maks.)	(2,2; 155,8)	(2,7; 81,6)	(2,2; 155,8)
LDH (V/l), n	130	64	194
Mediana	263,50	267,25	265,00
(min., maks.)	(107,5; 1 207,5)	(110,0; 1 009,0)	(107,5; 1 207,5)
Kepenų geležies koncentracija (mg/g), n	98	52	150
Mediana	3,93	2,76	3,64
(min., maks.)	(0,75; 27,19)	(0,75; 18,53)	(0,75; 27,19)
Ankstesnė splenektomija, n (%)	47 (36,2)	25 (39,1)	72 (37,1)
Ankstesnė cholecistektomija, n (%)	45 (34,6)	16 (25,0)	61 (31,4)
Ankstesnė gydymo geležies chelatais istorija, n (%)	46 (35,4)	22 (34,4)	68 (35,1)

Hb - hemoglobinas, LDH - laktatdehidrogenazė, RBC - eritrocitai

¹ n yra pacientų, kurių duomenų netrūksta, skaičius.

² Pradinio įvertinimo Hb, g/dl: mediana – 8,40 (intervalas: 5,3–10,7). Pradinio įvertinimo Hb, mmol/l: mediana – 5,21 (intervalas: 3,3–6,6).

³ Bendras RBC vienetų skaičius, perpiltas 24 savaitių laikotarpiu prieš randomizavimą.

62 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, sergančių nuo transfuzijos nepriklausoma alfa talasemija, amžiaus mediana buvo 39,0 metų (intervalas 18–67) ir 17,7 % buvo vyrai; buvo pranešta apie 98,4 % pacientų rasę: 59,7 % azijiečių, 35,5 % baltųjų ir 3,2 % nežinoma. 24 savaitių laikotarpiu prieš atsitiktinę atranką 95,2 % pacientų RKL perpylimas nebuvo atliktas, 3,2 % buvo perpilta 1–2 RKL vienetai, o 1,6 % – 3–5 RKL vienetai. Per pradinį įvertinimą Hb mediana buvo 87,00 g/l (intervalas

53,0–103,0) arba 8,70 g/dl (intervalas 5,3–10,3), arba 5,39 mmol/l (intervalas 3,3–6,4), retikulocitų mediana (1 frakcija) buvo 0,04 (intervalas 0,010–0,221), netiesioginio bilirubino mediana buvo 17,74 μ mol/l (intervalas 2,7–155,8), LDH mediana buvo 242,75 V/l (intervalas 110,0–886,0), o geležies koncentracijos kepenyse mediana buvo 2,57 mg/g (intervalas 0,75–14,14). Buvo 16,1 % pacientų, kuriems atlikta splenektomija, 22,6 % – cholecistektomija, o 19,4 % yra buvusi geležies chelacija.

Pirminė Hb atsako vertinamoji baigtis buvo apibrėžiama kaip ≥ 10 g/l (≥ 1 g/dl; $\geq 0,62$ mmol/l) vidutinės Hb koncentracijos padidėjimas nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu. Veiksmingumo rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems nuo transfuzijos nepriklausoma talasemija (ENERGIZE)

	Pyrukynd N = 130	Placebas N = 64	Skirtumas	
Pirminė vertinamoji baigtis	n (%)	n (%)	Koreguotasis skirtumas (%) (95 % PI)	p vertė¹
Hb atsakas ²	55 (42,3)	1 (1,6)	40,9 (32,0; 49,8)	< 0,0001
Antrinės vertinamosios baigtys	MK metodu apskaičiuotas vidurkis (95 % PI)	MK metodu apskaičiuotas vidurkis (95 % PI)	MK metodu apskaičiuotas vidurkių skirtumas (95 % PI)	p vertė¹
Hemoglobinas (g/l) ³	8,57 (7,26; 9,88)	-1,06 (-2,77; 0,65)	9,63 (7,80; 11,46)	< 0,0001
FACIT-nuovargis ⁴	4,85 (3,41; 6,30)	1,46 (-0,43; 3,34)	3,40 (1,21; 5,59)	0,0026

PI - pasikliautinis intervalas, Hb - hemoglobinas, MK - mažiausieji kvadratai

¹ Visos p vertės yra dvipusės, o visi rezultatai yra statistiškai reikšmingi.

² Hb atsako atveju skirtumas koreguojamas pagal randomizavimo stratifikacijos faktorius, į kuriuos buvo įtrauktos Hb koncentracijos ($\leq 9,0$ g/dl, palyginti su 9,1–10,0 g/dl) ir talasemijos genotipas (alfa talasemija / HbH liga, palyginti su beta talasemija). Dvipusė p vertė pagrįsta Mantel-Haenszel sluoksnių svertiniu metodu, koreguojančiu randomizavimo stratifikacijos koeficientus.

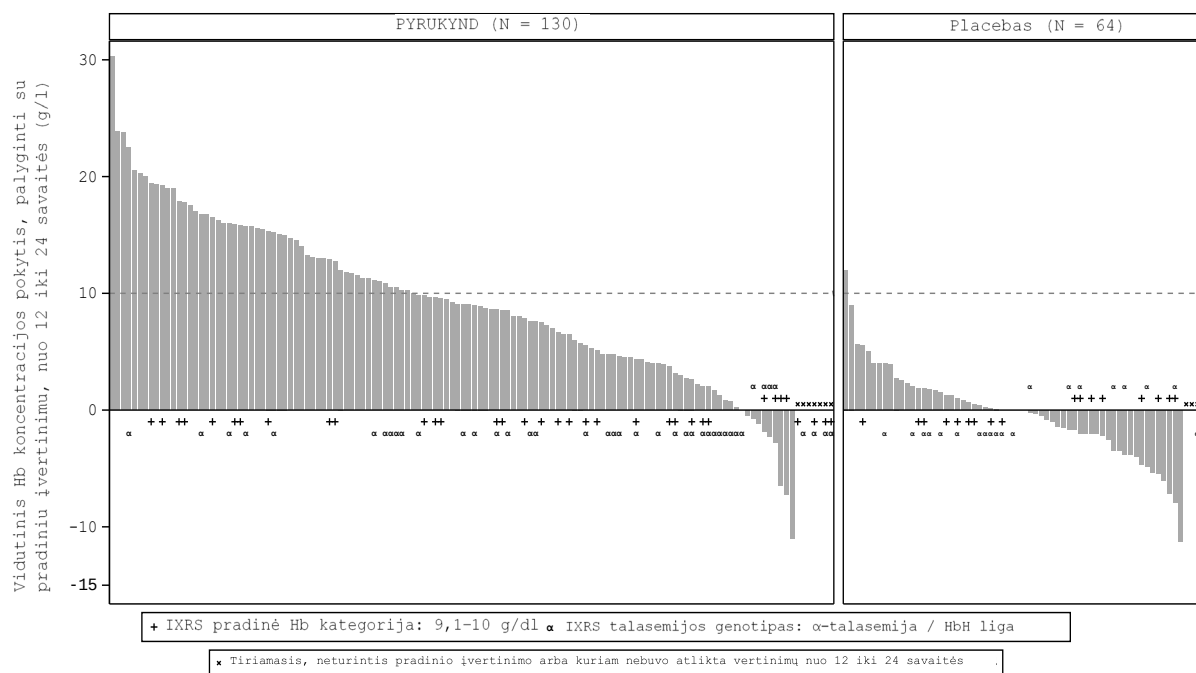
³ Vidutinės Hb koncentracijos pokytis nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu. Pakoreguotasis skirtumas g/dl vienetais yra 0,96 (95 % PI: 0,78; 1,15). Pakoreguotasis skirtumas mmol/l vienetais yra 0,60 (95 % PI: 0,48; 0,71).

