

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes
Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes
Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (mitapivat) (sulfāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,3 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (mitapivat) (sulfāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg mitapivata (mitapivat) (sulfāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 3,4 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Zilas, apaļas apvalkotās tabletes aptuveni 5 mm diametrā, kurām vienā pusē ar melnu tinti uzdrukāts “M5”, bet otra puse ir gluda.

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

Zilas, apaļas apvalkotās tabletes aptuveni 8 mm diametrā, kurām vienā pusē ar melnu tinti uzdrukāts “M20”, bet otra puse ir gluda.

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes

Zilas, ovālas apvalkotās tabletes aptuveni 16 mm x 6,8 mm izmērā, kurām vienā pusē ar melnu tinti uzdrukāts “M50”, bet otra puse ir gluda.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pyrukynd ir paredzēts piruvātkināzes deficīta (PK deficīta) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 5 mg iekšķīgi divas reizes dienā.

Lai pakāpeniski palielinātu hemoglobīna (Hb) līmeni un pastiprinātu iedarbību, Pyrukynd devu nepieciešams titrēt, secīgi lietojot 5 mg divas reizes dienā, 20 mg divas reizes dienā un 50 mg divas reizes dienā un palielinot devu ik pēc 4 nedēļām (skatīt 1. tabulu). Pirms devas palielināšanas jāizvērtē Hb līmenis un nepieciešamība veikt asins pārlišanu, jo dažiem pacientiem var tikt sasniegts un saglabāties normāls Hb līmenis, lietojot 5 mg divas reizes dienā vai 20 mg divas reizes dienā. Maksimālā ieteicamā deva ir 50 mg divas reizes dienā.

Ārstēšana ar Pyrukynd ir jāveic ilgstoši. Pyrukynd lietošana jāpārtrauc, ja pēc maksimālās ieteicamās devas lietošanas pacientam nenovēro hemolītiskās anēmijas izpausmju mazināšanos, pamatojoties uz laboratoriskajiem rādītājiem un pacienta klīnisko stāvokli, ja vien ārstēšanas neveiksmei nav cita cēloņa (piemēram, asiņošana, ķirurģiska iejaukšanās, blakusslimības).

1. tabula. Devu titrēšanas un uzturošās terapijas shēma

Ilgums	Devas titrēšana un uzturēšana
1. diena līdz 4. nedēļai	Visi pacienti: <ul style="list-style-type: none">5 mg divas reizes dienā
5. nedēļai līdz 8. nedēļai	Ja Hb līmenis ir mazāks par normu vai pacientam ir bijusi nepieciešama asins pārlišana pēdējo 8 nedēļu laikā: <ul style="list-style-type: none">palielināt devu līdz 20 mg divas reizes dienā un lietot to 4 nedēļas. Ja Hb līmenis ir normas robežās un pacientam nav bijusi nepieciešama asins pārlišana pēdējo 8 nedēļu laikā: <ul style="list-style-type: none">turpināt lietot 5 mg divas reizes dienā.
9. nedēļai līdz 12. nedēļai	Ja Hb līmenis ir mazāks par normu vai pacientam ir bijusi nepieciešama asins pārlišana pēdējo 8 nedēļu laikā: <ul style="list-style-type: none">palielināt devu līdz 50 mg divas reizes dienā un turpināt to lietot kā uzturošo devu. Ja Hb līmenis ir normas robežās un pacientam nav bijusi nepieciešama asins pārlišana pēdējo 8 nedēļu laikā: <ul style="list-style-type: none">Turpināt lietot pašreizējo devu (5 mg divas reizes dienā vai 20 mg divas reizes dienā).
Uzturēšana	Ja Hb līmenis samazinās, apsvērt devas palielināšanu līdz maksimālajai 50 mg devai divas reizes dienā atbilstoši iepriekš minētajiem norādījumiem.

Zāļu lietošanas pārtraukšana vai atcelšana

Lai samazinātu akūtas hemolīzes risku, jāizvairās no pēkšņas Pyrukynd lietošanas pārtraukšanas vai atcelšanas. Deva pakāpeniski jāsamazina ar mērķi pārtraukt zāļu lietošanu 1-2 nedēļu periodā (skatīt 2. tabulu). Pacienti ir jānovēro, lai atklātu akūtas hemolīzes pazīmes un anēmijas rašanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

2. tabula. Devas pakāpeniskas samazināšanas shēma

Pašreizējā deva	Devas samazināšanas norādījumi		
	1-7. diena	8-14. diena	15. diena
5 mg divas reizes dienā	5 mg vienu reizi dienā	Pārtraukt	N/A
20 mg divas reizes dienā	20 mg vienu reizi dienā	5 mg vienu reizi dienā	Pārtraukt
50 mg divas reizes dienā	50 mg vienu reizi dienā	20 mg vienu reizi dienā	Pārtraukt

N/A: nav attiecināms.

Izlaista deva

Ja pēc Pyrukynd devas izlaišanas pagājušas mazāk nekā 4 stundas, izlaistā deva jālieto, cik drīz vien iespējams. Ja pēc devas izlaišanas pagājušas vairāk nekā 4 stundas, izlaistā deva nav jālieto un jānogaida līdz nākamajai plānotajai devai. Pēc tam pacientam jāturpina lietot zāles kā parasti.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību dēļ

Ja devas samazināšana ir nepieciešama nevēlamu blakusparādību un/vai nepanesības dēļ, devu var samazināt līdz nākamajam zemākajam dozēšanas līmenim - 20 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā.

Ja blakusparādības dēļ pacientam nepieciešams pārtraukt zāļu lietošanu, jāievēro devas pakāpeniskas samazināšanas shēma (2. tabula). Gadījumos, kad ar nevēlamo blakusparādību saistītais risks ir lielāks par akūtas hemolīzes risku pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas dēļ, ārstēšanu var pārtraukt bez pakāpeniskas devas samazināšanas, un pacienti ir jānovēro, lai atklātu pazīmes par akūtu hemolīzi ar anēmijas pastiprināšanos.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie dati par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Pyrukynd drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Veikti neklīniskie pētījumi ar jauniem dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pyrukynd var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā. Tabletes jānorij veselas. Tabletes nedrīkst sadalīt, sasmalcināt, košļāt vai izšķīdināt, jo šobrīd nav datu, lai atbalstītu citus lietošanas veidus.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Akūta hemolīze

Pēc pēkšņas Pyrukynd lietošanas pārtraukšanas vai atcelšanas ir novērota akūta hemolīze ar tai sekojošu anēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāizvairās no pēkšņas Pyrukynd lietošanas pārtraukšanas vai atcelšanas. Ieteicams pakāpeniski samazināt devu, nevis pēkšņi pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēkšņi pārtraucot ārstēšanu, pacienti ir jānovēro, lai atklātu akūtas hemolīzes un anēmijas pazīmes, kas var ietvert arī šādus simptomus: ādas dzelte, acu sklēru dzelte un tumšs urīns.

Efektivitāte dažādiem mutāciju veidiem

Divos 3. fāzes klīniskajos pētījumos *ACTIVATE* un *ACTIVATE-T* neiekļāva pacientus, kuri bija homozigoti attiecībā uz R479H mutāciju vai kuriem bija 2 nemisensmutācijas (bez citas misensmutācijas klātbūtnes) PKLR gēnā. 2. fāzes klīniskajā pētījumā piedalījās 10 pētāmās personas ar 2 nemisensmutācijām (bez citas misensmutācijas klātbūtnes) PKLR gēnā un 5 pētāmās personas, kuras bija homozigotas attiecībā uz R479H mutāciju. Pacienti ar šīm mutācijām retāk novēro atbildes reakciju pēc ārstēšanas ar Pyrukynd (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja neizdodas sasniegt klīnisku ieguvumu, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Mitapivats var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu sistēmisko iedarbību, ja tie ir jutīgi citohroma P450 3A4 (CYP3A4) substrāti (piemēram, etinilestradiols) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot papildu vai alternatīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Noteiktu zāļu vienlaicīga lietošana ar mitapivatu var palielināt bezmiega risku vai izraisīt mitapivata vai vienlaicīgi lietoto zāļu efektivitātes izmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Uzsākot vai pārtraucot ārstēšanu ar mitapivatu, kā arī uzsākot vai pārtraucot citu zāļu vienlaicīgu lietošanu, jāņem vērā iespējamā zāļu savstarpējā mijiedarbība.