⁴ Vidutinio funkcinio lėtinės ligos terapijos vertinimo (FACIT) nuovargio balo pokytis nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu. Bendras FACIT-nuovargio balas svyruoja nuo 0 iki 52, o didesnis balas rodo geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

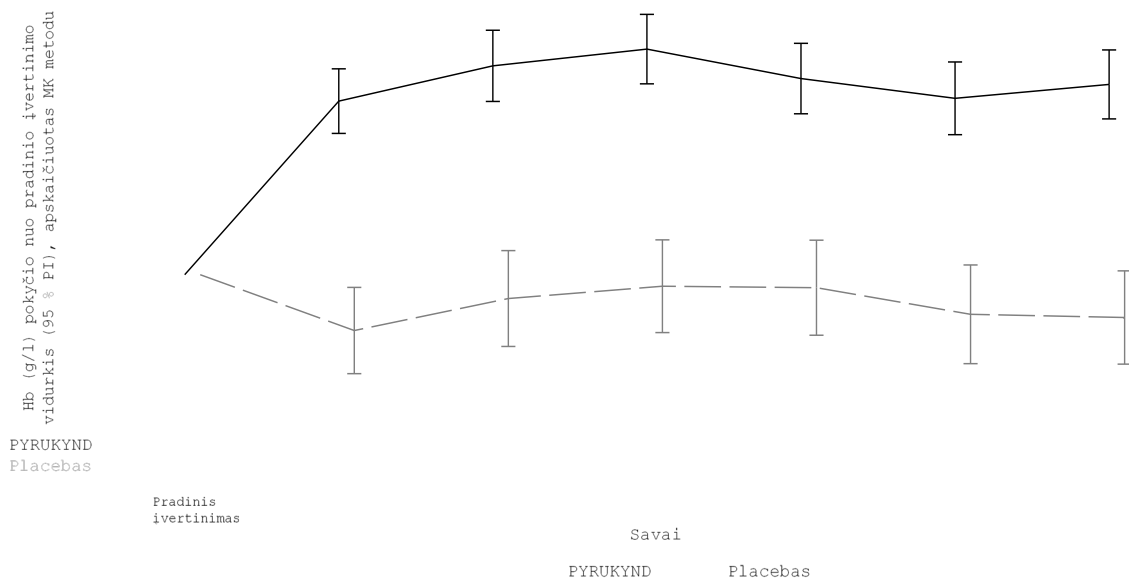
Pastaba: vidutinės Hb koncentracijos pokyčio nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu, ir vidutinio FACIT-nuovargio balo pokyčio nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu, vertinamosioms baigtims 95 % PI ir dvipusės p vertės yra pagrįstos kovariacijos (ANCOVA) modelio analize, į kurią kaip priklausomas kintamasis įtrauktas pokytis nuo pradinio įvertinimo, kaip nepriklausomas kintamasis – gydymo grupė ir kaip kovariatės – pradinio įvertinimo bei randomizavimo stratifikacijos faktoriai.

Daugumai Pyrukynd grupės pacientų nuo 12 iki 24 savaitės padidėjo vidutinis Hb, palyginti su pradiniu įvertinimu (1 pav.). Pyrukynd dozių vartojimas lėmė ankstyvą ir nuolatinį Hb padidėjimą (2 pav.). Toliau vartojant Pyrukynd atvirojo gydymo tęstinio laikotarpio, Hb koncentracijos padidėjimas buvo išlaikytas – 48 savaitės vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo 9,3 g/l (95 % PI: 7,67; 10,97) arba 0,9 g/dl (95 % PI: 0,77; 1,10) arba 0,6 mmol/l (95 % PI: 0,48; 0,68).

1 pav. Vidutinis hemoglobino pokytis nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu, pagal pacientus – visi randomizuoti pacientai (ENERGIZE)



2 pav. Hemoglobino pokytis nuo pradinio įvertinimo laikui bėgant – visi randomizuoti pacientai (*ENERGIZE*)



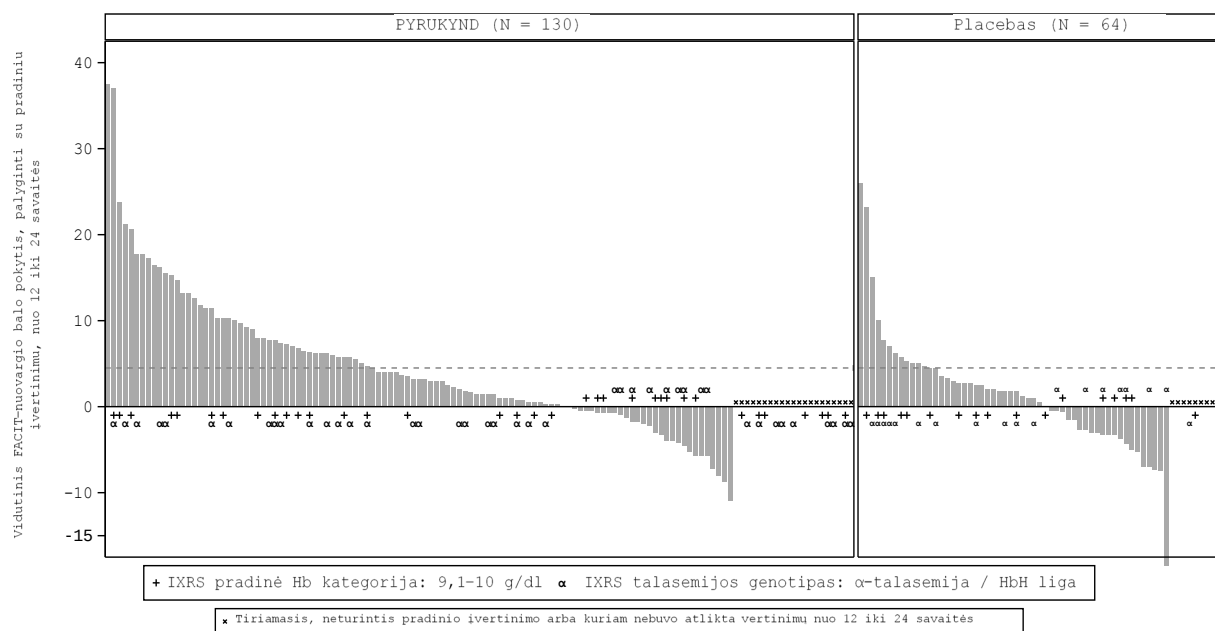
Iš 55 pacientų, kuriems Pyrukynd grupėje pasireiškė Hb atsakas, vidutinis Hb padidėjimas buvo 15,55 g/l (1,56 g/dl arba 0,96 mmol/l), o atsako trukmės mediana buvo 19,6 savaitės (nuo 4,0 iki 23,4+ savaitės) per 24 savaitių dvigubai koduotą laikotarpį. Toliau vartojant Pyrukynd atvirojo gydymo tęstiniu laikotarpiu iki 126,1 savaitės bendros trukmės, atsako trukmės mediana buvo 32,9 savaitės (intervalas nuo 15,4 iki 99,3+ savaitės).

Pyrukynd grupės pacientai, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, patyrė pagerėjimą pagal 2 hemolizės žymenų (netiesioginio bilirubino [-10,62 μ mol/l (95 % PI: -13,74; -7,50)] ir laktatdehidrogenazės [-24,28 V/l (95 % PI: -45,40; -3,15)] ir 1 eritropoezės žymens (retikulocitų / eritrocitų santykio [-0,0135 (95 % PI: -0,0217; -0,0053)]) pokytį nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės; Pyrukynd grupės pacientams, palyginti su placebo, nebuvo pastebėta jokio pagerėjimo haptoglobino ar eritropoetino atžvilgiu.

Gydant Pyrukynd geležies koncentracija kepenyse buvo vertinama tik atvirojo gydymo tęstiniu laikotarpiu. Pyrukynd gydytų pacientų geležies koncentracija kepenyse atvirojo gydymo tęstiniu laikotarpiu 48 savaitę nuo pradinio įvertinimo vidutiniškai pagerėjo $-0,84 \text{ mg/g}$ (95 % PI: $-1,33$; $-0,36$).

Pradinio įvertinimo metu pacientai buvo pavargę, tai atspindėjo vidutinis FACIT-nuovargio balas, kuris buvo maždaug 36 tiek Pyrukynd, tiek placebo grupėse. Palyginti su placebo vartojusiais pacientais, didesnė dalis Pyrukynd grupės pacientų patyrė reikšmingą FACIT-nuovargio balo pokyčio ribą vienam asmeniui, apibrėžiamą kaip $\geq 4,5$ balo vidutinio FACIT-nuovargio balo pagerėjimas nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu [14,2 % (95 % PI: 1,1; 27,2)] (3 pav.).

3 pav. Vidutinis FACIT-nuovargio balo pokytis nuo 12 iki 24 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu – visi randomizuoti pacientai (ENERGIZE)



Pastaba: punktyrinė linija žymi reikšmingą FACIT-nuovargio balo pokyčio ribą vienam asmeniui.