Laktoze

Pyrukynd satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mitapivats primāri metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību un ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Mitapivats inducē CYP3A4 un var inducēt arī CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un uridīndifosfātglukuronoziltransferāzi 1A1 (UGT1A1). Mitapivats var inhibēt CYP3A4. Mitapivats var inducēt un inhibēt P-gp (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz Pyrukynd

CYP3A4 inhibitori

Itrakonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) ietekme uz mitapivata vienreizējās devas farmakokinētiku tika vērtēta 1. fāzes pētījumā. Itrakonazols palielināja mitapivata AUC_{0-t} , AUC_{∞} un C_{max} attiecīgi 4,7, 4,9 un 1,7 reizes. Lielāka mitapivata iedarbība plazmā var palielināt bezmiega risku. Jāizvairās no Pyrukynd vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr nav iespējams izvairīties no CYP3A4 inhibitora vienlaicīgas lietošanas, pacienti jānovēro attiecībā uz lielāku bezmiega risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori

Rifampicīna (spēcīga CYP3A4 induktora) ietekme uz mitapivata vienreizējās devas farmakokinētiku tika vērtēta 1. fāzes pētījumā. Rifampicīns samazināja mitapivata AUC_{0-t} , AUC_{∞} un C_{max} attiecīgi par 91%, 91% un 77%. Mazāka mitapivata iedarbība plazmā var samazināt Pyrukynd efektivitāti. Jāizvairās no Pyrukynd vienlaicīgas lietošanas ar CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr nav iespējams izvairīties no CYP3A4 induktora vienlaicīgas lietošanas, pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamu mitapivata efektivitātes samazināšanos.

Kuņģa skābes izdalīšanos mazinoši līdzekļi

Mitapivatam piemīt no pH atkarīga šķīdība (skatīt 5.2. apakšpunktu), un mitapivata lietošana kopā ar kuņģa skābes izdalīšanos mazinošiem līdzekļiem (piemēram, famotidīnu) var samazināt mitapivata uzsūkšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā netika vērtēta Pyrukynd vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH līmeni. Ja nav iespējams izvairīties no kuņģa skābes izdalīšanos mazinošu līdzekļu vienlaicīgas lietošanas, pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamu mitapivata efektivitātes samazināšanos.

Pyrukynd ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 substrāti

Mitapivats inducē un var inhibēt CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu), un tā vienlaicīga lietošana ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem (piemēram, midazolāmu) var ietekmēt šo zāļu sistēmisko iedarbību. Pyrukynd vienlaicīga lietošana ar šī enzīma substrātiem nav vērtēta zāļu mijiedarbības klīniskajā pētījumā. Ja pacients saņem ārstēšanu ar Pyrukynd, ieteicams atturēties no jutīgu CYP3A4 substrātu lietošanas un izvēlēties citas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no Pyrukynd vienlaicīgas lietošanas ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem, pacienti rūpīgi jānovēro, it sevišķi lietojot substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfentanilu, karbamazepīnu, ciklosporīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimozīdu, hinidīnu, sirolimu, takrolimu).

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Mitapivats var mainīt hormonālās kontracepcijas līdzekļu sistēmisko iedarbību, ja tie ir jutīgi CYP3A4 substrāti (piemēram, etinilestradiols) (skatīt 4.4. apakšpunktu), un var ietekmēt to efektivitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

UGT1A1, CYP2B6 un CYP2C substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* iegūtajiem datiem, mitapivats var inducēt UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var samazināt šo enzīmu substrātu (piemēram, irinotekāna [UGT1A1]; bupropiona [CYP2B6]; omeprazola [CYP2C19]; repaglinīda [CYP2C8]; varfarīna [CYP2C9]) sistēmisko iedarbību. Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā netika vērtēta Pyrukynd vienlaicīga lietošana ar šo enzīmu substrātiem. Ja pacients saņem ārstēšanu ar Pyrukynd, ieteicams atturēties no UGT1A1 substrātu vai jutīgu CYP2B6 vai CYP2C substrātu lietošanas un izvēlēties citas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no zāļu vienlaicīgas lietošanas, pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamu šo enzīmu substrātu terapeitiskās efektivitātes samazināšanos, it sevišķi lietojot substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, irinotekānu [UGT1A1]; ciklofosfamīdu [CYP2B6]; valproiskābi [CYP2C19]; paklitakselu [CYP2C8]; varfarīnu, fenitoīnu [CYP2C9]).

P-gp substrāti

Pamatojoties uz *in vitro* iegūtajiem datiem, mitapivats var inducēt un inhibēt P-gp (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var mainīt šīs transportvielas substrātu (piemēram, dabigatrāna eteksilāta) sistēmisko iedarbību. Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā netika vērtēta Pyrukynd vienlaicīga lietošana ar P-gp substrātiem. Pyrukynd terapijas laikā ieteicams atturēties no P-gp substrātu lietošanas un izvēlēties citas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no Pyrukynd vienlaicīgas lietošanas ar P-gp substrātiem, pacienti rūpīgi jānovēro, it sevišķi lietojot substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, kolhicīnu, digoksīnu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Pyrukynd lietošanas laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Pyrukynd laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās zāļu devas jālieto kontracepcija. Mitapivats var samazināt hormonālās kontracepcijas līdzekļu sistēmisko iedarbību, ja tie ir jutīgi CYP3A4 substrāti (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Nepieciešams apsvērt papildu vai alternatīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Dati par mitapivata lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pyrukynd grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mitapivats un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai atturēties no terapijas ar Pyrukynd jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par mitapivata ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda atgriezenisku ietekmi uz tēviņu un mātišu reproduktīvajiem orgāniem (5.3. apakšpunktu). Lietojot mitapivatu, iespējama ietekme uz sieviešu un vīriešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pyrukynd ir maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja Pyrukynd lietošanas laikā viņiem ir sūdzības par bezmiegu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pyrukynd drošuma novērtējums ir veikts, pamatojoties uz datiem, kas iegūti randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārlišana (*ACTIVATE*), un vienas grupas klīniskajā pētījumā pieaugušajiem ar PK deficītu, kuriem bija nepieciešama regulāra asins pārlišana (*ACTIVATE-T*).

Abos pētījumos biežākā ziņotā nevēlamā blakusparādība bija bezmiegs (19,4%), un biežākās laboratorisko rādītāju novirzes bija samazināts estrona līmenis (vīriešiem) (43,5%) un samazināts estradiola līmenis (vīriešiem) (8,7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar PK deficītu ziņotās Pyrukynd nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk tabulā.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Karstuma viļņi
Izmeklējumi	Samazināts estrona līmenis (vīriešiem)	Paaugstināts testosterona līmenis (vīriešiem) Samazināts estradiola līmenis (vīriešiem)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Akūta hemolīze

Pēkšņa Pyrukynd lietošanas pārtraukšana vai atcelšana var izraisīt akūtu hemolīzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Norādījumus par ārstēšanas pārtraukšanu vai atcelšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

2. fāzes pētījumā 2 no 52 pacientiem (3,8%) novēroja hemolīzi pēc pēkšņas Pyrukynd lietošanas pārtraukšanas, ieskaitot 1 smagu akūtas hemolīzes notikumu. Abi pacienti sākotnēji saņēma 300 mg Pyrukynd divas reizes dienā un sasniedza strauju un lielu Hb līmeņa kāpumu pirmo 3 ārstēšanas nedēļu laikā. Tam sekoja pēkšņa Pyrukynd lietošanas pārtraukšana bez pakāpeniskas devas samazināšanas, kas izraisīja akūtas hemolīzes attīstību ar anēmiju. Pacientiem, kuri izlaida vairākas Pyrukynd devas vēlākā ārstēšanas posmā vai kuriem deva tika pakāpeniski samazināta, nenovēroja akūtu hemolīzi.