Pradinio įvertinimo metu vidutinis 6 minučių ėjimo testo (6MWT) atstumas buvo 422 metrai Pyrukynd grupėje ir 412 metrų placebo grupėje. Pyrukynd grupės pacientai, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, pasiekė pagerėjusią ėjimo gebą, vertinant pagal 6MWT atstumo pokytį nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės. MK vidurkis (SE) pokytis buvo 30,48 metro (5,651) Pyrukynd grupėje ir 7,11 metro (7,346) placebo grupėje. MK vidurkis (SE) skirtumas buvo 23,36 metro (8,337) (95 % PI: 6,90; 39,83).

Pacientai, sergantys nuo transfuzijos priklausoma talasemija (ENERGIZE-T)

Pyrukynd veiksmingumas buvo tiriamas atliekant tarptautinį randomizuotą dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (ENERGIZE-T), kuriame dalyvavo 258 suaugę pacientai, sergantys nuo transfuzijos priklausoma alfa arba beta talasemija, apibrėžiama pagal tai, kad pacientams buvo perpilta 6–20 RBC vienetų ir įvyko ne ilgesnė kaip 6 savaičių transfuzijų pertrauka per 24 savaites iki randomizavimo. Pacientai buvo įtraukti, jei jiems buvo dokumentuota talasemijos (beta talasemijos su alfa-globino geno mutacijomis arba be jų, HbE / beta talasemijos arba alfa talasemijos / HbH ligos) diagnozė. Pacientai buvo neįtraukti, jei jie sirgo aktyvia ir (arba) nekontroliuojama širdies ar plaučių liga. Randomizavimas buvo stratifikuotas pagal geografinį regioną (Šiaurės Amerika ir Europa, palyginti su Azijos ir Ramiojo vandenyno regionu, palyginti su likusiu pasauliu) ir talasemijos genotipą (β^0/β^0 , palyginti su ne β^0/β^0).

Iš 258 pacientų, sergančių nuo transfuzijos priklausoma alfa arba beta talasemija, 171 pacientas buvo randomizuotas vartoti 100 mg Pyrukynd du kartus per parą 48 savaičių dvigubai koduoto laikotarpio

metu. Pyrukynd vartojimo trukmės mediana buvo 48,1 savaitės (nuo 0,3 iki 59,9 savaitės). Iš viso 104 (60,5 %) pacientai vartojo Pyrukynd > 48 savaites. Tarp 258 randomizuotų pacientų amžiaus mediana buvo 33,5 metų (nuo 18 iki 67 metų) ir 47,3 % buvo vyrai; 62,0 % buvo iš Šiaurės Amerikos ir Europos, 18,2 % – iš Azijos ir Ramiojo vandenyno šalių, o 19,8 % – iš likusio pasaulio; rasė buvo registruota 95,7 % pacientų: 60,1 % baltodžių, 30,2 % azijiečių, 0,8 % juodaodžių arba afroamerikiečių, 0,8 % daugiarsių ir 3,9 % nežinoma.

Pradinės ligos charakteristikos pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Pradinės ligos charakteristikos pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma talasemija (ENERGIZE-T)

Pradinės ligos charakteristikos ¹	Pyrukynd N = 171	Placebas N = 87	Iš viso N = 258
Hemoglobinas (g/l), n¹	171	87	258
Mediana	89,60	89,20	89,35
(min., maks.)	(51,0; 118,4)	(51,2; 109,1)	(51,0; 118,4)
Talasemijos genotipas, n (%)			
beta ⁰ / beta ⁰	75 (43,9)	39 (44,8)	114 (44,2)
ne beta ⁰ / beta ⁰	96 (56,1)	48 (55,2)	144 (55,8)
alfa talasemija / HbH liga	9 (5,3)	3 (3,4)	12 (4,7)
beta talasemija	162 (94,7)	84 (96,6)	246 (95,3)
Transfuzijos našta (RBC vienetai), n (%)²			
≤12	54 (31,6)	21 (24,1)	75 (29,1)
>12	117 (68,4)	66 (75,9)	183 (70,9)
Kepenų geležies koncentracija (mg/g), n	133	74	207
Mediana	4,58	4,43	4,55
(min., maks.)	(0,37, 28,21)	(0,37, 20,47)	(0,37, 28,21)
Ankstesnė splenektomija, n (%)	92 (53,8)	49 (56,3)	141 (54,7)
Ankstesnė cholecistektomija, n (%)	42 (24,6)	24 (27,6)	66 (25,6)
Ankstesnė gydymo geležies chelatais istorija, n (%)	165 (96,5)	87 (100)	252 (97,7)

Hb - hemoglobinas, RBC - eritrocitai

¹ n yra skaičius pacientų, kurių duomenų netrūksta.

² Hb slenkstinė vertė prieš transfuziją yra visų RBC transfuzijų, atliktų 24 savaitių laikotarpiu prieš randomizavimą, prieš transfuziją nustatytų Hb koncentracijų vidurkis. Hb slenkstinė vertė g/dl prieš perpylimą: mediana – 8,94 (intervalas: 5,1–11,8). Hb slenkstinė vertė mmol/l prieš perpylimą: mediana – 5,54 (intervalas: 3,2–7,3).

³ Bendras RBC vienetų skaičius, perpiltas 24 savaitių laikotarpiu prieš randomizavimą.

12 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, sergančių nuo transfuzijos priklausoma alfa talasemija, amžiaus mediana buvo 42,0 metų (intervalas nuo 25 iki 62) ir 41,7 % buvo vyrai; buvo pranešta apie 100 % pacientų rasę: 58,3 % azijiečių, 25,0 % baltųjų ir 16,7 % nežinoma; 66,7 % buvo iš Šiaurės Amerikos ir Europos, o 33,3 % buvo iš Azijos ir Ramiojo vandenyno regiono. 24 savaitių laikotarpiu prieš atsitiktinę atranką 75,0 % pacientų buvo perpilta ≤ 12 RKL vienetų, o 25,0 % – > 12 RKL vienetų. Per pradinį įvertinimą Hb slenkstinė vertė prieš perpylimą buvo 79,90 g/l (intervalas 58,7–91,9) arba 7,99 g/dl (intervalas 5,9–9,2) arba 4,95 mmol/l (intervalas 3,6–5,7), o geležies koncentracijos kepenyse mediana buvo 6,3 mg/g (intervalas 1,22–16,11). Buvo 25,0 % pacientų, kuriems atlikta splenektomija, 16,7 % – cholecistektomija, o 100 % yra buvusi geležies chelacija.

Veiksmingumo rezultatai, įskaitant pirmines ir antrines vertinamąsias baigtis, kurie apibūdina Pyrukynd, palyginti su placebo, poveikio ilgaamžiškumą transfuzijos naštai, pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma talasemija (ENERGIZE-T)

	Pyrukynd N = 171	Placebas N = 87	Skirtumas	
Pirminė vertinamoji baigtis	n (%)	n (%)	Koreguotasis skirtumas² (%) (95 % PI)	p vertė¹
TSA: ≥ 50 % sumažėjęs perpiltų RBC vienetų skaičius su ≥ 2 sumažėjusiu perpiltų RBC vienetų skaičiumi per bet kurias 12 savaičių iš eilės iki 48 savaitės, palyginti su pradiniu įvertinimu	52 (30,4)	11 (12,6)	17,6 (8,0; 27,2)	0,0003
Antrinės vertinamosios baigtys	n (%)	n (%)	Koreguotasis skirtumas² (%) (95 % PI)	p vertė¹
≥ 50 % sumažėjęs RBC vienetų skaičius nuo pradinio įvertinimo per bet kurias 24 savaites iš eilės	23 (13,5)	2 (2,3)	11,1 (5,1; 17,0)	0,0003
≥ 33 % sumažėjęs RBC vienetų skaičius nuo pradinio įvertinimo nuo 13 iki 48 savaitės	25 (14,6)	1 (1,1)	13,4 (7,7; 19,1)	<0,0001
≥ 50 % sumažėjęs RBC vienetų skaičius nuo pradinio įvertinimo nuo 13 iki 48 savaitės	13 (7,6)	1 (1,1)	6,4 (1,9; 10,9)	0,0056

PI - pasikliautinis intervalas, RBC - eritrocitai, TSA - transfuzijos sumažėjimo atsakas

¹ Visos p vertės yra dvipusės, o visi rezultatai yra statistiškai reikšmingi.

² Skirtumas koreguojamas pagal randomizavimo stratifikacijos faktorius, kurie apėmė geografinį regioną (Šiaurės Amerika ir Europa, palyginti su Azijos ir Ramiojo vandenyno regionu, palyginti su likusiu pasauliu) ir talasemijos genotipą (β^0/β^0 , palyginti su ne β^0/β^0). Dvipusė p vertė pagrįsta Mantel-Haenszel sluoksnių svertiniu metodu, koreguojančiu randomizavimo stratifikacijos koeficientus.

Dvigubai koduotu laikotarpiu 17 (9,9 %) pacientų Pyrukynd grupėje ir 1 (1,1 %) pacientas placebo grupėje pasiekė nepriklausomybę nuo transfuzijos, apibrėžiamą kaip transfuzijos nebuvimas mažiausiai 8 savaites iš eilės iki 48 savaitės. Trims Pyrukynd grupės pacientams per 48 savaičių dvigubai koduotą laikotarpį nebuvo atlikta jokių transfuzijų. Dvigubai koduoto laikotarpio pabaigoje 4 Pyrukynd grupės pacientams >40 savaičių nebuvo atlikta jokių transfuzijų, įskaitant 1 pacientą, kuriam transfuzijų nebuvo atlikta 59,9 savaitės. Toliau vartojant Pyrukynd atvirojo gydymo tęstiniu laikotarpiu iki 99,3 savaitės bendros trukmės, 3 pacientams iš Pyrukynd grupės perpylimo neprireikė 64,3, 75,0 ir 77,1 savaitės.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Pyrukynd tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant nuo transfuzijos nepriklausomą ir nuo transfuzijos priklausomą alfa arba beta talasemiją (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Senyvi žmonės

Klinikiniuose Pyrukynd tyrimuose nedalyvavo pakankamai 65 metų ir vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Mitapivato farmakokinetika nustatyta sveikiems suaugusiems ir pacientams, kuriems buvo talasemija. Išgertas mitapivatas greitai absorbuojamas, plačiai pasiskirsto, jam būdingas mažas klirensas.

Po kartotinių dozių vartojimo buvo akivaizdi mitapivato klirenso autoindukcija.

Mitapivato farmakokinetikai buvo būdingas mažas arba vidutinis kintamumas sveikiems suaugusiems tiriamiesiems.

Absorbcija

Mitapivatas buvo lengvai absorbuojamas po vienkartinės ir kelių dozių sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems talasemija. T_{max} verčių mediana esant nuostoviai būsenai buvo 0,5–1 valanda po dozės vartojimo skiriant visų dozių intervalą (nuo 5 mg iki 700 mg du kartus per parą).

Absoliutus biologinis įsisavinamumas po vienos dozės buvo maždaug 73 %.

Maisto poveikis

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vieną dozę su riebiu maistu (iš viso maždaug 900-1 000 kalorijų, 500-600 kalorijų iš riebalų, 250 kalorijų iš angliavandenių ir 150 kalorijų iš baltymų) AUC_{inf} nepakito, o mitapivato C_{max} sumažėjo 42 %. Mitapivato vartojimas su riebiu maistu kliniškai reikšmingo poveikio mitapivato farmakokinetikai neturėjo.

Pasiskirstymas

Mitapivatas gerai jungiasi su plazmos baltymais (97,7 %), pasiskirstymas RBC yra mažas. Vidutinis pasiskirstymo tūris (V_z) buvo 135 l.

Biotransformacija

In vitro tyrimai parodė, kad mitapivatą daugiausiai metabolizuoja CYP3A4. Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną 120 mg radioaktyviu izotopu žymėto mitapivato dozę, pagrindinis cirkuliuojantis komponentas buvo nepakitęs mitapivatas.

In vitro vaistų sąveikos tyrimai

Metabolizmo mechanizmai

Mitapivatas aktyvina CYP3A4 ir taip pat gali aktyvinti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 bei UGT1A1. Mitapivatas gali slopinti CYP3A4.

Vaistų nešiklių sistemos

Mitapivatas yra P-gp substratas ir gali aktyvinti bei slopinti P-gp.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną dozę (nuo 5 mg iki 2 500 mg) nevalgius, mitapivato vidutinė $t_{1/2}$ yra nuo 16,2 iki 79,3 val.

Sveikiems tiriamiesiems išgėrus vieną radioaktyviu izotopu žymėto mitapivato dozę, iš viso buvo pašalinta 89,1 % išgertos radioaktyvios dozės, 49,6 % – su šlapimu (2,6 % nepakitusia forma) ir 39,6 % – su išmatomis (mažiau kaip 1 % nepakitusia forma).

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingo poveikio mitapivato farmakokinetikai atsižvelgiant į amžių, lytį, rasę arba kūno svorį nenustatyta.

Senyvo amžiaus žmonės

Klinikinių tyrimų *ENERGIZE* ir *ENERGIZE-T* metu mitapivatas buvo skiriamas 7 pacientams, kuriems buvo 65 arba daugiau metų. Farmakokinetikos skirtumų šiems pacientams, palyginti su jaunesniais pacientais, nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Mitapivato farmakokinetika buvo ištirta su suaugusiais tiriamaisiais, turinčiais vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (Child-Pugh B klasės). Pavartojus vieną 50 mg mitapivato dozę per burną, tiriamiesiems, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, buvo 36 % didesnė ekspozicija (AUC_{∞}) mitapivatui, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija yra normali. Šis ekspozicijos skirtumas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. C_{max} geometrinio vidurkio vertės grupėse buvo panašios. Didelių pokyčių tiriamųjų, turinčių vidutinį kepenų funkcijos sutrikimą, plazmos baltymo jungimuisi arba pusinei eliminacijai, palyginti su sveikųjų kontroline grupe, nebuvo. Mitapivatas nebuvo ištirtas su tiriamaisiais, turinčiais sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (Child-Pugh C klasės).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka mitapivato farmakokinetikai buvo vertinama atliekant populiacijos farmakokinetikos analizes. 12 pacientų buvo lengvas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [aGFR] nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min./1,73 m²) ir 5 pacientams buvo vidutinio sunkumo (aGFR nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, ir pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, nuostoviosios koncentracijos AUC buvo panaši. Nuostoviosios koncentracijos AUC geometrinis vidurkis mažam skaičiui pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo didesnis nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, tačiau įėjo į nuostoviosios koncentracijos AUC, nustatytos pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali, intervalą (žr. 4.2 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

Vaikų populiacija

Mitapivato farmakokinetika vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Mitapivatas nebuvo kancerogeniškas transgeninėms rasH2 pelėms, duodant du kartus per parą bent 26 savaites iki didžiausios bendros paros dozės, kuri buvo 500 mg/kg per parą pelių patinams (4,8 karto pagal ekspoziciją žmogui) ir 250 mg/kg per parą pelių patelėms (1,9 karto pagal ekspoziciją žmogui).

2 metų trukmės žiurkių kancerogeniškumo tyrimo metu nustatyti proliferaciniai ir neoplaziniai pakitimai kepenyse, skydliaukėje, kiaušidėse ir kasoje. Pakitimai kepenyse ir skydliaukėje buvo priskiriami CYP fermento indukcijai ir buvo laikomi specifiniais graužikams. Kiaušidėse nustatytas padidėjęs granuliozinių ir (arba) geltonkūnio / granuliozinių ląstelių hiperplazijos dažnis ir (arba) sunkumas, kai mitapivato AUC_{0-12h} vertės 86 kartus viršijo intervalą, nustatytą žmogui vartojant didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DRŽD) – po 100 mg du kartus per parą. Nustatytas padidėjęs gerybinės acinarinės hiperplazijos ir adenomos egzokrininėje kasoje dažnis ir (arba) sunkumas patinams visų dozių grupėse (30, 100 ir 300 mg/kg per parą): nepageidaujamo poveikio riba nenustatyta. Kasos pakitimų dažnis neįėjo tik į intervalą, anksčiau nustatytą tiriamai padermei duodant 300 mg/kg per parą (35 kartus viršijanti AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD). Kasos pokyčių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Atvirkštinės bakterijų mutacijos (*Ames*) tyrimu mitapivato mutageniškumo *in vitro* nenustatyta.

Mitapivato klastogeniškumo *in vitro* žmonių limfocitų mikrobranduolių tyrimu ir *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimu nenustatyta.

Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai vaisiui nustatyti esant AUC_{0-12} vertėms, 48 kartus (žiurkėms) ir 2,4 karto (triušiams) viršijančioms AUC_{0-12h} vertę žmogui vartojant DŽRD.

Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimo metu sugirdomas mitapivatas buvo susijęs su nepageidaujamais reiškiniais vaisiui, įskaitant sumažėjusį gyvybingų vaisių vidutinį skaičių ir gyvybingų vadų dalį, mažesnę vidutinį vaisiaus svorį ir su tiriamuoju vaistiniu preparatu susijusius išorinius, minkštųjų audinių ir skeleto apsigimimus. Nustatyta nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *no-observed adverse effect level*, NOAEL) vaikingai patelei ir vaisiui buvo 50 mg/kg per parą (10 kartų viršijanti AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD).

Toksinio poveikio triušių embrionui ir vaisiui tyrimo metu sugirdomas mitapivatas sąlygojo mažesnę vidutinį vaisiaus svorį. Poveikio vaisiaus morfologijai nenustatyta. NOAEL vaikingai patelei ir vaisiui buvo 60 mg/kg per parą (1,1 karto viršijanti AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD).

Nustatyta, kad žiurkėms mitapivatas skatino perinatalinį mirtingumą, susijusį su vaistinio preparato sukelia distocija / užsėtęsusiu vaisiaus atsivedimu toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi bei jaunikliams tyrimų metu, duodant ≥ 50 mg/kg per parą dozes (≥ 15 kartų viršijančias AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD).

Vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimo metu du kartus per parą iki 300 mg/kg per parą dozėmis žiurkių patinams ir 200 mg/kg per parą dozėmis žiurkių patelėms prieš poravimąsi ir poravimosi metu bei patelėms toliau organogenezės metu sugirdomas mitapivatas nepageidaujamų reišinių patinų arba patelių vaisingumui nesukėlė. Nustatyti grįžtami duomenys, susiję su patinų ir patelių reprodukcijos organais, kurie buvo laikomi susijusiais su aromatazės slopinimu. Patinams grįžtami mikroskopiniai pakitimai (sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija, spermatidų sumažėjimas, atipiniai likutiniai kūneliai sėklidėse ir padidėjęs ląstelių irimo produktų dažnis sėklidės prielipe), koreliuojantys su nenormaliais spermos vertinimo rezultatais (sumažėjusiu spermos judumu ir tankiu, padidėjusiu nenormalių spermatozoidų kiekiu), nustatyti AUC_{0-12h} vertėms ≥ 18 kartus viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DŽRD. Patelėms sumažėjęs rujanų etapų skaičius prieš kohabitaciją nustatytas AUC_{0-12h} vertėms 37 kartus viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DŽRD, ir šis pokytis išnyko nutraukus vartojimą.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkių patiniais ir patelėmis, nustatyti reprodukcijos organų pakitimai, jie buvo priskiriami aromatazės slopinimui. Patinams mažesnis priedinių lytinių liaukų svoris ir didesnis sėklidžių svoris, taip pat mikroskopiniai pakitimai sėklidėse ir priedinėse lytinėse liaukose nustatyti AUC_{0-12h} vertėms $\geq 3,5$ karto viršijant ekspoziciją žmogui vartojant DŽRD. Patelėms didesnis kiaušidžių svoris ir mažesnis gimdos svoris bei mikroskopiniai pakitimai kiaušidėse ir makštyje nustatyti AUC_{0-12h} vertėms 2,3 karto viršijant ekspoziciją žmogui. Visi pakitimai buvo grįžtami.

Atliekant toksikologinio poveikio jaunikliams tyrimą su 7 dienų amžiaus žiurkėmis, gydomomis iki lytinės brandos, dauguma su gydymu susijusių pakitimų buvo laikomi susijusiais su aromatazės slopinimu. Patinams mikroskopiniai pakitimai sėklidėse nustatyti duodant mažą 30 mg/kg per parą dozę (1,1 karto viršijančią AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD), uždelsta lytinė branda, nenormalūs spermos vertinimo rezultatai ir poravimosi bei vaisingumo pokyčiai nustatyti duodant ≥ 150 mg/kg per parą (≥ 17 kartus viršijančią AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD). Patelėms rujanų ciklo pokyčiai nustatyti duodant didelę 200 mg/kg per parą dozę (45 kartų viršijančią AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD). Visi vertinti tinkami reprodukcijos pokyčiai buvo grįžtami arba iš dalies grįžtami. Su gydymu susijęs kūno svorio sumažėjimas ir padidėjimas patinams ir patelėms nustatytas atitinkamai ≥ 15 kartų viršijant AUC_{0-12h} žmogui vartojant DŽRD, patelėms jis nebuvo grįžtamas. Kaulų pakitimai, įskaitant mažesnę kaulų tankį ir masę, patinams ir patelėms nustatyti atitinkamai $\geq 1,1$ ir ≥ 15 kartų viršijant ekspoziciją žmogui. Šie pakitimai patelėms buvo visiškai grįžtami, patinams jie buvo visiškai grįžtami 1,1 karto viršijant ekspoziciją žmogui ir iš dalies grįžtami esant didesnei ekspozicijai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Manitolis (E421)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Triacetinas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
Makrogolis (polietilenglikolis) (E1521)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)
Brilantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133)
Titano dioksidas (E171)
Amonio hidroksidas (E527)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) vieną iki 3 mėnesių laikotarpį, po to jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pyrukynd plėvele dengtos tabletės tiekiamos PVC/PCTFE/Al lizdinių plokštelių dėkluose dėžutėse.

Dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės 4 lizdinių plokštelių dėkluose, kiekviename yra 14 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (56 × 5 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (56 × 5 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

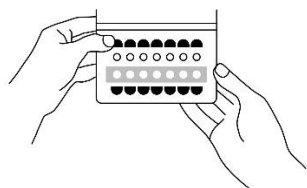
Plėvele dengta tabletė
14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

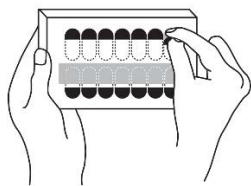
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletes per foliją
STUMKITE
LUPKITE



S.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (7 × 5 mg plėvele dengtų tablečių palaipsnio dozės mažinimo pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 5 mg plėvele dengtos tabletės, ir palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 20 mg ir 7 × 5 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

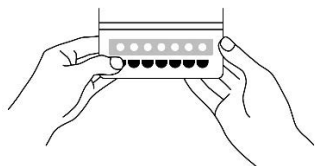
Plėvele dengta tabletė
7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

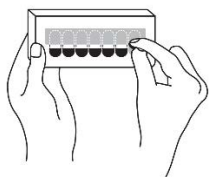
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletes per foliją
Viena tabletė per parą

STUMKITE
LUPKITE

1-oji savaitė / 2-oji savaitė

1-oji diena
2-oji diena
3-ioji diena
4-oji diena
5-oji diena
6-oji diena
7-oji diena
8-oji diena
9-oji diena
10-oji diena
11-oji diena
12-oji diena
13-oji diena
14-oji diena

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/001 7 plėvele dengtos tabletės (7 × 5 mg plėvele dengtos tabletės)

EU/1/22/1662/003 14 plėvele dengtų tablečių (7 × 5 mg + 7 × 20 mg plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (5 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (56 × 20 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (56 × 20 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

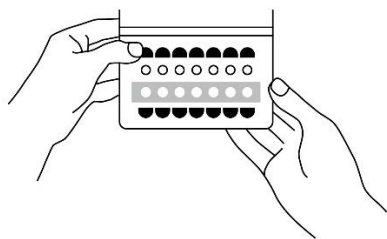
Plėvele dengta tabletė
14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

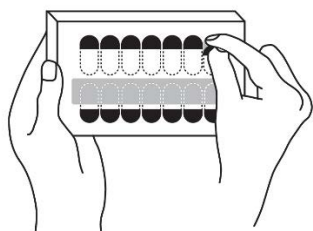
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletę per foliją
STUMKITE
LUPKITE



S.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pyrukynd 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 20 mg ir 7 × 5 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).
Kiekvienoje 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. Pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Kiekvienoje 14 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra:
7 plėvele dengtos tabletės po 20 mg Pyrukynd
7 plėvele dengtos tabletės po 5 mg Pyrukynd

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 20 mg ir 7 × 5 mg plėvele dengtos tabletės, ir palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 50 mg ir 7 × 20 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

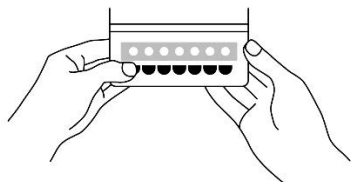
Plėvele dengta tabletė
7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

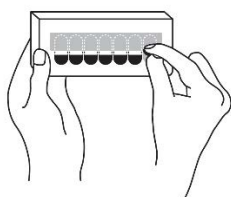
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletes per foliją