Dzimumhormonu līmeņa izmaiņas

In vitro apstākļos mitapivats ir vājš aromatāzes inhibitori. *ACTIVATE* pētījumā 1 no 16 (6,3%) vīriešiem novēroja testosterona līmeņa paaugstināšanos virs normas, savukārt estradiola un estrona līmenis samazinājās zem normas robežas attiecīgi 2 no 16 (12,5%) un 9 no 16 (56,3%) vīriešiem. *ACTIVATE-T* pētījumā 1 no 7 vīriešiem (14,3%) estrona līmenis samazinājās zem normas robežas. Šīs hormonu līmeņa izmaiņas saglabājās visā pētījuma periodā. Pacientiem, kuri pārtrauca Pyrukynd lietošanu pētījuma pamatperioda beigās, hormonu līmeņa izmaiņas bija atgriezeniskas. Sieviešu dzimuma pacientēm dzimumhormonu līmeņa analīze bija ierobežota saistībā ar fizioloģiskām hormonu līmeņa svārstībām normāla menstruālā cikla ietvaros un dažāda veida hormonālās kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Bezmiegs

ACTIVATE pētījumā par bezmiegu ziņoja ar līdzīgu biežumu pacientiem, kuri lietoja Pyrukynd, un pacientiem, kuri saņēma placebo, bet *ACTIVATE-T* pētījumā par to ziņoja 6 no 27 (22,2%) pacientiem.

2. fāzes pētījumā 5 no 27 (18,5%) pacientiem, kuri lietoja 50 mg divas reizes dienā, un 16 no 25 (64%) pacientiem, kuri lietoja 300 mg divas reizes dienā, bija bezmiegs pamatperioda laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar PK deficītu tika izvērtēta mitapivata lietošana devās, kas sasniedza 300 mg divas reizes dienā. Veseli brīvprātīgie saņēma līdz 2500 mg vienreizējas devas veidā un 700 mg divas reizes dienā 14 dienas. Klīniskajā pētījumā viens pacients saņēma 150 mg divas reizes dienā, kas pārsniedz šī pētījuma ieteicamo devu (50 mg divas reizes dienā), un viņam netika novērotas ar zāļu lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma lielākas devas par ieteicamo maksimālo devu 50 mg divas reizes dienā, ziņotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam mitapivata drošuma profilam visiem pacientiem.

Pārdozēšanas gadījumā nepieciešama simptomātiska ārstēšana un jāveic atbilstoši uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: B06AX04

Darbības mehānisms

Mitapivats ir piruvātkināzes aktivētājs, kas tieši piesaistās piruvātkināzes tetramēram. PK deficīta gadījumā eritrocītos (*red blood cell*, RBC) atrodamā piruvātkināzes forma (PKR) ir izmainīta mutāciju rezultātā, kas izraisa adenozintrifosfāta (ATF) līmeņa samazināšanos, RBC dzīves ilguma samazināšanos un hronisku hemolīzi. Mitapivats uzlabo RBC enerģijas homeostāzi, palielinot PKR aktivitāti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Veseliem brīvprātīgajiem mitapivats līdzsvara koncentrācijā izraisīja 2,3-difosfoglicerāta koncentrācijas samazināšanos un ATF koncentrācijas palielināšanos. Šo farmakodinamisko rādītāju izmaiņas netiek uzskatītas par nozīmīgām aktivitātes novērtējumam pacientiem ar PK deficītu, jo tad jāņem vērā tikai klīniskie rādītāji.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pyrukynd efektivitāte tika novērtēta 2 multinacionālos 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar PK deficītu: *ACTIVATE* un *ACTIVATE-T*.

Pacienti ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārlišana (ACTIVATE)
Pyrukynd efektivitāte tika vērtēta multinacionālā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā (*ACTIVATE*) 80 pieaugušiem pacientiem ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārlišana, definējot to kā ne vairāk par 4 asins pārlišanām 52 nedēļu periodā pirms ārstēšanas un nevienu asins pārlišanu 3 mēnešu periodā pirms ārstēšanas. Pacienti tika iekļauti pētījumā, ja viņiem bija dokumentētas vismaz 2 mutantās alēles PKLR gēnā, no kurām vismaz

viena bija misensmutācija, un ja Hb koncentrācija bija 100 g/l vai mazāka. Pacientus, kuri bija homozigoti attiecībā uz R479H mutāciju vai kuriem bija 2 nemisensmutācijas (bez citas misensmutācijas klātbūtnes) PKLR gēnā, neiekļāva pētījumā, jo šie pacienti 2. fāzes sākuma devas izpētes pētījumā nespēja sasniegt Hb atbildes reakciju (Hb izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli $\geq 1,5$ g/dl $> 50\%$ veikto novērtējumu). Randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz vidējo Hb koncentrāciju atlases laikā (< 85 salīdzinājumā ar ≥ 85 g/l) un PKLR gēna mutācijas kategoriju (misensmutācija/misensmutācija salīdzinājumā ar misensmutācija/nemisensmutācija). Pēc devas titrēšanas perioda ar 2 secīgiem soļiem devas palielināšanai līdz 50 mg divas reizes dienā pacienti turpināja lietot fiksētu Pyrukynd devu 12 nedēļas.

No 80 pacientiem ar PK deficītu 40 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar Pyrukynd. Trīsdesmit pieci no 40 (87,5%) pacientiem, kuri lietoja Pyrukynd, pēc devas titrēšanas perioda saņēma optimizētu devu 50 mg divas reizes dienā. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 24,1 nedēļa (diapazons: 23,6 līdz 27,4 nedēļas). Kopumā 30 (75%) pacienti lietoja Pyrukynd > 24 nedēļas. No 80 randomizētajiem pacientiem vecuma mediāna bija 32,5 gadi (diapazons: 18 līdz 78 gadi) un 40% bija vīrieši; rases piederība bija zināma 87,5% pacientu un ietvēra 75% baltās rases pārstāvju, 10% aziātu, 1,3% Havaju salu/citu Klusā okeāna salu pirmiedzīvotāju un 1,3% citu rasu pārstāvju.

Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā pacientiem ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārlišana (ACTIVATE).

Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā ¹	Kopā N=80
Hemoglobīns (g/l), n	80
Mediāna	85,08
(min., maks.)	(64,0; 102,3)
PKLR genotips, n (%)	
Misensmutācija/misensmutācija	55 (68,8)
Misensmutācija/nemisensmutācija	25 (31,3)
Retikulocīti (frakcija no 1), n	80
Mediāna	0,4009
(min., maks.)	(0,038; 0,827)
Netiešais bilirubīns (μmol/l), n	76
Mediāna	74,647
(min., maks.)	(11,03; 294,7)
LDH (V/l), n	79
Mediāna	223,5
(min., maks.)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobīns (g/l), n	80
Mediāna	0,030
(min., maks.)	(0,03; 0,70)
Feritīns (μg/l), n	77
Mediāna	479,420
(min., maks.)	(21,36; 5890,25)
Augšstilba kaula T skalas rādītājs DXA izmeklējumā, n (%)	
$\leq -2,5$	5 (6,3)
$> -2,5 - < -1,0$	36 (45,0)
$\geq -1,0$	38 (47,5)
Trūkst datu	1 (1,3)
Splenektomija anamnēzē, n (%)	58 (72,5)
Holecistektomija anamnēzē, n (%)	58 (72,5)

Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā¹	Kopā N=80
Helācijas terapija anamnēzē, n (%)	15 (18,8)

DXA: *dual-energy X-ray absorptiometry*, duālās enerģijas rentgena absorbcimetrija,
LDH: laktātdehidrogenāze.