Viena tabletė per parą

STUMKITE

LUPKITE

1-oji savaitė / 2-oji savaitė

1-oji diena

2-oji diena

3-ioji diena

4-oji diena

5-oji diena

6-oji diena

7-oji diena

8-oji diena

9-oji diena

10-oji diena

11-oji diena

12-oji diena

13-oji diena

14-oji diena

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/003 14 plėvele dengtos tabletės (7 × 5 mg + 7 × 20 mg plėvele dengtos tabletės)
EU/1/22/1662/005 14 plėvele dengtų tablečių (7 × 20 mg + 7 × 50 mg plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pyrukynd 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (20 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (56 × 50 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (56 × 50 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

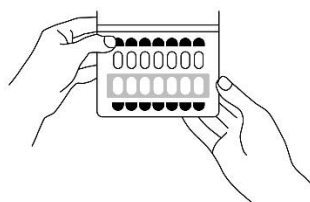
Plėvele dengta tabletė
14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

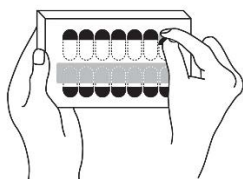
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletes per foliją
STUMKITE
LUPKITE



S.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 50 mg ir 7 × 20 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje 50 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg mitapivato (sulfato pavidalu).
Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Kiekvienoje 14 plėvele dengtų tablečių pakuotėje yra:
7 plėvele dengtos tabletės po 50 mg Pyrukynd
7 plėvele dengtos tabletės po 20 mg Pyrukynd

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (palaipsnio dozės mažinimo pakuotė, kurioje yra 7 × 50 mg ir 7 × 20 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

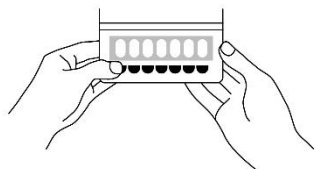
Plėvele dengta tabletė
7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

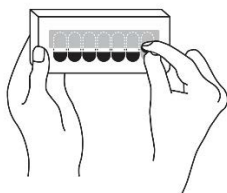
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletę per foliją
Viena tabletė per parą

STUMKITE
LUPKITE

1-oji savaitė

1-oji diena
2-oji diena
3-ioji diena
4-oji diena
5-oji diena
6-oji diena
7-oji diena

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (50 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ (56 × 100 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pyrukynd 100 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) vieną iki 3 mėnesių laikotarpį, po to jį reikia išmesti.

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____ - ____ - ____.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pyrukynd 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖKLAS (56 × 100 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 100 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

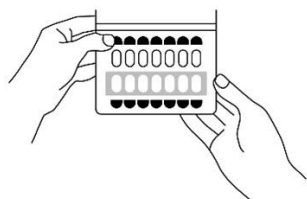
Plėvele dengta tabletė
14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

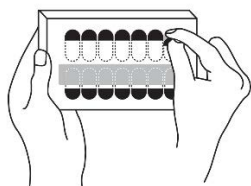
Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

ATIDARYMO NURODYMAI

1. STUMKITE nykščiu



2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje



3. Išstumkite tabletę per foliją

STUMKITE
LUPKITE



S.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) vieną iki 3 mėnesių laikotarpį, po to jį reikia išmesti.

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____-____-____.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1662/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pyrukynd 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (100 mg plėvele dengtos tabletės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pyrukynd 100 mg
mitapivat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės
Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės
Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės
mitapivatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pyrukynd ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pyrukynd
3. Kaip vartoti Pyrukynd
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pyrukynd
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pyrukynd ir kam jis vartojamas

Pyrukynd sudėtyje yra veikliosios medžiagos mitapivato.

Pyrukynd vartojamas suaugusiems, kuriems yra paveldima būklė, vadinama piruvato kinazės stoka, gydyti. Pacientams, kuriems yra piruvato kinazės stoka, yra raudonųjų kraujo ląstelių fermento, vadinamo piruvato kinaze, pakitimų, dėl kurių jis neveikia tinkamai. Dėl to raudonosios kraujo ląstelės per greitai suyra, šis procesas vadinamas hemolizine mažakraujyste.

Pyrukynd padeda piruvato kinazės fermentui veikti geriau. Jis didina raudonųjų kraujo ląstelių energiją ir stabdo per greitą jų irimą.

Jeigu kiltų klausimų apie Pyrukynd veikimą arba kodėl Jums paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pyrukynd

Pyrukynd vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija mitapivatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Pyrukynd.

Svarbu, kad nenustotumėte vartoti šio vaisto staiga, nes tai gali sukelti mažakraujystės pasunkėjimą su staigiu raudonųjų kraujo ląstelių irimu (ūminę hemolizę).

- Jeigu norite nustoti vartoti Pyrukynd, pirma pasitarkite su gydytoju.
- Gydytojas Jums nurodys, kaip nustoti vartoti šį vaistą – paprastai palaipsniui mažinant dozę. Tai padės išvengti šalutinio poveikio, kurį sukelia staigus raudonųjų kraujo ląstelių irimas.

Daugiau informacijos apie šį šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje toliau.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Nežinoma, ar mitapivatas jiems yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Pyrukynd

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypatingai svarbūs atvejai nurodyti toliau.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų, nes jie gali didinti Pyrukynd šalutinio poveikio (pvz., nemigos) riziką arba jie gali neleisti Pyrukynd tinkamai veikti:

- tam tikri vaistai nuo grybelinių infekcijų, pvz., itrakonazolas;
- tam tikri vaistai nuo tuberkuliozės, pvz., rifampicinas;
- tam tikri vaistai nuo skrandžio opų, rėmens arba rūgšties reflukso, pvz., famotidinas;

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų, nes Pyrukynd gali neleisti šiems vaistams tinkamai veikti:

- tam tikri raminamieji / migdomieji vaistai, pvz., midazolamas;
- tam tikri vaistai nėštumui išvengti (kontraceptikai), kurių sudėtyje yra hormonų, pvz., etinilestradiolis;
- tam tikri chemoterapijos vaistai vėžiui gydyti, pvz., irinotekanas, ciklofosfamidą, paklitakselis;
- tam tikri vaistai, padedantys mesti rūkyti, pvz., bupropionas;
- tam tikri vaistai nuo skrandžio opų, rėmens arba rūgšties reflukso, pvz., omeprazolas;
- tam tikri vaistai nuo 2 tipo diabeto, pvz., repaglinidas;
- tam tikri kraują skystinantys vaistai, pvz., varfarinas, dabigatrano eteksilatas;
- tam tikri vaistai širdies sutrikimams gydyti, pvz., digoksinas;
- tam tikri vaistai epilepsijai gydyti, pvz., karbamazepinas, fenitoinas, valpro rūgštis;
- tam tikri vaistai stipriam skausmui malšinti, pvz., alfentanilis;
- tam tikri vaistai organo atmetimui po organo persodinimo išvengti, pvz., ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas;
- tam tikri vaistai sutrikusiam širdies ritmui gydyti, pvz., chinidinas;
- tam tikri vaistai migrenai gydyti, pvz., ergotaminas;
- tam tikri vaistai lėtiniam skausmui gydyti, pvz., fentanilis;
- tam tikri vaistai nevalingiems judesiams arba garsams kontroliuoti, pvz., pimozidas;
- tam tikri vaistai podagros paūmėjimui gydyti arba jam išvengti, pvz., kolchicinas.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Gydymo Pyrukynd metu turite vengti pastoti.

- Vaistas galėtų pakenkti vaisiui.
- Jeigu pastojote, kol vartojote šį vaistą, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Žindymas

Jeigu planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną ir koks gali būti jo poveikis kūdikiui.

Vaisingumas

Kol vartojamas Pyrukynd, gali sumažėti moters ir vyro vaisingumas. Jeigu planuojate pastoti, tai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Moterų kontracepcija

Jeigu galite pastoti, tai vartodama Pyrukynd turite naudoti patikimus kontracepcijos metodus. Juos naudoti turite ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės vartojimo.

Kol vartojate Pyrukynd, kai kurie vaistai nėštumui išvengti, kurių sudėtyje yra hormonų (pvz., tabletės nuo pastojimo), gali būti mažiau veiksmingi, tai yra Jums gali būti rizika pastoti. Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju dėl Jums tinkamų kontracepcijos metodų vartojant šį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Pyrukynd metu Jums gali sutrikti miegas (nemiga). Tokiu atveju būkite atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus.

Pyrukynd sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Pyrukynd

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama pradinė Pyrukynd dozė yra po vieną 5 mg tabletę du kartus per parą. Gydytojas gali palaipsniui kas kelias savaites didinti dozę, remdamasis Jūsų kraujo tyrimų (hemoglobino koncentracijos) rezultatais ir Jūsų organizmo atsaku, iki didžiausios po vieną 50 mg tabletę du kartus per parą vartojamos dozės.

Turite vartoti šį vaistą tol, kol gydytojas nenurodys nustoti jį vartoti.

Kaip vartoti vaistą

Pyrukynd vartojamas per burną.

- Nurykite visą tabletę.
- Galite ją vartoti valgio metu arba nevalgę.
- Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.

Senyvi žmonės

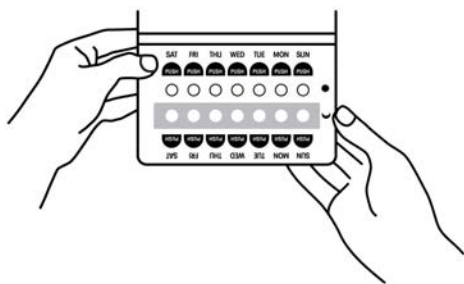
Pyrukynd buvo skiriamas nedideliame skaičiui 65 metų ir vyresnių pacientų. Nėra duomenų, rodančių, kad senyviems pacientams reikėtų kitos dozės nei jaunesniems suaugusiesiems.

Nurodymai, kaip atidaryti lizdines plokšteles

Toliau paveikslėliuose pavaizduota, kaip išimti tabletę iš lizdinės plokštelės.

Raskite tinkamą lizdinės plokštelės lizdą, ant kurio nurodyta savaitės diena, ir, jei taikoma, dienos laikas (rytinė arba vakarinė dozė, kurios ant lizdinės plokštelės pažymėtos saulės ir mėnulio simboliais). Ties atitinkama ausele:

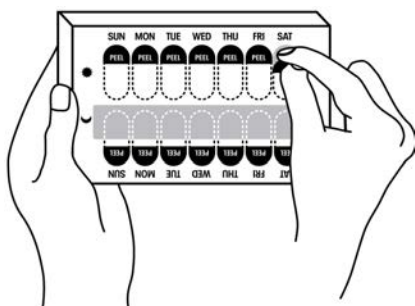
1. STUMKITE nykščiu.



Pirmiau pateiktame paveikslėlyje pavaizduotas lizdinių plokštelių dėklo vidus.

2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje.

Lizdinių plokštelių dėklo nugarėlė



Pirmiau pateiktame paveikslėlyje pavaizduota lizdinių plokštelių dėklo užpakalinė dalis.

3. Stumkite tabletę per foliją.

Ką daryti pavartojus per didelę Pyrukynd dozę?

Pavartoję per didelę Pyrukynd dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią skubiosios pagalbos skyrių. Su savimi turėkite vaisto pakuotę, kad galėtumėte gydytojui parodyti, kokį vaistą vartojote.

Pamiršus pavartoti Pyrukynd

- Jeigu nuo praleistos dozės vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 4 valandos, šią dozę vartokite kiek galima greičiau.
- Jeigu nuo praleistos dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 4 valandos, praleistos dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite pagal įprastą schemą.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Pyrukynd

Nenustokite vartoti šio vaisto staiga.

- Jeigu norite nustoti vartoti Pyrukynd, pirma pasitarkite su gydytoju.
- Gydytojas Jums nurodys, kaip nustoti vartoti šį vaistą – paprastai palaipsniui mažinant dozę. Tai padės išvengti šalutinio poveikio, kurį sukelia staigus raudonųjų kraujo ląstelių irimas. Daugiau informacijos apie šį šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje toliau.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Sutrikęs miegas (nemiga)
- Sumažėjęs hormono estrono kiekis, kurį rodo vyrų kraujo tyrimai
- Pykinimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Karščio pylimas
- Padidėjęs hormono testosterono kiekis, kurį rodo vyrų kraujo tyrimai
- Sumažėjęs hormono estradiolio kiekis, kurį rodo vyrų kraujo tyrimai

Šalutinis poveikis, galintis pasireikšti staiga nutraukus Pyrukynd vartojimą

Staiga nustojus vartoti Pyrukynd, gali pasireikšti šie ir kiti simptomai:

- didelio nuovargio pojūtis;
- odos ir akių baltymų pageltimas (gelta);
- nugaros skausmas;
- tamsus šlapimas.

Jeigu nustojus vartoti šį vaistą pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pyrukynd

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinių plokštelių dėklo ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pyrukynd sudėtis

Veiklioji medžiaga yra mitapivatas.

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg mitapivato (sulfato pavidalu).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg ir 50 mg plėvele dengtos tabletės

Pagalbinės medžiagos yra

- *Tabletės šerdys*: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, manitolis (E421) ir natrio stearilfumaratas.

- *Tabletės plėvelė*: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), laktozė monohidratas, triacetinas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132).

- *Spausdinimo rašalas*: šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172) ir amonio hidroksidas (E527).

Žr. 2 skyrių, „Pyrukynd sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Pyrukynd išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, mėlynos, maždaug 5 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „M5“, o kita pusė yra lygi.

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės yra apvalios, mėlynos, maždaug 8 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „M20“, o kita pusė yra lygi.

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios formos, mėlynos, maždaug 16 mm x 6,8 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „M50“, o kita pusė yra lygi.

Pradinio ir tolesnio gydymo pakuotės

Pyrukynd 5 mg, 20 mg ir 50 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos 4 lizdinių plokštelių dėkluose, kiekviename yra po 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Gydymo mažinimo arba nutraukimo pakuotės

Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės taip pat tiekiamos lizdinių plokštelių dėkluose, kuriuose yra 7 plėvele dengtos tabletės.

Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės + Pyrukynd 5 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinių plokštelių dėkluose, kuriuose yra 14 plėvele dengtų tablečių (7 plėvele dengtos tabletės po 20 mg + 7 plėvele dengtos tabletės po 5 mg).

Pyrukynd 50 mg plėvele dengtos tabletės + Pyrukynd 20 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinių plokštelių dėkluose, kuriuose yra 14 plėvele dengtų tablečių (7 plėvele dengtos tabletės po 50 mg + 7 plėvele dengtos tabletės po 20 mg).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pyrukynd 100 mg plėvele dengtos tabletės mitapivatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pyrukynd ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pyrukynd
3. Kaip vartoti Pyrukynd
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pyrukynd
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pyrukynd ir kam jis vartojamas

Pyrukynd sudėtyje yra veikliosios medžiagos mitapivato.

Pyrukynd vartojamas gydyti anemiją suaugusiesiems, sergantiems paveldimu sutrikimu, vadinamu talasemija, nepriklausomai nuo genotipo ir perpylimo poreikių. Pacientų, sergančių talasemija, eritrocitai suyra per greitai – tai procesas, vadinamas hemolizine anemija.

Pyrukynd padeda eritrocituose esančiam fermentui, vadinamam piruvatkinaze, geriau veikti, didina eritrocitų energiją ir neleidžia jiems per greitai suirti.

Jeigu kiltų klausimų apie Pyrukynd veikimą arba kodėl Jums paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jeigu Jūsų savijauta nepagerėjo arba net pablogėjo, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pyrukynd

Pyrukynd vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija mitapivatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Pyrukynd.

Per pirmuosius 6 gydymo Pyrukynd mėnesius pasitaikė kepenų pažeidimo atvejų. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų veiklą prieš pradėdant vartoti Pyrukynd ir kas mėnesį per pirmuosius 6 Pyrukynd vartojimo mėnesius. Jei bus pastebėtas kepenų veiklos rodiklių padidėjimas, gydytojas gali laikinai arba visam laikui nutraukti gydymą Pyrukynd. Nedelsdami pasakykite savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui, jei atsiranda kokių nors požymių ar simptomų, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus, įskaitant šiuos:

- odos arba akių baltymų pageltimas (gelta)
- tamsios spalvos šlapimas
- skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje
- pykinimas
- vėmimas
- apetito praradimas

Daugiau informacijos apie šį šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje toliau.