¹ n ir pacientu skaits, par kuriem netrūkst datu.

Hb atbildes reakcijas primārais mērķa kritērijs bija definēts kā Hb koncentrācijas palielināšanās par ≥ 15 g/l salīdzinājumā ar sākumstāvokli 2 vai vairāk plānotajos novērtējumos (16., 20. un 24. nedēļā) fiksētas devas lietošanas periodā bez nepieciešamības veikt asins pārlišanu. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārlišana (ACTIVATE)

	Pyrukynd¹ N=40	Placebo¹ N=40	Atšķirība¹	
Primārais mērķa kritērijs	n (%)	n (%)	Koriģētā atšķirība² (95% TI)	p-vērtība
Hb atbildes reakcija	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji³	LS vidējā vērtība 95% TI	LS vidējā vērtība 95% TI	LS vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	p-vērtība
Hemoglobīns (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Netiešais bilirubīns (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikulocīti (frakcija no 1)	-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
Haptoglobīns (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

TI: ticamības intervāls, Hb: hemoglobīns, LDH: laktātdehidrogenāze, LS: *least square*, mazāko kvadrātu metode.

¹ Visas aprēķinātās p vērtības ir divpusējas.

² Atšķirība koriģēta pēc randomizācijas stratifikācijas faktoriem.

³ Sekundārie mērķa kritēriji ir Hb, netiešā bilirubīna, retikulocītu, LDH un haptoglobīna vidējās izmaiņas 16., 20. un 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Pētījuma laikā 2 (5,0%) pacientiem Pyrukynd lietotāju grupā un 7 (17,5%) pacientiem placebo grupā veica asins pārlišanu.

Piecpadsmit no 16 pacientiem ar novērotu Hb atbildes reakciju *ACTIVATE* pētījumā turpināja dalību ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā un bija vērtējami attiecībā uz atbildes reakcijas saglabāšanos. Trīspadsmit pacientiem saglabājās Hb koncentrācijas palielināšanās virs atbildes reakcijas sliekšņa par ≥ 15 g/l salīdzinājumā ar sākumstāvokli pēdējā pieejamajā Hb novērtējumā bez nepieciešamības veikt asins pārlišanu. Atbildes reakcijas ilguma mediāna 16 pacientiem ar Hb atbildes reakciju bija 6,9 mēneši (diapazons: 3,3 līdz 18,4+ mēneši).

Pacienti ar PK deficītu, kuriem bija nepieciešama regulāra asins pārlišana (ACTIVATE-T)

Pyrukynd efektivitāte tika vērtēta multinacionālā, vienas grupas klīniskajā pētījumā (*ACTIVATE-T*) 27 pieaugušiem pacientiem ar PK deficītu, kuriem bija nepieciešama regulāra asins pārlišana. Tas tika definēts kā vismaz 6 asins pārlišanas anamnēzē un ne vairāk par vidēji vienu asins pārlišanu ik pēc 3 nedēļām 52 nedēļu periodā pirms pacienta informētās piekrišanas. Pētījumā nebija ierobežojumu

attiecībā uz saņemto RBC masas vienību skaitu 52 nedēļu periodā pirms pacienta informētās piekrišanas. Pacienti tika iekļauti pētījumā, ja viņiem bija dokumentētas vismaz 2 mutantās alēles PKLR gēnā, no kurām vismaz viena bija misensmutācija. Pacientus, kuri bija homozigoti attiecībā uz R479H mutāciju vai kuriem bija 2 nemisensmutācijas (bez citas misensmutācijas klātbūtnes) PKLR gēnā, neiekļāva pētījumā, jo šie pacienti 2. fāzes sākuma devas izpētes pētījumā nespēja sasniegt Hb atbildes reakciju (Hb izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli $\geq 1,5$ g/dl $> 50\%$ veikto novērtējumu). Pēc devas titrēšanas perioda ar 2 secīgiem soļiem devas palielināšanai līdz 50 mg divas reizes dienā pacienti turpināja lietot fiksētu Pyrukynd devu 24 nedēļas.

Pētījumā ārstētajiem 27 pacientiem Pyrukynd lietošanas ilguma mediāna bija 40,3 nedēļas (diapazons: 16,3 līdz 46,3 nedēļas). Kopumā 20 (74,1%) pacienti lietoja Pyrukynd > 40 nedēļas. Divdesmit pieci no 27 (92,6%) pacientiem, kuri lietoja Pyrukynd, pēc devas titrēšanas perioda saņēma optimizētu devu 50 mg divas reizes dienā. Pacientu vecuma mediāna bija 36 gadi (diapazons: 18 līdz 68 gadi), un 25,9% pacientu bija vīrieši; rases piederība bija zināma 85,2% pacientu un ietvēra 74,1% baltās rases pārstāvjus un 11,1% aziātus. Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā pacientiem ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārliešana (ACTIVATE-T)

Slimības raksturlielumi pētījuma sākumā ¹	Pyrukynd N=27
Hemoglobīns (g/l), n	27
Mediāna	91,0
(min., maks.)	(74; 109)
PKLR genotips, n (%)	
Misensmutācija/misensmutācija	20 (74,1)
Misensmutācija/nemisensmutācija	7 (25,9)
Feritīns (µg/l), n	18
Mediāna	748,445
(min., maks.)	(163,42; 5357,04)
Asins pārliešanas slodze	
Asins pārliešanu skaits, standartizēts 24 nedēļu periodam, n	27
Mediāna	4,15
(min., maks.)	(2,8; 7,8)
Pārlieto RBC masas vienību skaits, standartizēts 24 nedēļu periodam, n	27
Mediāna	6,92
(min., maks.)	(2,8; 20,3)
Augšstilba kaula T skalas rādītājs DXA izmeklējumā, n (%)	
$\leq -2,5$	1 (3,7)
$> -2,5 - < -1,0$	15 (55,6)
$\geq -1,0$	10 (37,0)
Trūkst datu	1 (3,7)
Splenektomija anamnēzē, n (%)	21 (77,8)
Holecistektomija anamnēzē, n (%)	23 (85,2)
Helācijas terapija anamnēzē, n (%)	24 (88,9)

DXA: *dual-energy X-ray absorptiometry*, duālās enerģijas rentgena absorbcimetrija, RBC: eritrocīti.

¹ n ir pacientu skaits, par kuriem netrūkst datu.

Asins pārliešanu samazinājuma atbildes reakcijas primārais mērķa kritērijs bija definēts kā pārlieto RBC masas vienību samazinājums par $\geq 33\%$ fiksētas devas lietošanas periodā salīdzinājumā ar asins pārliešanas slodzi anamnēzē, standartizējot 24 nedēļu periodam.

Efektivitātes rezultāti pacientiem ar PK deficītu, kuriem bija nepieciešama regulāra asins pārliešana, ir apkopoti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar PK deficītu, kuriem nebija nepieciešama regulāra asins pārlišana (ACTIVATE-T)

Mērķa kritērijs	Pyrukynd N=27
Pacienti ar asins pārlišanu samazinājuma atbildes reakciju, n (%) 95% TI	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Procentuālais pārlieto RBC masas vienību samazinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli¹ ≥ 33 līdz < 50%, n (%) ≥ 50%, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Pacienti, kuriem neveica asins pārlišanu, n (%) 95% TI	6 (22,2) (8,6; 42,3)

TI: ticamības intervāls, RBC: eritrocīti.

¹ Aprēķināts kā kopējais pārlieto RBC masas vienību skaits 52 nedēļu periodā pirms pacienta informētas piekrišanas, standartizējot 24 nedēļu periodam.

² Vienam pacientam ar pārlieto RBC masas vienību samazinājumu par ≥ 50% salīdzinājumā ar sākumstāvokli primārā mērķa kritērija (asins pārlišanas samazinājuma atbildes reakcijas) analizē atbildes reakcija netika atzīta, jo pacienta saņemtā ārstēšana fiksētas devas periodā ilga < 12 nedēļas.

Visiem 6 (22,2%) pacientiem, kuriem *ACTIVATE-T* pētījuma laikā neveica asins pārlišanu, tā nebija nepieciešama arī ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna šiem 6 pacientiem bija 17,0 mēneši (diapazons: 11,5+ līdz 21,8+ mēneši).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Pyrukynd vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās PK deficīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Gados vecāki cilvēki

Pyrukynd klīniskajos pētījumos iekļauto pacientu skaits vecumā virs 65 gadiem nebija pietiekami liels, lai noteiktu iespējamās atšķirības no gados jaunākiem pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Mitapivata farmakokinētika ir raksturota veseliem pieaugušiem cilvēkiem un pacientiem ar PK deficītu. Mitapivats pēc iekšķīgas lietošanas ātri uzsūcas, plaši izkliedējas un uzrāda zemu klīrensu.

Pēc atkārtotu devu lietošanas novērota mitapivata klīrensa autoindukcija.

Veseliem pieaugušajiem novērota zema vai mērena mitapivata farmakokinētikas variabilitāte.

Uzsūkšanās

Mitapivats ātri uzsūcās pēc vienreizējas un atkārtotu devu lietošanas veseliem cilvēkiem un pacientiem ar PK deficītu. Līdzsvara koncentrācijā T_{max} vērtību mediāna bija 0,5 līdz 1 stunda pēc devas lietošanas visās pētītajās devās (5 mg līdz 700 mg divas reizes dienā).

Absolūtā biopieejamība pēc vienreizējas devas lietošanas bija aptuveni 73%.

Mitapivatam piemīt no pH atkarīga šķīdība. Lielāku šķīdību novēro pH intervālā līdz 5,5, bet augstāka pH gadījumā šķīdība samazinās, kas var samazināt mitapivata uzsūkšanos.

Uztura ietekme

Veseliem cilvēkiem pēc vienreizējas devas lietošanas kopā ar maltīti ar augstu tauku saturu (kopumā aptuveni 900 līdz 1000 kalorijas, no kurām 500 līdz 600 kalorijas no taukiem, 250 kalorijas no oghidrātiem un 150 kalorijas no olbaltumvielām) nekonstatēja AUC_{inf} izmaiņas, bet mitapivata C_{max} samazinājās par 42%. Pyrukynd lietošanai kopā ar maltīti ar augstu tauku saturu nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz mitapivata farmakokinētiku.

Izkliede

Mitapivats izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (97,7%) ar zemu izkliedi eritrocītos. Vidējais izklijes tilpums (V_z) bija 135 l.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecina, ka mitapivats primāri metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību. Veseliem cilvēkiem pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas mitapivata 120 mg devas iekšķīgas lietošanas galvenā cirkulējošā zāļu sastāvdaļa bija mitapivats neizmainītā veidā.

In vitro zāļu mijiedarbības pētījumi

Metaboliskie ceļi

Mitapivats inducē CYP3A4 un var inducēt arī CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un UGT1A1. Mitapivats var inhibēt CYP3A4.

Zāļu transportvielu sistēmas

Mitapivats ir P-gp substrāts un var inducēt un inhibēt P-gp.

Eliminācija

Pēc vienreizējas devas (5 līdz 2500 mg) iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem cilvēkiem mitapivata vidējā $t_{1/2}$ vērtība svārstījās no 16,2 līdz 79,3 stundām. Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas datiem CL/F mediāna līdzsvara koncentrācijā pēc 5 mg, 20 mg un 50 mg devas lietošanas divas reizes dienā bija attiecīgi 11,5, 12,7 un 14,4 l/h.

Veseliem cilvēkiem pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas mitapivata devas perorālas lietošanas kopējā atgūtā deva bija 89,1%, no kuras 49,6% izdalījās urīnā (2,6% neizmainītā veidā) un 39,6% izdalījās ar fēcēm (mazāk par 1% neizmainītā veidā).

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot klīniski nozīmīgas devas no 5 līdz 50 mg divas reizes dienā, veseliem cilvēkiem un pacientiem ar PK deficītu mitapivata AUC un C_{max} palielinājās proporcionāli devai.

Īpašas pacientu grupas

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz mitapivata farmakokinētiku, kas saistīta ar vecumu, dzimumu, rasi vai ķermeņa masu.

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos *ACTIVATE* un *ACTIVATE-T* mitapivatu lietoja 5 pacienti vecuma grupā no 65 gadiem. Šiem pacientiem netika konstatētas farmakokinētikas atšķirības salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Mitapivata farmakokinētika pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz mitapivata farmakokinētiku tika vērtēta populācijas farmakokinētikas analīzes ietvaros. Tā ietvēra 24 pacientus ar viegliem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [aGFĀ] ≥ 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem un 4 pacientus ar vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem. Līdzsvara koncentrācijā AUC vērtības pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgas. Līdzsvara koncentrācijā ģeometriskā vidējā AUC vērtība nedaudzajiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija lielāka nekā normālas nieru darbības gadījumā, tomēr tā ietilpa pacientiem ar normālu nieru darbību līdzsvara koncentrācijā novēroto AUC vērtību diapazonā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Pediātriskā populācija

Mitapivata farmakokinētika bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Mitapivats nebija kancerogēns rasH2 transgēniskām pelēm, lietojot to divas reizes dienā vismaz 26 nedēļas devās līdz 500 mg/kg/dienā tēviņiem (6,4 reizes lielāka iedarbība nekā cilvēkiem) un līdz 250 mg/kg/dienā mātītēm (2,6 reizes lielāka iedarbība nekā cilvēkiem).

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām novēroja proliferatīvus un neoplastiskus bojājumus aknās, vairogdziedzerī, olnīcās un aizkuņģa dziedzerī. Aknu un vairogdziedzera bojājumi tika saistīti ar CYP enzīmu indukciju un tika atzīti par specifiski raksturīgiem grauzējiem. Olnīcās novēroja biežāku un/vai smagāku granulozu un/vai luteālo/grulozu šūnu hiperplāziju, ja mitapivata AUC_{0-12hr} vērtības > 100 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose*, MRHD) – 50 mg divas reizes dienā. Žurku tēviņiem visās lietoto devu grupās (30, 100 un 300 mg/kg/dienā) aizkuņģa dziedzera eksokrīnās daļas labdabīga acināra hiperplāzija un adenoma attīstījās biežāk un/vai smagāk: netika konstatēts devas līmenis bez ietekmes. Aizkuņģa dziedzera bojājumu biežums bija lielāks par iepriekš novēroto diapazonu vienīgi pēc 300 mg/kg/dienā devas lietošanas (47 reizes pārsniedz AUC_{0-12hr} cilvēkam MRHD gadījumā). Aizkuņģa dziedzera bojājumu nozīme cilvēkiem nav zināma.

In vitro baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā mitapivats nebija mutagēns. *In vitro* cilvēka limfocītu mikrokodolu testā un *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā mitapivats nebija klastogēns.

Embriofetālās attīstības pētījumos auglim novēroja nevēlamus notikumus, ja AUC_{0-12h} vērtības 63 reizes (žurkām) un 3,1 reizes (trušiem) pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā.

Embriofetālās toksicitātes pētījumā žurkām mitapivata iekšķīga lietošana bija saistīta ar nevēlamiem notikumiem auglim, ieskaitot dzīvotspējīgu augļu vidējā skaita un īpatsvara metienā samazināšanos, mazāku vidējo augļa ķermeņa masu un ar pētāmām zālēm saistītas ārējas, mīksto audu un skeleta malformācijas. Mātītei un auglim līmenis, pie kura nenovēroja nevēlamu ietekmi (*no-observed adverse effect level*, NOAEL) bija 50 mg/kg/dienā (13 reizes pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā).

Embriofetālās toksicitātes pētījumā trušiem mitapivata iekšķīga lietošana izraisīja augļu vidējās ķermeņa masas samazināšanos. Ietekme uz augļu morfoloģiju netika novērota. Mātītes un augļa NOAEL bija 60 mg/kg/dienā (1,5 reizes pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā).

Prenatālās un postnatālās attīstības un juvenilās toksicitātes pētījumos žurkām mitapivatam bija pierādīta spēja palielināt perinatālo mirstību saistībā ar zāļu izraisītu distociju/ilgākām dzemdībām devās ≥ 50 mg/kg/dienā (≥ 20 reizes pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā).

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā mitapivata iekšķīga lietošana divas reizes dienā devās līdz 300 mg/kg/dienā žurku tēviņiem un līdz 200 mg/kg/dienā žurku mātītēm pirms pārošanās

un tās laikā un mātītēm arī organoģenēzes periodā neizraisīja nevēlamu ietekmi uz fertilitāti tēviņiem vai mātītēm. Tika novērota atgriezeniska ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem, ko saistīja ar aromatāzes inhibīciju. Tēviņiem novēroja atgriezeniskas mikroskopiskas izmaiņas (sēklas kanāliņu degenerācija, spermatīdu aizture, atipiski reziduālie ķermenīši sēkliniekos un palielināts sūnu atlieku daudzums sēklinieku piedēkļos), kas korelēja ar spermas analīzes izmaiņām (spermas kustīguma un blīvuma samazināšanās, lielāks spermas anomāliju skaits), ja AUC_{0-12h} vērtības ≥ 23 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot MRHD. Mātītēm novēroja meklēšanās ciklu skaita samazināšanos pirms pārošanās, ja AUC_{0-12h} vērtības 49 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot MRHD, un šī ietekme izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurku tēviņiem un mātītēm tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem orgāniem, ko saistīja ar aromatāzes inhibīciju. Tēviņiem konstatēja papildu dzimumdziedzeru masas samazināšanos un sēklinieku masas palielināšanos, kā arī mikroskopiskas izmaiņas sēkliniekos un papildu dzimumdziedzeros, ja AUC_{0-12h} vērtības $\geq 4,7$ reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem pēc MRHD lietošanas. Mātītēm konstatēja olnīcu masas palielināšanos, dzemdes masas samazināšanos un mikroskopiskas izmaiņas olnīcās un makstī, ja AUC_{0-12h} vērtības 3,0 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

Juvenilās toksikoloģijas pētījumā žurkām no 7 dienu vecuma līdz dzimumbriedumam lielākā daļa ar ārstēšanu saistīto izmaiņu bija saistītas ar aromatāzes inhibīciju. Tēviņiem mikroskopiskās izmaiņas sēkliniekos novēroja zemākajā devu līmenī 30 mg/kg/dienā (1,5 reizes pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā), bet dzimumbrieduma aizkavēšanos, patoloģiskas spermas novērtēšanas atrades, pārošanās un fertilitātes izmaiņas novēroja devās ≥ 150 mg/kg/dienā (≥ 22 reizes pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā). Mātītēm meklēšanās cikla izmaiņas novēroja lielās devās – 200 mg/kg/dienā (60 reizes pārsniedz cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā). Visas vērtējamās reproduktīvās izmaiņas bija atgriezeniskas vai daļēji atgriezeniskas. Ar ārstēšanu saistītu ķermeņa masas samazināšanos tēviņiem un ķermeņa masas palielināšanos mātītēm novēroja devās, kas ≥ 20 reizes pārsniedza cilvēka AUC_{0-12h} vērtību MRHD gadījumā, un mātītēm šīs izmaiņas nebija atgriezeniskas. Izmaiņas kaulos, ieskaitot kaulu blīvuma un masas samazināšanos, novēroja devās, kas $\geq 1,5$ reizes tēviņiem un ≥ 20 reizes mātītēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem. Mātītēm šīs izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas; tēviņiem tās bija pilnībā atgriezeniskas devās, kas 1,5 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, un daļēji atgriezeniskas lielākās devās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Mannīts (E421)
Nātrija stearilfumarāts

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Triacetīns
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Tabletes apdrukas tinte

Šellaka (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Amonija hidroksīds (E527)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Mitapivata tabletes ir ievietotas PVH/PHTFE/Al blistera maciņos, kas ievietoti kastītēs.

Devas titrēšanas un uzturēšanas iepakojumi:

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Kastīte satur 56 apvalkotās tabletes 4 blistera maciņos, katrā no tiem 14 apvalkotās tabletes.

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

Kastīte satur 56 apvalkotās tabletes 4 blistera maciņos, katrā no tiem 14 apvalkotās tabletes.

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes

Kastīte satur 56 apvalkotās tabletes 4 blistera maciņos, katrā no tiem 14 apvalkotās tabletes.

Devas samazināšanas iepakojumi:

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Kastīte satur 7 apvalkotās tabletes blistera maciņā.

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes + Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Katra kastīte ar 14 apvalkotajām tabletēm satur:

7 Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

7 Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes + Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

Katra kastīte ar 14 apvalkotajām tabletēm satur:

7 Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes

7 Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (iepakojumā 56 × 5 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA MACIŅŠ (iepakojumā 56 × 5 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

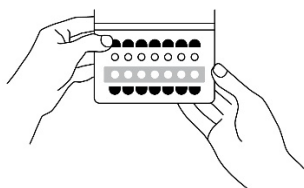
Apvalkotā tablete
14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

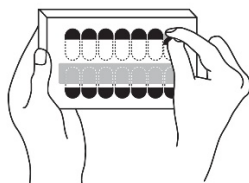
Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Lai SPIESTU, izmantojiet īkšķi



2. Apvēršiet iepakojumu otrādi, NOLOBIET pacelto cilni aizmugurē



3. Izspiediet tableti caur foliju

SPIEST
LOBĪT



Sv.
P.
O.
T.
C.
Pk.
S.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 5 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA MACIŅŠ (devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 5 mg apvalkotās tabletes, un devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 20 mg un 7 × 5 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

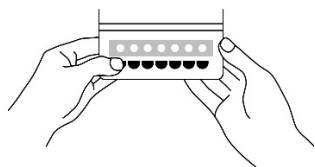
Apvalkotā tablete
7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

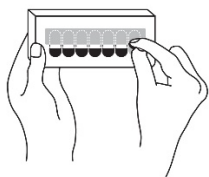
Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Lai SPIESTU, izmantojiet īkšķi



2. Apvērsiet iepakojumu otrādi, **NOLOBIET** pacelto cilni aizmugurē



3. Izspiediet tableti caur foliju
Viena tablete dienā

SPIEST
LOBĪT

1. nedēļa/ 2. nedēļa

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

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/001 7 apvalkotās tabletes (7 × 5 mg apvalkotās tabletes)

EU/1/22/1662/003 14 apvalkotās tabletes (7 × 5 mg + 7 × 20 mg apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pyrukynd 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (5 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (iepakojumā 56 × 20 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA MACIŅŠ (iepakojumā 56 × 20 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

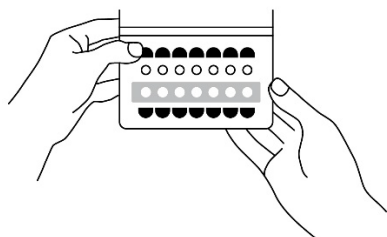
Apvalkotā tablete
14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

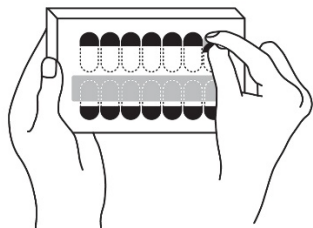
Tabletes nesadaliel, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Lai SPIESTU, izmantojiet īkšķi



2. Apvēršiet iepakojumu otrādi, NOLOBIET pacelto cilni aizmugurē



3. Izspiediet tableti caur foliju

SPIEST
LOBĪT



Sv.
P.
O.
T.
C.
Pk.
S.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pyrukynd 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 20 mg un 7 × 5 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (sulfāta veidā).
Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Katrs iepakojums ar 14 apvalkotajām tabletēm satur:
7 Pyrukynd apvalkotās tabletes ar 20 mg
7 Pyrukynd apvalkotās tabletes ar 5 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA MACIŅŠ (devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 20 mg un 7 × 5 mg apvalkotās tabletes, un devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 50 mg un 7 × 20 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

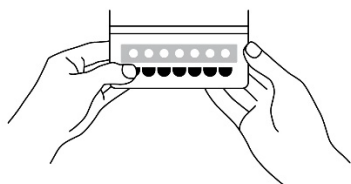
Apvalkotā tablete
7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

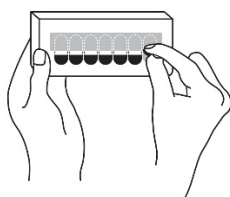
Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Lai SPIESTU, izmantojiet īkšķi



2. Apvēršiet iepakojumu otrādi, **NOLOBIET** pacelto cilni aizmugurē



3. Izspiediet tableti caur foliju

Viena tablete dienā

SPIEST
LOBĪT

1 nedēļa/2. nedēļa

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

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/003 14 apvalkotās tabletes (7 × 5 mg + 7 × 20 mg apvalkotās tabletes)
EU/1/22/1662/005 14 apvalkotās tabletes (7 × 20 mg + 7 × 50 mg apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pyrukynd 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (20 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (iepakojumā 56 × 50 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA MACIŅŠ (iepakojumā 56 × 50 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

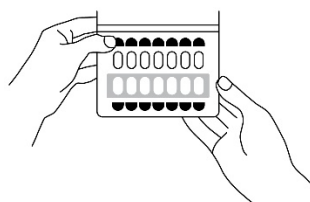
Apvalkotā tablete
14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

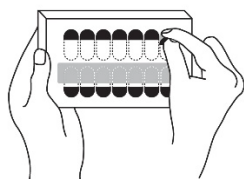
Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Lai SPIESTU, izmantojiet īkšķi



2. Apvēršiet iepakojumu otrādi, NOLOBIET pacelto cilni aizmugurē



3. Izspiediet tableti caur foliju

SPIEST
LOBĪT



Sv.
P.
O.
T.
C.
Pk.
S.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE (devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 50 mg un 7 × 20 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra 50 mg apvalkotā tablete satur 50 mg mitapivata (sulfāta veidā).
Katra 20 mg apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Katrs iepakojums ar 14 apvalkotajām tabletēm satur:
7 Pyrukynd apvalkotās tabletes ar 50 mg
7 Pyrukynd apvalkotās tabletes ar 20 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA MACIŅŠ (devas samazināšanas iepakojums, kas satur 7 × 50 mg un 7 × 20 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg mitapivata (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

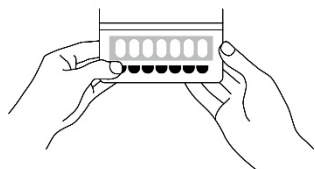
Apvalkotā tablete
7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

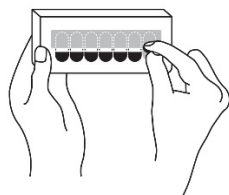
Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

ATVĒRŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Lai **SPIESTU**, izmantojiet īkšķi



2. Apvēršiet iepakojumu otrādi, **NOLOBIET** pacelto cilni aizmugurē



3. Izspiediet tableti caur foliju
Viena tablete dienā

SPIEST
LOBĪT

1. nedēļa

- 1. diena
- 2. diena
- 3. diena
- 4. diena
- 5. diena
- 6. diena
- 7. diena

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1662/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pyrukynd 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (50 mg apvalkotās tabletes)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes
Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes
Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes
mitapivat

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pyrukynd un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pyrukynd lietošanas
3. Kā lietot Pyrukynd
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pyrukynd
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pyrukynd un kādam nolūkam to lieto

Pyrukynd satur aktīvo vielu mitapivatu.

Pyrukynd lieto, lai ārstētu pieaugušos ar iedzimtu stāvokli, ko sauc par piruvāta kināzes deficītu. Pacientiem ar piruvātkināzes deficītu raksturīgas eritrocītos atrodamā enzīma piruvātkināzes izmaiņas, kas izraisa tās darbības traucējumus. Tā rezultātā eritrocīti pārāk ātri sabrūk, šo procesu dēvē par hemolītisko anēmiju.

Pyrukynd palīdz uzlabot piruvātkināzes darbību. Tas palielina enerģijas daudzumu eritrocītos un neļauj tiem pārāk ātri sabrukt.

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir kādi jautājumi par Pyrukynd iedarbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms Pyrukynd lietošanas

Nelietojiet Pyrukynd šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mitapivatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pyrukynd lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ir svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu šo zāļu lietošanu pēkšņi, jo tas var izraisīt anēmijas pastiprināšanos ar pēkšņu eritrocītu sabrukšanu (akūtu hemolīzi).

- Ja vēlaties pārtraukt Pyrukynd lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu.
- Ārsts pastāstīs, kā Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu – parasti tas notiek pakāpeniski samazinot devu. Tas ir paredzēts, lai novērstu jebkādas blakusparādības, ko izraisa pēkšņa eritrocītu sabrukšana.

Plašāku informāciju par šīm blakusparādībām skatīt tālāk 4. punktā.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai mitapivats viņiem ir drošs un efektīvs.

Citas zāles un Pyrukynd

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes. It īpaši

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo tās var palielināt Pyrukynd blakusparādību risku (piemēram, bezmiegu) vai arī tās var pārtraukt Pyrukynd pareizu darbību:

- noteiktas zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, itrakonazolu;
- noteiktas zāles pret tuberkulozi, piemēram, rifampicīnu;
- noteiktas zāles kuņģa čūlu, grēmu vai kuņģa skābes atvīļņa ārstēšanai, piemēram famotidīnu:

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo Pyrukynd var pārtraukt šo zāļu pareizu darbību:

- noteiktus sedatīvus, piemēram, midazolāmu;
- noteiktas dzimstības kontroles (kontracepcijas) zāles, kas satur hormonus, piemēram, etinilestradiolu;
- noteiktas ķīmijterapijas zāles vēža ārstēšanai, piemēram, irinotekānu, ciklofosfamīdu, paklitakselu;
- noteiktas zāles, kas palīdz atnest smēķēšanu, piemēram, bupropionu;
- noteiktas zāles kuņģa čūlu, grēmu vai kuņģa skābes atvīļņa ārstēšanai, piemēram omeprazolu;
- noteiktas zāles 2. tipa diabēta ārstēšanai, piemēram, repaglinīdu;
- noteiktus asins šķīdinātājus, piemēram, varfarīnu, dabigatrāna eteksilātu;
- noteiktas zāles sirds slimību ārstēšanai, piemēram, dīgoksīnu;
- noteiktas zāles epilepsijas ārstēšanai, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, valproiskābi;
- noteiktas zāles, kuras lieto spēcīgu sāpju mazināšanai, piemēram, alfentanilu;
- noteiktas zāles, kuras lieto, lai novērstu orgānu atgrūšanu pēc orgānu transplantācijas, piemēram, ciklosporīnu, sirolimu, takrolimu;
- noteiktas zāles, kuras lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai, piemēram, hinidīnu;
- noteiktas zāles, kuras lieto migrēnas ārstēšanai, piemēram, ergotamīnu;
- noteiktas zāles, kuras lieto hronisku sāpju ārstēšanai, piemēram, fentanilu;
- noteiktas zāles, kuras lieto, lai kontrolētu patvaļīgas kustības vai skaņas, piemēram, pimozīdu;
- noteiktas zāles, kuras lieto podagras uzliesmojumu ārstēšanai vai profilaksei, piemēram, kolhicīnu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas ar Pyrukynd laikā Jums ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās.

- Tas ir tāpēc, ka tas var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.
- Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Ja plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai zāles izdalās cilvēka pienā un kāda varētu būt ietekme uz bērnu.

Fertilitāte

Lietojot Pyrukynd, tas var ietekmēt sievietes un vīriešu spēju radīt bērnu. Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kontracepcija sievietēm

Ja Jums varētu iestāties grūtniecība, Pyrukynd lietošanas laikā Jums ir jāizmanto droša kontracepcijas metode. Tas jādara arī vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas.

Kamēr lietojat Pyrukynd, dažas hormonus saturošas kontracepcijas zāles (piemēram, tabletes) var nedarboties tik labi, kā paredzēts, kas nozīmē, ka Jums var būt grūtniecības iestāšanās risks.

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu par kontracepcijas metodēm, kas varētu būt Jums piemērotas šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pyrukynd terapijas laikā Jums var rasties miega traucējumi (bezmiegs). Šādā gadījumā esiet piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

Pyrukynd satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Pyrukynd

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā Pyrukynd sākumdeva ir viena 5 mg tablete divas reizes dienā. Ārsts var pakāpeniski palielināt devu ik pēc dažām nedēļām, pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem (hemoglobīna līmeni) un Jūsu veselības traucējuma atbildes reakciju, maksimāli līdz vienai 50 mg tabletei divas reizes dienā.

Jums jāturpina lietot zāles, ja vien ārsts nav licis šo zāļu lietošanu pārtraukt.

Kā lietot

Pyrukynd lieto iekšķīgi.

- Tablete jānorij vesela.
- Jūs varat lietot tabletes kopā ar uzturu vai bez tā.
- Tabletes nesadaliet, nesasmalciniet, nekošļājiet un nešķīdiniet.

Gados vecāki cilvēki

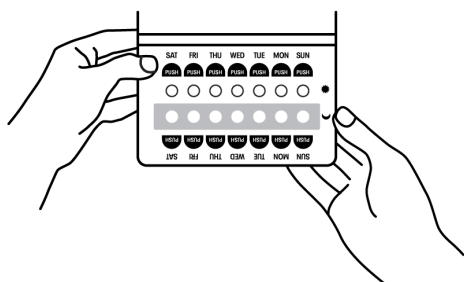
Pyrukynd ir lietots ierobežotam skaitam pacientu vecumā no 65 gadiem. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama atšķirīga deva nekā jaunākiem pieaugušajiem.

Norādījumi blisteru atvēršanai

Nākamajos attēlos parādīts, kā izņemt tableti no blistera.

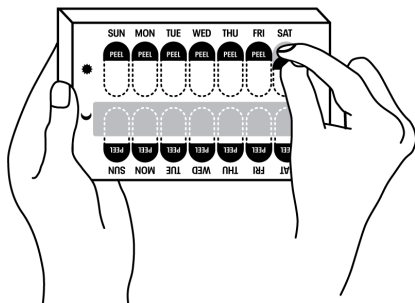
Atrodiet pareizo blistera kabatiņu, uz kuru norāda nedēļas diena un, ja piemērojams, dienas laiks (rīta vai vakara deva, kā norādīts uz blistera ar saules un mēness simboliem). Atbilstošajā cilnī:

1. SPIEDIET ar īkšķi.



Augšējā attēlā redzama blistera maciņa iekšpuse.

2. Apvēršiet iepakojumu otrādi, **NOLOBIET** pacelto cilni aizmugurē.



Augšējā attēlā redzama blistera maciņa aizmugure.

3. Izspiediet tableti caur foliju

Ja esat lietojis Pyrukynd vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Pyrukynd vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai sazinieties ar tuvāko neatliekamās palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai varētu parādīt ārstam, ko esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Pyrukynd

- Ja esat izlaidis devu 4 stundas vai mazāk, lietojiet to pēc iespējas drīzāk.
- Ja esat izlaidis devu vairāk par 4 stundām, nelietojiet aizvietojošo devu. Lietojiet nākamo plānoto devu kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Pyrukynd

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu pēkšņi.

- Ja vēlaties pārtraukt Pyrukynd lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu.
- Ārsts Jums pastāstīs, kā pārtraukt šo zāļu lietošanu – parasti tas notiek pakāpeniski samazinot devu.

Tas ir paredzēts, lai novērstu jebkādas blakusparādības, ko izraisa pēkšņa eritrocītu sabrukšana . Plašāku informāciju par šīm blakusparādībām skatīt tālāk 4. punktā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- miega traucējumi (bezmiegs);
- pazemināts hormona estrogēna līmenis – novērots asins analīzēs vīriešiem;
- slikta dūša.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- karstuma viļņi;
- pazemināts hormona testosterona līmenis – novērots asins analīzēs vīriešiem;
- pazemināts hormona estradiola līmenis - novērots asins analīzēs vīriešiem.

Blakusparādības, kas var rasties, ja pēkšņi pārtraucat Pyrukynd lietošanu

Ja pēkšņi pārtraucat Pyrukynd lietošanu, simptomi var ietvert:

- izteiktu nogurumu;
- ādas un acu baltumu dzeltēšanu (dzelte);
- sāpes mugurā;
- tumšu urīnu.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5 Kā uzglabāt Pyrukynd

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera maciņa un blistera pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pyrukynd satur

Aktīvā viela ir mitapivats.

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg mitapivata (sulfāta veidā).

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg mitapivata (sulfāta veidā).

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg mitapivata (sulfāta veidā).

5 mg, 20 mg un 50 mg apvalkotās tabletes

Citas sastāvdaļas ir:

- *Tabletes kodols*: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, mannīts (E421) un nātrija stearilfumarāts.
- *Apvalks*: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns, indigokarmīna alumīnija laka (E132).
- *Apdrukas tinte*: šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172) un amonija hidroksīds (E527).
Skatīt 2. punktu "Pyrukynd satur laktozi un nātriju".

Pyrukynd ārējais izskats un iepakojums

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, zilas, apvalkotās tabletes aptuveni 5 mm diametrā, kurām vienā pusē ar melnu tinti ir uzdrukāts "M5", bet otra puse ir gluda.

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, zilas, apvalkotās tabletes aptuveni 8 mm diametrā, kurām vienā pusē ar melnu tinti ir uzdrukāts "M20", bet otra puse ir gluda.

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes ir ovālas, zilas, apvalkotās tabletes aptuveni 16 mm x 6,8 mm izmērā, kurām vienā pusē ar melnu tinti ir uzdrukāts "M50", bet otra puse ir gluda.

Iepakojumi ārstēšanas uzsākšanai un turpināšanai

Pyrukynd 5 mg, 20 mg un 50 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 4 blistera maciņos, kas katrs satur 14 apvalkotās tabletes. Katra kastīte satur 56 apvalkotās tabletes.

Iepakojumi ārstēšanas samazināšanai vai pārtraukšanai

Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blistera maciņos, kas satur 7 apvalkotās tabletes.

Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes + Pyrukynd 5 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blistera maciņos, kas satur 14 apvalkotās tabletes (septiņas 20 mg apvalkotās tabletes + septiņas 5 mg apvalkotās tabletes).

Pyrukynd 50 mg apvalkotās tabletes + Pyrukynd 20 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blistera maciņos, kas satur 14 apvalkotās tabletes (septiņas 50 mg apvalkotās tabletes + septiņas 20 mg apvalkotās tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.