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų. Nežinoma, ar mitapivatas jiems yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Pyrukynd

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypatingai svarbūs atvejai nurodyti toliau.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų, nes jie gali didinti Pyrukynd šalutinio poveikio (pvz., nemigos) riziką arba jie gali neleisti Pyrukynd tinkamai veikti:

- tam tikri vaistai nuo grybelinių infekcijų, pvz., itraconazolas;
- tam tikri vaistai nuo tuberkuliozės, pvz., rifampicinas.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų, nes Pyrukynd gali neleisti šiems vaistams tinkamai veikti:

- tam tikri raminamieji / migdomieji vaistai, pvz., midazolamas;
- tam tikri vaistai nėštumui išvengti (kontraceptikai), kurių sudėtyje yra hormonų, pvz., etinilestradiolis;
- tam tikri chemoterapijos vaistai vėžiui gydyti, pvz., irinotekanas, ciklofosfamidai, paklitakselis;
- tam tikri vaistai, padedantys mesti rūkyti, pvz., bupropionas;
- tam tikri vaistai nuo 2 tipo diabeto, pvz., repaglinidas;
- tam tikri kraują skystinantys vaistai, pvz., varfarinas, dabigatranas, eteksilatas;
- tam tikri vaistai širdies sutrikimams gydyti, pvz., digoksinas;
- tam tikri vaistai epilepsijai gydyti, pvz., karbamazepinas, fenitoinas, valpro rūgštis;
- tam tikri vaistai stipriam skausmui malšinti, pvz., alfentanilis;
- tam tikri vaistai organo atmetimui po organo persodinimo išvengti, pvz., ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas;
- tam tikri vaistai sutrikusiam širdies ritmui gydyti, pvz., chinidinas;
- tam tikri vaistai migrenai gydyti, pvz., ergotaminas;
- tam tikri vaistai lėtiniam skausmui gydyti, pvz., fentanilis;
- tam tikri vaistai nevalingiems judesiams arba garsams kontroliuoti, pvz., pimozidas;
- tam tikri vaistai podagros paūmėjimui gydyti arba jam išvengti, pvz., kolchicinas.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Gydymo Pyrukynd metu turite vengti pastoti.

- Vaistas galėtų pakenkti vaisiui.
- Jeigu pastojote, kol vartojote šį vaistą, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Žindymas

Jeigu planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną ir koks gali būti jo poveikis kūdikiui.

Vaisingumas

Kol vartojamas Pyrukynd, gali sumažėti moters ir vyro vaisingumas. Jeigu planuojate pastoti, tai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Moterų kontracepcija

Jeigu galite pastoti, tai vartodama Pyrukynd turite naudoti patikimus kontracepcijos metodus. Juos naudoti turite ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės vartojimo.

Kol vartojate Pyrukynd, kai kurie vaistai nėštumui išvengti, kurių sudėtyje yra hormonų (pvz., tabletės nuo pastojimo), gali būti mažiau veiksmingi, tai yra Jums gali būti rizika pastoti. Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju dėl Jums tinkamų kontracepcijos metodų vartojant šį vaistą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Pyrukynd metu Jums gali sutrikti miegas (nemiga). Tokiu atveju būkite atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus.

Pyrukynd sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Pyrukynd

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Pyrukynd dozė yra viena 100 mg tabletė, vartojama du kartus per parą.

Pyrukynd vartojamas per burną.

- Nurykite visą tabletę.
- Galite ją vartoti valgio metu arba nevalgę.
- Negalima tablečių laužyti, traiškyti, kramtyti arba tirpinti.

Senyvi žmonės

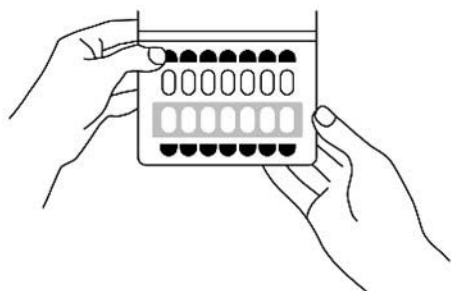
Pyrukynd buvo skiriamas nedideliame skaičiui 65 metų ir vyresnių pacientų. Nėra duomenų, rodančių, kad senyviems pacientams reikėtų kitos dozės nei jaunesniems suaugusiems.

Nurodymai, kaip atidaryti lizdines plokšteles

Toliau paveikslėliuose pavaizduota, kaip išimti tabletę iš lizdinės plokštelės.

Raskite tinkamą lizdinės plokštelės lizdą, ant kurio nurodyta savaitės diena, ir, jei taikoma, dienos laikas (rytinė arba vakarinė dozė, kurios ant lizdinės plokštelės pažymėtos saulės ir mėnulio simboliais). Ties atitinkama auselė:

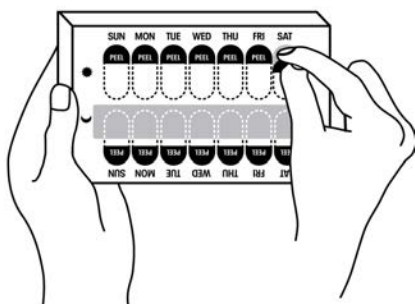
1. STUMKITE nykščiu.



Pirmiau pateiktame paveikslėlyje pavaizduotas lizdinių plokštelių dėklo vidus.

2. Apverskite pakuotę, NULUPKITE išlindusią auselę nugarėlėje.

Lizdinių plokštelių dėklo nugarėlė



Pirmiau pateiktame paveikslėlyje pavaizduota lizdinių plokštelių dėklo užpakalinė dalis.

3. Stumkite tabletę per foliją.

Ką daryti pavartojus per didelę Pyrukynd dozę?

Pavartoję per didelę Pyrukynd dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią skubiosios pagalbos skyrių. Su savimi turėkite vaisto pakuotę, kad galėtumėte gydytojui parodyti, kokį vaistą vartojote.

Pamiršus pavartoti Pyrukynd

- Jeigu nuo praleistos dozės vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 4 valandos, šią dozę vartokite kiek galima greičiau.

- Jeigu nuo praleistos dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 4 valandos, praleistos dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite pagal įprastą schemą.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Pyrukynd

Jei norite nustoti vartoti Pyrukynd, pirmiausia pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Sutrikęs miegas (nemiga)
- Galvos skausmas
- Sumažėjęs hormonų – estrono ir estradiolio – kiekis, nustatytas vyrams atlikus kraujo tyrimus
- Padidėjęs hormono – testosterono – kiekis, nustatytas vyrams atlikus kraujo tyrimus

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Svaigulys
- Spartus ar stiprus širdies plakimas (perplakimai)
- Niežtinti oda (niežėjimas)
- Bėrimas
- Sąnarių skausmas
- Skausmas rankose ar kojose

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Didelis kepenų fermentų aktyvumas
- Baltymas šlapime

Kitas galimas šalutinis poveikis

Pacientams per pirmuosius 6 Pyrukynd vartojimo mėnesius pasitaikė kepenų pažeidimo atvejų. Nedelsdami pasakykite savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui, jei atsiranda kokių nors požymių ar simptomų, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus, įskaitant šiuos:

- odos arba akių baltymų pageltimas (gelta)
- tamsios spalvos šlapimas
- skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje
- pykinimas
- vėmimas
- apetito praradimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pyrukynd

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinių plokštelių dėklo ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jei išimsite iš šaldytuvo, laikykite Pyrukynd kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C), užsirašykite datą, kada jis buvo išimtas iš šaldytuvo, ir išmeskite praėjus 3 mėnesiams nuo užrašytos datos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pyrukynd sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mitapivatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg mitapivato (sulfato).
- Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, manitolis (E421) ir natrio stearilfumaratas.
Tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), laktozė monohidratas, triacetinas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132) ir makrogolis (polietilenglikolis) (E1521).
Spausdinimo rašalas: šelakas (E904), briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133), titano dioksidas (E171) ir amonio hidroksidas (E527).

Žr. 2 skyrių, „Pyrukynd sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Pyrukynd išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pyrukynd 100 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios formos, mėlynos, plėvele dengtos maždaug 16 mm x 6,8 mm dydžio tabletės su mėlynu rašalu abiejose pusėse atspausdintu užrašu „M100“.

Pyrukynd 100 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos 4 lizdinėse plokštelėse, kurių kiekvienoje yra 14 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh

BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL VIENERIŲ METŲ DUOMENŲ IŠIMTINUMO PRAŠYMO

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **vienerių metų duomenų išimtinumo**

CHMP, atsižvelgdamas į Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 11 dalies nuostatas, peržiūrėjo registruotojo pateiktus duomenis ir mano, kad nauja terapinė indikacija duoda svarbią klinikinę naudą, palyginti su esamu gydymu, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole.