

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película
Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película
Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 0,3 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 1,4 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 3,4 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, azuis, redondos, com aproximadamente 5 mm de diâmetro, com "M5" impresso com tinta preta num lado e lisos no lado inverso.

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, azuis, redondos com aproximadamente 8 mm de diâmetro, com "M20" impresso com tinta preta num lado e lisos no lado inverso.

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, azuis, com uma forma oblonga, com um tamanho de aproximadamente 16 mm x 6,8 mm, com "M50" impresso com tinta preta num lado e lisos no lado inverso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pyrukynd é indicado para o tratamento da deficiência de piruvato cinase (deficiência de PK) em doentes adultos (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada é de 5 mg tomados duas vezes por dia, por via oral.

Para aumentar gradualmente os níveis de hemoglobina (Hb) e maximizar o efeito, Pyrukynd deve ser titulado através de doses sequenciais de 5 mg duas vezes por dia, 20 mg duas vezes por dia e 50 mg duas vezes por dia, com aumentos sequenciais da dose em intervalos de 4 semanas (ver Tabela 1). O nível de Hb e a necessidade de transfusão devem ser avaliados antes de se aumentar para o nível de dose seguinte, já que alguns doentes poderão atingir e manter níveis normais de Hb com 5 mg duas vezes por dia ou 20 mg duas vezes por dia. A dose máxima recomendada é de 50 mg duas vezes por dia.

O tratamento com Pyrukynd é um tratamento a longo prazo. Pyrukynd deve ser descontinuado se um doente não apresentar uma melhoria da anemia hemolítica com a dose máxima recomendada, com base na totalidade dos resultados laboratoriais e no estado clínico do doente, a menos que haja outra explicação para a falha na resposta (p. ex., hemorragia, cirurgia, outras doenças concomitantes).

Tabela 1: Titulação da dose e esquema de manutenção

Duração	Titulação e manutenção da dose
Dia 1 até à Semana 4	Todos os doentes: <ul style="list-style-type: none">• 5 mg duas vezes por dia
Semana 5 até à Semana 8	Se o nível de Hb estiver abaixo do intervalo normal ou o doente teve de receber uma transfusão nas últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Aumentar para 20 mg, duas vezes por dia, e manter durante 4 semanas. Se o nível de Hb estiver dentro do intervalo normal e o doente não teve de receber uma transfusão nas últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Manter 5 mg duas vezes por dia.
Semana 9 até à Semana 12	Se o nível de Hb estiver abaixo do intervalo normal ou o doente teve de receber uma transfusão nas últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Aumentar a dose para 50 mg, duas vezes por dia, e manter daí em diante. Se o nível de Hb estiver dentro do intervalo normal e o doente não teve de receber uma transfusão nas últimas 8 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Manter a dose atual (5 mg duas vezes por dia ou 20 mg duas vezes por dia).
Manutenção	Se o nível de Hb diminuir, considere aumentar a dose titulando para um máximo de 50 mg duas vezes por dia, de acordo com o esquema acima.

Interrupção ou descontinuação

Para minimizar o risco de hemólise aguda, deve evitar-se a interrupção ou descontinuação abrupta de Pyrukynd. A dose deve ser progressivamente reduzida de modo a descontinuar o medicamento gradualmente ao longo de um período de 1-2 semanas (ver Tabela 2). Os doentes devem ser monitorizados para despistar sinais de hemólise aguda com agravamento da anemia (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 2: Esquema de redução progressiva da dose

Dose atual	Esquema de redução progressiva da dose		
	Dia 1-7	Dia 8-14	Dia 15
5 mg duas vezes por dia	5 mg uma vez por dia	Descontinuar	N/A
20 mg duas vezes por dia	20 mg uma vez por dia	5 mg uma vez por dia	Descontinuar
50 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	20 mg uma vez por dia	Descontinuar

N/A: não aplicável.

Dose omissa

Se houver omissão de uma dose de Pyrukynd durante 4 horas ou menos, a dose deve ser administrada assim que possível. Se houver omissão de uma dose durante mais de 4 horas, não se deve administrar uma dose de substituição e o doente deve esperar pela próxima dose programada. Subsequentemente, o doente deve voltar ao seu esquema posológico normal.

Ajustes posológicos devido a acontecimentos adversos

Se for necessária uma redução da dose para gestão dos acontecimentos adversos e/ou da tolerabilidade, a dose poderá ser reduzida para o nível de dose mais baixo seguinte, 20 mg duas vezes por dia ou 5 mg duas vezes por dia.

Se um doente tiver de descontinuar o medicamento devido a um acontecimento adverso, deve seguir-se o esquema de redução progressiva da dose (Tabela 2). Em situações em que o risco para o doente devido a um acontecimento adverso é superior ao risco de hemólise aguda devido a uma retirada súbita do medicamento, o tratamento poderá ser cessado sem redução progressiva da dose e os doentes deverão ser monitorizados para despistar sinais de hemólise aguda com agravamento da anemia.

Populações especiais

Idosos

Os dados disponíveis em doentes idosos são limitados. Não são recomendadas modificações posológicas em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso renal

Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado são limitados. Não são recomendadas modificações posológicas em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2.).

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Pyrukynd em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Foram conduzidos estudos não clínicos em animais jovens (ver secção 5.3).

Modo de administração

Para utilização por via oral.

Pyrukynd pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Os comprimidos não devem ser divididos, esmagados, mastigados ou dissolvidos, pois não existem dados atualmente disponíveis que deem suporte a outros modos de administração.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemólise aguda

Foi observada hemólise aguda com subsequente anemia após a interrupção ou descontinuação abrupta de Pyrukynd (ver secção 4.8). Deve evitar-se a interrupção ou descontinuação abrupta do tratamento com Pyrukynd. Recomenda-se uma redução gradual da dose em vez da cessação abrupta (ver secção 4.2). No caso de se descontinuar o tratamento de forma abrupta, os doentes devem ser monitorizados para despistar sinais de hemólise aguda e anemia, que poderão incluir entre outros sintomas e sinais: icterícia, icterícia escleral e urina escura.

Eficácia nos tipos de mutações

Os 2 estudos clínicos de fase 3, *ACTIVATE* e *ACTIVATE-T* excluíram os doentes homozigóticos para a mutação R479H ou com 2 mutações não *missense* (sem a presença de outra mutação *missense*) no gene PKLR. No estudo clínico de fase 2, havia 10 participantes com 2 mutações não *missense* (sem a presença de outra mutação *missense*) no gene PKLR, e 5 participantes homozigóticos para a mutação R479H. Os doentes com estas mutações têm uma menor probabilidade de responder ao tratamento com Pyrukynd (ver secção 5.1). O tratamento deve ser descontinuado se não se observar um benefício clínico (ver secção 4.2).

Interações medicamentosas

Contraceptivos hormonais

O mitapivat poderá diminuir a exposição sistémica dos contraceptivos hormonais que são substratos sensíveis do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (p. ex., etinilestradiol) (ver secção 4.5). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre a utilização de métodos contraceptivos adicionais ou alternativos (ver secção 4.6).

Coadministração de outros medicamentos

A coadministração de medicamentos específicos com o mitapivat poderá resultar num aumento do risco de insónia ou alterações na eficácia do mitapivat ou alterações na eficácia dos medicamentos coadministrados (ver secção 4.5). Devem considerar-se potenciais interações medicamentosas sempre que se iniciar ou descontinuar o tratamento com mitapivat ou com outros medicamentos administrados concomitantemente com o mitapivat.

Lactose

Pyrukynd contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento” de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O mitapivat é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). O mitapivat induz a CYP3A4 e poderá também induzir a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e a uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1). O mitapivat poderá inibir a CYP3A4. O mitapivat poderá induzir e inibir a P-gp (ver secção 5.2).

Efeitos de outros medicamentos sobre Pyrukynd

Inibidores da CYP3A4

Avaliou-se o efeito do itraconazol (um inibidor forte da CYP3A4) na farmacocinética de uma dose única de mitapivat num estudo de fase 1. O itraconazol aumentou a AUC_{0-t} , a AUC_{∞} e a C_{max} do mitapivat 4,7 vezes, 4,9 vezes e 1,7 vezes, respetivamente. Um aumento das exposições plasmáticas do mitapivat poderá aumentar o risco de insónia. Deve evitar-se a utilização concomitante de inibidores da CYP3A4 com Pyrukynd (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante de um inibidor da CYP3A4 for inevitável, os doentes deverão ser monitorizados para verificar se há um aumento do risco de insónia (ver secção 4.2).

Indutores da CYP3A4

Avaliou-se o efeito da rifampicina (um indutor forte da CYP3A4) sobre a farmacocinética de uma dose única de mitapivat num estudo de fase 1. A rifampicina diminuiu a AUC_{0-t} , a AUC_{∞} e a C_{max} do mitapivat em 91%, 91% e 77%, respetivamente. Uma diminuição das exposições plasmáticas do mitapivat poderá reduzir a eficácia de Pyrukynd. Deve evitar-se a utilização concomitante de indutores da CYP3A4 com Pyrukynd (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante de um indutor da CYP3A4 for inevitável, os doentes deverão ser monitorizados para ver se há uma redução da eficácia do mitapivat.

Agentes redutores do ácido gástrico

O mitapivat exhibe uma solubilidade dependente do pH (ver secção 5.2) e a coadministração com agentes redutores do ácido gástrico (p. ex., famotidina) poderá diminuir a absorção do mitapivat (ver secção 4.4). Não se avaliou a utilização concomitante de Pyrukynd com medicamentos que aumentam o pH gástrico num estudo clínico de interação medicamentosa. Se a utilização concomitante de agentes redutores do ácido gástrico for inevitável, os doentes deverão ser monitorizados para ver se há uma redução da eficácia do mitapivat.

Efeito de Pyrukynd sobre outros medicamentos

Substratos da CYP3A4

O mitapivat induz e poderá inibir a CYP3A4 (ver secção 5.2) e a coadministração com substratos sensíveis da CYP3A4 (p. ex., midazolam) poderá alterar a exposição sistémica destes medicamentos. A utilização concomitante de Pyrukynd com substratos desta enzima não foi avaliada num estudo clínico de interação medicamentosa. Devem considerar-se terapêuticas alternativas que não sejam substratos sensíveis da CYP3A4 durante o tratamento com Pyrukynd (ver secção 4.4). Se a coadministração de Pyrukynd com substratos sensíveis da CYP3A4 for inevitável, os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados, especialmente no caso dos substratos com um índice terapêutico estreito (p. ex., alfentanilo, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, fentanilo, pimizida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

Contraceptivos hormonais

O mitapivat poderá alterar a exposição sistémica dos contraceptivos hormonais que são substratos sensíveis da CYP3A4 (p. ex., etinilestradiol) (ver secção 4.4) e poderá afetar a sua eficácia (ver secção 4.6).

Substratos da UGT1A1, CYP2B6 e CYP2C

Com base em dados *in vitro*, o mitapivat poderá induzir a UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e a CYP2C19 (ver secção 5.2) e poderá diminuir a exposição sistémica aos substratos destas enzimas (p.

ex., irinotecano [UGT1A1]; bupropiona [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinida [CYP2C8]; varfarina [CYP2C9]). A utilização concomitante de Pyrukynd com substratos destas enzimas não foi avaliada num estudo clínico de interação medicamentosa. Devem considerar-se terapêuticas alternativas que não sejam substratos da UGT1A1 ou substratos sensíveis da CYP2B6 ou da CYP2C durante o tratamento com Pyrukynd (ver secção 4.4). Se a coadministração for inevitável, os doentes deverão ser monitorizados para verificar se há perda do efeito terapêutico dos substratos destas enzimas, especialmente aqueles com um índice terapêutico estreito (p. ex., irinotecano [UGT1A1]; ciclofosfamida [CYP2B6]; ácido valproico [CYP2C19]; paclitaxel [CYP2C8]; varfarina, fenitoína [CYP2C9]).

Substratos da P-gp

Com base em dados *in vitro*, o mitapivat poderá induzir e inibir a P-gp (ver secção 5.2) e poderá alterar a exposição sistémica dos substratos (p. ex., etexilato de dabigatrano) deste transportador. A utilização concomitante de Pyrukynd com substratos da P-gp não foi avaliada num estudo clínico de interação medicamentosa. Devem considerar-se terapêuticas alternativas que não sejam substratos da P-gp durante o tratamento com Pyrukynd (ver secção 4.4). Se a coadministração de Pyrukynd com substratos da P-gp for inevitável, os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados, especialmente no caso dos substratos com um índice terapêutico estreito (p. ex., colquicina, digoxina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar enquanto estiverem a receber Pyrukynd.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Pyrukynd e até, pelo menos, 1 mês após a última dose. O mitapivat pode diminuir a exposição sistémica dos contraceptivos hormonais que sejam substratos sensíveis da CYP3A4 (ver secções 4.4 e 4.5). Devem ser considerados métodos contraceptivos adicionais ou alternativos.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de mitapivat em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Pyrukynd não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o mitapivat e/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou abstenção da terapêutica com Pyrukynd, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito do mitapivat na fertilidade. Os estudos em animais revelaram efeitos reversíveis nos órgãos reprodutores dos machos e das fêmeas (ver secção 5.3). Poderá haver um impacto na capacidade de uma mulher e um homem conceberem durante a toma de mitapivat.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pyrukynd sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a terem cautela ao conduzir ou utilizar máquinas, no caso de terem insónias durante o tratamento com Pyrukynd (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação da segurança de Pyrukynd baseia-se na experiência obtida a partir de um estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes adultos com deficiência de PK que não recebiam transfusões regularmente (*ACTIVATE*) e num estudo clínico de braço único em doentes adultos com deficiência de PK que recebiam transfusões regularmente (*ACTIVATE-T*).

A reação adversa mais frequente em ambos os estudos foi insónia (19,4%) e as anomalias laboratoriais mais frequentemente observadas foram diminuição da estrona (homens) (43,5%) e diminuição do estradiol (homens) (8,7%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas associadas ao Pyrukynd, conforme identificadas em estudos clínicos em doentes com deficiência de PK, estão apresentadas na tabela abaixo.

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência do MedDRA: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequência.

Tabela 3: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Afrontamentos
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da estrona (homens)	Aumento da testosterona no sangue (homens) Diminuição do estradiol (homens)

Descrição de reações adversas selecionadas

Hemólise aguda

A interrupção ou descontinuação abrupta de Pyrukynd pode levar a hemólise aguda (ver secção 4.4). Para obter orientação sobre como interromper ou descontinuar o tratamento, ver secção 4.2.

Num estudo de fase 2, 2 em 52 doentes (3,8%) tiveram hemólise com a retirada súbita de Pyrukynd, incluindo 1 acontecimento adverso grave de hemólise aguda. Em ambos os doentes que receberam uma dose inicial de 300 mg de Pyrukynd duas vezes por dia, observou-se um aumento rápido e substancial da Hb durante as primeiras 3 semanas de tratamento. A seguir, deu-se uma descontinuação súbita de Pyrukynd sem redução progressiva da dose, a qual resultou em hemólise aguda com anemia. Os doentes que não tomaram algumas doses de Pyrukynd mais tarde no decorrer do seu tratamento, ou nos quais houve redução progressiva da dose, não apresentaram acontecimentos de hemólise aguda.

Alterações nos níveis das hormonas sexuais

O mitapivat é um inibidor fraco da aromatase *in vitro*. No estudo *ACTIVATE*, 1 em 16 (6,3%) homens apresentou aumentos da testosterona para níveis acima do normal e 2 em 16 (12,5%) e 9 em 16 (56,3%) homens apresentaram diminuições do estradiol e da estrona abaixo do limite inferior do intervalo de referência normal, respetivamente. No estudo *ACTIVATE-T*, 1 em 7 homens (14,3%) apresentou uma diminuição da estrona abaixo do limite inferior do intervalo de referência normal. Estas alterações nos níveis hormonais mantiveram-se durante o período de estudo. As alterações hormonais foram reversíveis nos doentes que descontinuaram Pyrukynd no final do período principal. A análise das hormonas sexuais em doentes do sexo feminino foi limitada devido a alterações fisiológicas nos níveis hormonais previstos durante o ciclo menstrual normal e aos vários tipos de contraceptivos hormonais utilizados pelas doentes.

Insónia

No estudo *ACTIVATE*, a insónia foi notificada com uma incidência semelhante entre os doentes que receberam Pyrukynd e os doentes que receberam placebo, e foi notificada em 6 em 27 (22,2%) doentes no *ACTIVATE-T*. Num estudo de fase 2, 5 em 27 (18,5%) doentes tratados com 50 mg, duas vezes por dia, e em 16 em 25 (64%) doentes tratados com 300 mg, duas vezes por dia, apresentaram insónias durante o período principal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos em doentes com deficiência de PK, foram avaliadas doses de mitapivat até 300 mg duas vezes por dia. Os voluntários saudáveis receberam até 2 500 mg numa dose única e 700 mg duas vezes por dia durante 14 dias. Um doente num estudo clínico tomou 150 mg duas vezes por dia, uma dose superior à dose recomendada naquele estudo (50 mg duas vezes por dia) e não teve quaisquer acontecimentos adversos associados.

Os doentes que receberam uma dose superior à dose máxima recomendada de 50 mg, duas vezes por dia, em estudos clínicos, notificaram acontecimentos adversos consistentes com o perfil de segurança do mitapivat em todos os doentes.

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser tratados sintomaticamente e devem ser-lhes prestadas medidas de suporte apropriadas, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, código ATC: B06AX04

Mecanismo de ação

O mitapivat é um ativador da piruvato cinase e atua ligando-se diretamente ao tetrâmero piruvato cinase. A forma da piruvato cinase (PKR) nos eritrócitos apresenta uma mutação na deficiência de PK, a qual leva a uma redução dos níveis da adenosina trifosfato (ATP), um encurtamento do ciclo de vida dos eritrócitos e hemólise crónica. O mitapivat melhora a homeostase energética dos eritrócitos ao aumentar a atividade da PKR.

Efeitos farmacodinâmicos

Em voluntários saudáveis, foram observadas diminuições do 2,3 difosfoglicerato e aumentos das concentrações de ATP após a administração de mitapivat no estado de equilíbrio. As alterações observadas nestes marcadores farmacodinâmicos não são consideradas significativas na avaliação da atividade em indivíduos com deficiência de PK que deve basear-se apenas nos parâmetros clínicos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Pyrukynd foi avaliada em 2 estudos clínicos de fase 3, multinacionais, em doentes com deficiência de PK: *ACTIVATE* e *ACTIVATE-T*.

Doentes com deficiência de PK que não recebiam transfusões regularmente (ACTIVATE)

A eficácia de Pyrukynd foi estudada num estudo clínico multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (*ACTIVATE*), em 80 doentes adultos com deficiência de PK que não recebiam transfusões regularmente, definidos como não tendo tido mais de 4 transfusões no período de 52 semanas anterior ao tratamento e nenhuma transfusão no período de 3 meses anterior ao tratamento. Os doentes eram incluídos se apresentassem a presença documentada de, pelo menos, 2 alelos mutantes no gene PKLR, dos quais pelo menos 1 era uma mutação *missense*, e uma concentração de Hb menor ou igual a 100 g/l. Os doentes homozigóticos para a mutação R479H ou com 2 mutações não *missense* (sem a presença de outra mutação *missense*) no gene PKLR eram excluídos, uma vez que estes doentes não atingiram uma resposta da Hb (alteração da Hb $\geq 1,5$ g/dl em relação ao valor no início do estudo em $> 50\%$ das avaliações) no estudo de determinação da dose de fase 2. A aleatorização foi estratificada de acordo com a média das concentrações de Hb na triagem (< 85 vs. ≥ 85 g/l) e pela categoria de mutação do gene PKLR (*missense/missense* vs. *missense/não missense*). Após um período de titulação da dose com 2 passos sequenciais para aumento dos níveis de dose até 50 mg, duas vezes por dia, os doentes continuaram com uma dose fixa de Pyrukynd durante 12 semanas.

Entre os 80 doentes com deficiência de PK, 40 doentes foram aleatorizados para Pyrukynd. Trinta e cinco em 40 (87,5%) doentes que receberam Pyrukynd receberam uma dose otimizada de 50 mg, duas vezes por dia, após o período de titulação da dose. A duração mediana do tratamento com Pyrukynd foi de 24,1 semanas (intervalo de 23,6 a 27,4 semanas). Em termos globais, 30 (75%) doentes foram expostos a Pyrukynd durante > 24 semanas. Entre os 80 doentes aleatorizados, a idade mediana era de 32,5 anos (intervalo de 18 a 78) e 40% eram do sexo masculino; a raça foi comunicada em 87,5% dos doentes, incluindo 75% caucasianos, 10% asiáticos, 1,3% nativos do Havai/outras ilhas do Pacífico e 1,3% eram de outras raças.

As características da doença no início do estudo estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Características da doença no início do estudo em doentes com deficiência de PK que não recebiam transfusões regularmente (*ACTIVATE*)

Características da doença no início do estudo ¹	Total N=80
Hemoglobina (g/l), n	80
Mediana	85,08
(min, max)	(64,0; 102,3)
Genótipo de PKLR, n (%)	
<i>Missense/missense</i>	55 (68,8)
<i>Missense/não missense</i>	25 (31,3)
Reticulócitos (fração de 1), n	80
Mediana	0,4009
(min, max)	(0,038; 0,827)

Características da doença no início do estudo¹	Total N=80
Bilirrubina indireta (μmol/l), n	76
Mediana	74,647
(min, max)	(11,03; 294,7)
LDH (U/l), n	79
Mediana	223,5
(min, max)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobina (g/l), n	80
Mediana	0,030
(min, max)	(0,03; 0,70)
Ferritina (μg/l), n	77
Mediana	479,420
(min, max)	(21,36; 5890,25)
Categoria de pontuação T do fêmur por DXA, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Ausente	1 (1,3)
Antecedentes de esplenectomia, n (%)	58 (72,5)
Antecedentes de colecistectomia, n (%)	58 (72,5)
Terapêutica de quelação anterior, n (%)	15 (18,8)

DXA: absorciometria de raios X de dupla energia, LDH: lactato desidrogenase.

¹ n é o número de doentes sem ausência de dados.

O parâmetro de avaliação primário da resposta da Hb foi definido como um aumento ≥ 15 g/l na concentração de Hb, em relação ao início do estudo, sustido em 2 ou mais avaliações programadas (semanas 16, 20 e 24) durante o período de dose fixa sem transfusões. Os resultados da eficácia estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados da eficácia em doentes com deficiência de PK que não recebiam transfusões regularmente (ACTIVATE)

	Pyrukynd¹ N=40	Placebo¹ N=40	Diferença¹	
Parâmetro de avaliação primário	n (%)	n (%)	Diferença ajustada² (IC de 95%)	Valor de p
Resposta da Hb	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Parâmetros de avaliação secundários³	Média dos mínimos quadrados (MQ) IC de 95%	Média dos MQ IC de 95%	Diferença na média dos MQ (IC de 95%)	Valor de p
Hemoglobina (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Bilirrubina indireta (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Reticulócitos (fração de 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (U/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027

	Pyrukynd¹ N=40	Placebo¹ N=40	Diferença¹	
Haptoglobina (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

IC: intervalo de confiança, Hb: hemoglobina, LDH: lactato desidrogenase, MQ: mínimos quadrados.

¹ Todos os valores de *p* são bilaterais.

² Diferença ajustada em termos dos fatores de estratificação da aleatorização.

³ Os parâmetros de avaliação secundários consistem na alteração média da Hb, bilirrubina indireta, reticulócitos, LDH e haptoglobina nas Semanas 16, 20 e 24, em relação ao início do estudo.

Durante o estudo, 2 (5,0%) doentes no braço de Pyrukynd e 7 (17,5%) doentes no braço do placebo receberam transfusões.

Quinze dos 16 doentes com uma resposta da Hb no estudo *ACTIVATE* continuaram para um estudo de extensão a longo prazo e foram avaliados em termos de manutenção da resposta. Treze doentes mantiveram aumentos da concentração da Hb de ≥ 15 g/l acima do limiar de resposta na última avaliação disponível de Hb, em relação ao início do estudo, sem necessidade de quaisquer transfusões. A duração mediana da resposta para os 16 doentes com resposta da Hb foi de 6,9 meses (intervalo de 3,3 a 18,4+ meses).

Doentes com deficiência de PK que recebiam transfusões regularmente (ACTIVATE-T)

A eficácia de Pyrukynd foi estudada num estudo clínico multinacional, de braço único (*ACTIVATE-T*) em 27 doentes adultos com deficiência de PK que recebiam transfusões regularmente. Os doentes que recebiam transfusões regularmente eram definidos com tendo tido um mínimo de 6 episódios de transfusões e antecedentes de transfusões que ocorreram em média com uma frequência não superior a uma vez de 3 em 3 semanas, durante o período de 52 semanas antes do consentimento informado. Não houve limitações quanto à quantidade de unidades de eritrócitos recebidas durante o período de 52 semanas antes do consentimento informado. Os doentes eram incluídos se apresentassem a presença documentada de, pelo menos, 2 alelos mutantes no gene PKLR, dos quais pelo menos 1 era uma mutação *missense*. Os doentes homozigóticos para a mutação R479H ou com 2 mutações não *missense* (sem a presença de outra mutação *missense*) no gene PKLR eram excluídos, uma vez que estes doentes não atingiram uma resposta da Hb (alteração da Hb $\geq 1,5$ g/dl em $> 50\%$ das avaliações, em relação ao início do estudo) no estudo de determinação da dose de fase 2. Após um período de titulação da dose com 2 passos sequenciais para aumento dos níveis de dose até 50 mg, duas vezes por dia, os doentes continuaram numa dose fixa de Pyrukynd durante 24 semanas.

Entre os 27 doentes tratados, a duração mediana do tratamento com Pyrukynd foi de 40,3 semanas (intervalo de 16,3 a 46,3 semanas). Em termos globais, 20 (74,1%) doentes foram expostos a Pyrukynd durante > 40 semanas. Vinte e cinco em 27 (92,6%) doentes que receberam Pyrukynd receberam uma dose otimizada de 50 mg, duas vezes por dia, após o período de titulação da dose. A idade mediana era de 36 anos (intervalo de 18 a 68 anos), e 25,9% eram do sexo masculino; a raça foi comunicada em 85,2% dos doentes, incluindo 74,1% caucasianos e 11,1% asiáticos. As características da doença no início do estudo estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Características da doença no início do estudo em doentes com deficiência de PK que recebiam transfusões regularmente (*ACTIVATE-T*)

Características da doença no início do estudo¹	Pyrukynd N=27
Hemoglobina (g/l), n	27
Mediana	91,0
(min, max)	(74; 109)
Genótipo de PKLR, n (%)	
<i>Missense/missense</i>	20 (74,1)
<i>Missense/não missense</i>	7 (25,9)

Características da doença no início do estudo¹	Pyrukynd N=27
Ferritina (µg/l), n Mediana (min, max)	18 748,445 (163,42; 5357,04)
Carga de transfusões Número de episódios de transfusões padronizadas para 24 semanas, n Mediana (min, max)	27 4,15 (2,8; 7,8)
Número de unidades de eritrócitos transfundidos padronizados para 24 semanas, n Mediana (min, max)	27 6,92 (2,8; 20,3)
Categoria de pontuação T do fêmur por DXA, n (%) ≤ -2,5 > -2,5 - < -1,0 ≥ -1,0 Ausente	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
Antecedentes de esplenectomia, n (%)	21 (77,8)
Antecedentes de colecistectomia, n (%)	23 (85,2)
Terapêutica de quelação anterior, n (%)	24 (88,9)

DXA: absorciometria de raios X de dupla energia, RBC: eritrócitos.

¹ n é o número de doentes sem ausência de dados.

O parâmetro de avaliação primário de resposta na redução de transfusões foi definido como uma redução ≥ 33% no número de unidades de eritrócitos transfundidas durante o período de dose fixa em comparação com a carga de transfusões históricas padronizadas para 24 semanas.

Os resultados da eficácia nos doentes com deficiência de PK que recebiam transfusões regularmente estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados da eficácia em doentes com deficiência de PK que recebiam transfusões regularmente (ACTIVATE-T)

Parâmetro de avaliação	Pyrukynd N=27
Doentes com resposta na redução de transfusões, n (%) IC de 95%	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Redução percentual nas unidades de eritrócitos em relação ao início do estudo¹ ≥ 33 a < 50%, n (%) ≥ 50%, n (%) ²	1 (3,7) 10 (37,0)
Doentes que não receberam transfusões, n (%) IC de 95%	6 (22,2) (8,6; 42,3)

IC: intervalo de confiança, RBC: eritrócitos.

¹ Calculado como o número total de unidades de eritrócitos transfundidas nas 52 semanas antes do consentimento informado padronizado para as 24 semanas.

² Um doente com uma redução ≥ 50% nas unidades de eritrócitos, em relação ao início do estudo, era considerado um não respondedor na análise do parâmetro de avaliação primário (resposta na redução de transfusões), uma vez que receberam < 12 semanas de tratamento no período de dose fixa.

Os 6 (22,2%) participantes que não tinham recebido transfusões no estudo *ACTIVATE-T* continuaram sem receber transfusões num estudo de extensão a longo prazo. A duração mediana da resposta para os 6 doentes foi de 17,0 meses (intervalo de 11,5+ a 21,8+ meses).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Pyrukynd em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da deficiência de PK (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Idosos

Os estudos clínicos de Pyrukynd não incluíram um número suficiente de doentes com 65 anos de idade ou mais para determinar se respondiam de modo diferente em relação aos doentes mais jovens.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do mitapivat foi caracterizada em adultos saudáveis e em doentes com deficiência de PK. O mitapivat é prontamente absorvido, distribuído de forma extensa e exibe uma depuração baixa após a administração oral.

A autoindução da depuração do mitapivat foi evidente com a administração repetida da dose.

A farmacocinética do mitapivat apresentou uma variabilidade baixa a moderada nos participantes adultos saudáveis.

Absorção

O mitapivat foi prontamente absorvido após uma dose única e doses múltiplas, tanto em participantes saudáveis como em doentes com deficiência de PK. Os valores medianos da T_{max} no estado de equilíbrio ocorreram 0,5 a 1 hora após a dose no intervalo de doses estudado (5 mg a 700 mg duas vezes por dia).

A biodisponibilidade absoluta após uma dose única foi de, aproximadamente, 73%.

O mitapivat exibe uma solubilidade dependente do pH. Observa-se uma elevada solubilidade até um pH de 5,5, com uma diminuição da solubilidade com um pH mais elevado, o que poderá diminuir a absorção do mitapivat.

Efeito dos alimentos

Após a administração de uma dose única em participantes saudáveis e uma refeição com um elevado teor de gordura (aproximadamente, 900 a 1 000 calorias no total, com 500 a 600 calorias provenientes dos lípidos, 250 calorias em hidratos de carbono e 150 calorias em proteínas) não houve qualquer alteração na AUC_{inf} , enquanto que a C_{max} do mitapivat diminuiu em 42%. A administração de Pyrukynd com uma refeição com um elevado teor de gordura não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do mitapivat.

Distribuição

O mitapivat apresenta uma elevada ligação às proteínas (97,7%) no plasma com uma baixa distribuição nos eritrócitos. O volume de distribuição médio (V_z) foi de 135 l.

Biotransformação

Estudos *in vitro* mostraram que o mitapivat é primariamente metabolizado pela CYP3A4. Após a administração de uma dose oral única de 120 mg de mitapivat radiomarcado a participantes saudáveis, o mitapivat inalterado foi o principal componente em circulação.

Estudos de interação medicamentosa in vitro

Vias metabólicas

O mitapivat induz a CYP3A4 e poderá induzir a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e a UGT1A1. O mitapivat poderá inibir a CYP3A4.

Sistemas transportadores de fármacos

O mitapivat é um substrato da P-gp e poderá induzir e inibir a P-gp.

Eliminação

O mitapivat apresenta uma $t_{1/2}$ média que varia entre 16,2 a 79,3 horas após a administração de dose orais únicas (5 a 2 500 mg) a participantes saudáveis, em condições de jejum. A CL/F mediana derivada da farmacocinética populacional no estado de equilíbrio foi de 11,5; 12,7 e 14,4 l/h para os regimes de 5 mg duas vezes por dia, 20 mg duas vezes por dia e 50 mg duas vezes por dia, respetivamente.

Após uma administração oral única de mitapivat radiomarcado a participantes saudáveis, a recuperação total da dose radioativa administrada foi de 89,1%, com 49,6% na urina (2,6% inalterado) e 39,6% nas fezes (menos de 1% inalterado).

Linearidade/não linearidade

A AUC e a C_{max} do mitapivat aumentou de uma forma proporcional à dose no intervalo de doses clinicamente relevante de 5 a 50 mg, duas vezes por dia, em participantes saudáveis e em doentes com deficiência de PK.

Populações especiais

Não se observaram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do mitapivat com base na idade, sexo, raça ou peso corporal.

Idosos

Houve 5 doentes com 65 anos de idade ou mais que receberam mitapivat nos estudos clínicos *ACTIVATE* e *ACTIVATE-T*. Não se observaram diferenças na farmacocinética destes doentes em comparação com os doentes mais jovens.

Compromisso hepático

A farmacocinética do mitapivat em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave não foi estudada.

Compromisso renal

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética do mitapivat foram avaliados como parte das análises de farmacocinética populacional. Houve 24 doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) e 4 com compromisso moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). A AUC no estado de equilíbrio foi semelhante entre os doentes com uma função renal normal e com compromisso renal ligeiro. A média geométrica da AUC no estado de equilíbrio do pequeno número de doentes com compromisso renal moderado foi mais elevada do que para os doentes com uma função renal normal, mas dentro do intervalo de AUCs no estado de equilíbrio observado nos doentes com uma função renal normal (ver secção 4.2). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave.

População pediátrica

A farmacocinética do mitapivat em crianças e doentes adolescentes com menos de 18 anos de idade não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O mitapivat não foi carcinogénico em ratinhos transgénicos rasH2 quando administrado duas vezes por dia, durante um mínimo de 26 semanas, até à dose diária total mais elevada de 500 mg/kg/dia, em ratinhos machos (uma diferença de 6,4 vezes na exposição humana), e de 250 mg/kg/dia em ratinhos fêmeas (uma diferença de 2,6 vezes em termos de exposição humana).

No estudo de carcinogenicidade de 2 anos no rato, foram observadas lesões proliferativas e neoplásicas no fígado, tireoide, ovários e pâncreas. Os achados no fígado e na tireoide foram atribuídos à indução da enzima CYP e foram considerados específicos dos roedores. Observou-se um aumento na incidência e/ou gravidade de hiperplasia da granulosa e/ou de células lúteas/granulosas nos ovários, com valores da AUC_{0-12hr} do mitapivat > 100 vezes superiores ao intervalo observado no ser humano com a dose máxima recomendada no ser humano (MRHD) de 50 mg duas vezes por dia. Observou-se um aumento da incidência e/ou gravidade de hiperplasia acinar benigna e de adenomas exócrinos do pâncreas nos machos em todos os grupos de doses (30, 100 e 300 mg/kg/dia): não se determinou um nível de exposição sem efeitos. A incidência dos achados pancreáticos ocorreu apenas fora do intervalo historicamente observado na estirpe de teste com 300 mg/kg/dia (47 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD). Desconhece-se a relevância dos achados pancreáticos para o ser humano.

O mitapivat não foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames) *in vitro*. O mitapivat não foi clastogénico num ensaio do micronúcleo em linfócitos humanos *in vitro*, nem num ensaio do micronúcleo em células da medula óssea do rato *in vivo*.

Nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal, observaram-se acontecimentos adversos fetais com valores da AUC_{0-12} 63 vezes (rato) e 3,1 vezes (coelho) acima do valor da AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD.

Num estudo de toxicidade embrio-fetal no rato, a administração oral de mitapivat foi associada a acontecimentos adversos fetais, incluindo uma diminuição no número médio e na proporção de fetos viáveis por ninhada, pesos fetais médios mais baixos e malformações externas, dos tecidos moles e esqueléticas relacionadas com o artigo em estudo. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) materno e fetal ocorreu com uma dose de 50 mg/kg/dia (13 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD).

Num estudo de toxicidade embrio-fetal no coelho, a administração oral de mitapivat resultou em pesos corporais fetais médios mais baixos. Não se observaram efeitos na morfologia fetal. O NOAEL materno e fetal ocorreu com uma dose de 60 mg/kg/dia (1,5 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD).

O mitapivat demonstrou induzir mortalidade perinatal no rato relacionada com distócia/parto prolongado induzidos por fármacos, tanto no desenvolvimento pré e pós-natal como em estudos de toxicidade em animais jovens com doses ≥ 50 mg/kg/dia (≥ 20 vezes o valor da AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD).

Num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce, a administração oral de mitapivat duas vezes por dia, com doses até 300 mg/kg/dia em ratos machos e 200 mg/kg/dia em ratos fêmeas, antes e durante o acasalamento, e que foi continuada nas fêmeas ao longo da organogénese, não resultou em acontecimentos adversos na fertilidade nos animais machos ou fêmeas. Foram observados achados reversíveis relacionados com os órgãos reprodutores dos machos e fêmeas que foram considerados relacionados com a inibição da aromatase. Nos machos, observaram-se achados microscópicos reversíveis (degeneração dos túbulos seminíferos, retenção de espermátides, corpos residuais atípicos nos testículos e aumento da incidência de detritos celulares no epidídimo) que estavam correlacionados com achados anormais na avaliação dos espermatozoides (diminuição da mobilidade e densidade dos espermatozoides, aumento do número de espermatozoides anormais), com valores da $AUC_{0-12hr} \geq 23$ vezes a exposição no ser humano com a MRHD. Nas fêmeas, observou-se uma diminuição do número de estádios de estros antes do acasalamento com valores da AUC_{0-12hr}

49 vezes acima da exposição no ser humano com a MRHD, e esta alteração resolveu-se com a cessação da administração da dose.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos machos e fêmeas, observaram-se alterações nos órgãos reprodutores e as mesmas foram atribuídas à inibição da aromatase. Nos machos, observaram-se pesos mais baixos das glândulas sexuais acessórias e pesos testiculares mais elevados, assim como achados microscópicos nos testículos e nas glândulas sexuais acessórias, com valores da $AUC_{0-12hr} \geq 4,7$ vezes a exposição no ser humano com a MRHD. Nas fêmeas, ocorreram pesos mais elevados dos ovários e pesos mais baixos do útero, e achados microscópicos nos ovários e na vagina, com valores da AUC_{0-12hr} 3,0 vezes a exposição no ser humano. Todos os achados foram reversíveis.

Num estudo de toxicologia em ratos jovens com 7 dias de idade, tratados até atingirem a maturidade sexual, considerou-se que a maior parte dos achados relacionados com o tratamento estavam relacionados com a inibição da aromatase. Nos machos, observaram-se achados microscópicos nos testículos com o nível de dose baixa de 30 mg/kg/dia (1,5 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD) e um atraso na maturidade sexual, achados anormais na avaliação dos espermatozoides e alterações no acasalamento e na fertilidade com ≥ 150 mg/kg/dia (≥ 22 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD). Nas fêmeas, observaram-se alterações no ciclo do estro com o nível de dose alta de 200 mg/kg/dia (60 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD). Todas as alterações da reprodução avaliáveis foram reversíveis ou parcialmente reversíveis. Observou-se uma diminuição e um aumento dos pesos corporais relacionados com o tratamento, nos machos e nas fêmeas, respetivamente, com ≥ 20 vezes a AUC_{0-12hr} no ser humano com a MRHD, e que não reverteu nas fêmeas. Observaram-se alterações ósseas, incluindo uma densidade e massa óssea mais baixas com $\geq 1,5$ vezes e ≥ 20 vezes a exposição no ser humano, nos machos e nas fêmeas, respetivamente. Estas alterações foram completamente reversíveis nas fêmeas; nos machos estas foram completamente reversíveis com 1,5 vezes a exposição no ser humano e parcialmente reversíveis com níveis de exposição mais elevados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Manitol (E421)
Fumarato sódico de estearilo

Película de revestimento

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Laca de alumínio índigo carmim (E132)

Tinta de impressão

Goma laca (E904)
Óxido de ferro preto (E172)
Hidróxido de amónio (E527)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de mitapivat são fornecidos em carteiras blister de PVC/PCTFE/Al dentro de uma embalagem exterior.

Embalagens de titulação da dose e de manutenção:

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem exterior contendo 56 comprimidos revestidos por película em 4 carteiras blister, cada uma contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem exterior contendo 56 comprimidos revestidos por película em 4 carteiras blister, cada uma contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem exterior contendo 56 comprimidos revestidos por película em 4 carteiras blister, cada uma contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Embalagens para redução progressiva da dose:

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem exterior contendo 7 comprimidos revestidos por película numa carteira blister.

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película + Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem de 14 comprimidos revestidos por película contém:

7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 20 mg

7 comprimidos revestidos por película Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película + Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada embalagem de 14 comprimidos revestidos por película contém:

7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 50 mg

7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 20 mg

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda do Norte)

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem de 56 × 5 mg comprimidos revestidos por película)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA BLISTER (embalagem de 56 × 5 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

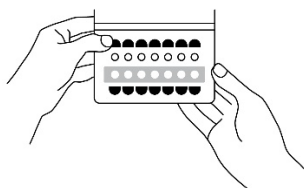
Comprimido revestido por película
14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

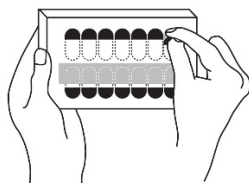
Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1 Utilize o polegar para PRESSIONAR



2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás



3. Pressione o comprimido através da película de alumínio

PRESSIONE
DESCOLE



DOM
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SÁB

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem para redução progressiva da dose com 7 × 5 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película de 5 mg contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA BLISTER (embalagem para redução progressiva da dose contendo 7 × 5 mg comprimidos revestidos por película e embalagem para redução progressiva da dose contendo 7 × 20 mg e 7 × 5 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

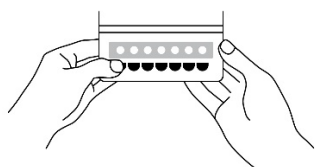
Comprimido revestido por película
7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

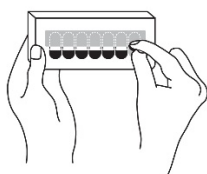
Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Utilize o polegar para PRESSIONAR



2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás



3. Pressione o comprimido através da película de alumínio
Um comprimido por dia

PRESSIONE
DESCOLE

Semana 1/Semana 2

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

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/001 7 comprimidos revestidos por película (7 × 5 mg comprimidos revestidos por película)

EU/1/22/1662/003 14 comprimidos revestidos por película (7 × 5 mg + 7 × 20 mg comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS (5 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem de 56 × 20 mg comprimidos revestidos por película)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA BLISTER (embalagem de 56 × 20 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

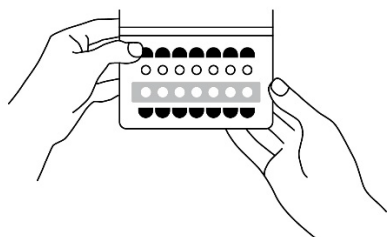
Comprimido revestido por película
14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

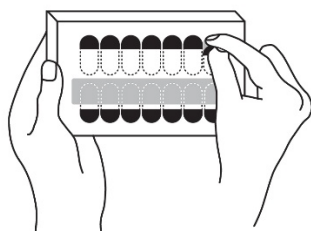
Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Utilize o polegar para PRESSIONAR



2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás



3. Pressione o comprimido através da película de alumínio

PRESSIONE
DESCOLE



DOM
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SÁB

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/22/1662/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem para redução progressiva da dose contendo 7 × 20 mg e 7 × 5 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).
Cada comprimido revestido por película de 5 mg contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Cada embalagem de 14 comprimidos revestidos por película contém:
7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 20 mg
7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 5 mg

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA BLISTER (embalagem para redução progressiva da dose contendo 7×20 mg e 7×5 mg comprimidos revestidos por película e embalagem para redução progressiva da dose contendo 7×50 mg e 7×20 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

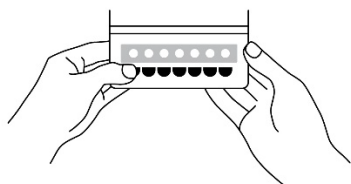
Comprimido revestido por película
7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

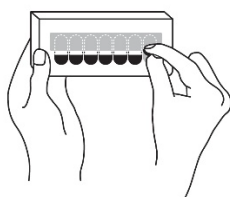
Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Utilize o polegar para PRESSIONAR



2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás



3. Pressione o comprimido através da película de alumínio

Um comprimido por dia

PRESSIONE
DESCOLE

Semana 1/Semana 2

Dia 1

Dia 2

Dia 3

Dia 4

Dia 5

Dia 6

Dia 7

Dia 8

Dia 9

Dia 10

Dia 11

Dia 12

Dia 13

Dia 14

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS
--

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
--

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/003 14 comprimidos revestidos por película (7 × 5 mg + 7 × 20 mg comprimidos revestidos por película)

EU/1/22/1662/005 14 comprimidos revestidos por película (7 × 20 mg + 7 × 50 mg comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS (20 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem de 56 × 50 mg comprimidos revestidos por película)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA BLISTER (embalagem de 56 × 50 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

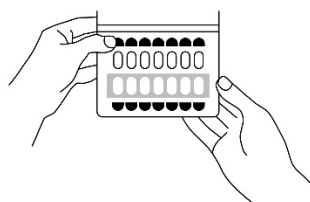
Comprimido revestido por película
14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

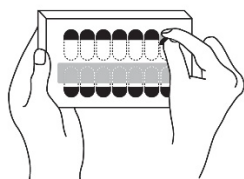
Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Utilize o polegar para PRESSIONAR



2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás



3. Pressione o comprimido através da película de alumínio

PRESSIONE
DESCOLE



DOM
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SÁB

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (embalagem para redução progressiva da dose contendo 7 × 50 mg e 7 × 20 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 50 mg de mitapivat (na forma de sulfato).
Cada comprimido revestido por película de 20 mg contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Cada embalagem de 14 comprimidos revestidos por película contém:
7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 50 mg
7 comprimidos revestidos por película de Pyrukynd 20 mg

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTEIRA BLISTER (embalagem para redução progressiva da dose contendo 7 × 50 mg e 7 × 20 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.
Consultar o folheto para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

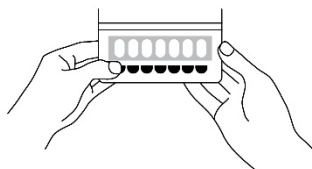
Comprimido revestido por película
7 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

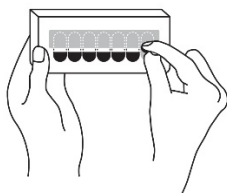
Não dividir, esmagar, mastigar ou dissolver os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via oral.

INSTRUÇÕES DE ABERTURA

1. Utilize o polegar para PRESSIONAR



2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás



3. Pressione o comprimido através da película de alumínio
Um comprimido por dia

PRESSIONE
DESCOLE

Semana 1

Dia 1
Dia 2
Dia 3
Dia 4
Dia 5
Dia 6
Dia 7

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1662/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS (50 mg comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película
Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película
Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película
mitapivat

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Pyrukynd e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pyrukynd
3. Como tomar Pyrukynd
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pyrukynd
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pyrukynd e para que é utilizado

Pyrukynd contém a substância ativa mitapivat.

Pyrukynd é utilizado para tratar adultos com uma afeção hereditária chamada deficiência de piruvato cinase. Os doentes com deficiência de piruvato cinase apresentam alterações numa enzima nos seus glóbulos vermelhos chamada piruvato cinase, que fazem com que estes não funcionem bem. Isto faz com que os glóbulos vermelhos sejam degradados com demasiada rapidez, um processo conhecido por anemia hemolítica.

Pyrukynd ajuda a enzima piruvato cinase a funcionar melhor. Este medicamento aumenta a energia nos seus glóbulos vermelhos e impede-os de se degradarem com demasiada rapidez.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer dúvidas sobre o modo como Pyrukynd atua ou porque é que este medicamento lhe foi prescrito.

2. O que precisa de saber antes de tomar Pyrukynd

Não tome Pyrukynd

- se tem alergia ao mitapivat ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Pyrukynd.

É importante que não pare de tomar este medicamento subitamente, pois poderá levar a um agravamento da sua anemia, com uma degradação súbita dos glóbulos vermelhos (hemólise aguda).

- Se quiser deixar de tomar Pyrukynd, fale primeiro com o seu médico.
- O seu médico irá dizer-lhe como parar de tomar este medicamento – geralmente por redução gradual da dose. Isto serve para evitar quaisquer efeitos indesejáveis causados pela degradação súbita dos glóbulos vermelhos.

Ver a secção 4 abaixo para obter mais informação sobre estes efeitos indesejáveis.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque não se sabe se o mitapivat é seguro e eficaz nos mesmos.

Outros medicamentos e Pyrukynd

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Em particular:

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Pyrukynd (tais como não dormir) ou poderão impedir Pyrukynd de atuar corretamente:

- certos medicamentos para infeções fúngicas – como o itraconazol
- certos medicamentos para a tuberculose – como a rifampicina
- certos medicamentos para úlceras de estômago, azia ou refluxo ácido – como a famotidina

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, pois Pyrukynd poderá impedir estes medicamentos de atuarem corretamente:

- certos sedativos – como o midazolam
- certos medicamentos contraceptivos contendo hormonas – como o etinilestradiol
- certos medicamentos quimioterapêuticos para o tratamento do cancro – como o irinotecano, ciclofosfamida, paclitaxel
- certos medicamentos para ajudar a deixar de fumar – como a bupropiona
- certos medicamentos para úlceras de estômago, azia ou refluxo ácido – como o omeprazol
- certos medicamentos para a diabetes tipo 2 – como a repaglinida
- certos fluidificantes do sangue – como a varfarina, o etexilato de dabigatrano
- certos medicamentos para problemas de coração – como a digoxina
- certos medicamentos para tratar a epilepsia – como a carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico
- certos medicamentos utilizados para o alívio da dor forte – como o alfentanilo
- certos medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de órgãos após um transplante de órgão – como a ciclosporina, sirolímus, tacrolímus
- certos medicamentos utilizados para tratar um ritmo cardíaco anormal – como a quinidina
- certos medicamentos utilizados para tratar enxaquecas – como a ergotamina
- certos medicamentos utilizados para tratar a dor crónica – como o fentanilo
- certos medicamentos utilizados para controlar os movimentos involuntários ou sons – como a pimozida
- certos medicamentos utilizados para tratar ou prevenir as crises de gota – como a colquicina

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Deve evitar engravidar durante o tratamento com Pyrukynd.

- Isto porque poderá causar danos ao seu bebé ainda por nascer.
- Fale com o seu médico imediatamente se ficar grávida enquanto estiver a tomar este medicamento.

Amamentação

Se está a planear amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se este medicamento passa para o leite humano ou quais os efeitos que poderá ter sobre o bebé.

Fertilidade

Enquanto estiver a tomar Pyrukynd, poderá haver um impacto na capacidade de uma mulher e um homem conceberem. Fale com o seu médico se estiver a planear engravidar.

Contraceção para as mulheres

Se correr o risco de ficar grávida, tem de utilizar um método contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar Pyrukynd. Terá de o fazer durante pelo menos 1 mês depois de tomar a sua última dose. Enquanto estiver a tomar Pyrukynd, alguns medicamentos contraceptivos que contêm hormonas (como a pílula) poderão não funcionar tão bem como esperado, o que significa que poderá correr o risco de engravidar. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre métodos contraceptivos que poderão ser adequados para si enquanto estiver a utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá ter dificuldade em dormir (insónia) durante o tratamento com Pyrukynd. Se isto lhe acontecer, tenha cuidado ao conduzir ou ao utilizar máquinas.

Pyrukynd contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Pyrukynd

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto é que deve tomar

A dose inicial recomendada de Pyrukynd é um comprimido de 5 mg tomado duas vezes por dia. O seu médico poderá aumentar a dose gradualmente em intervalos de algumas semanas, com base nos resultados das suas análises ao sangue (níveis de hemoglobina) e o modo como a sua afeição responde ao tratamento, até um máximo de um comprimido de 50 mg tomado duas vezes por dia.

Deve continuar a tomar o medicamento a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Como tomar

Pyrukynd é tomado por via oral.

- Engula o comprimido inteiro.
- Pode tomá-lo com ou sem alimentos.
- Não divida, esmague, mastigue ou dissolva os comprimidos.

Idosos

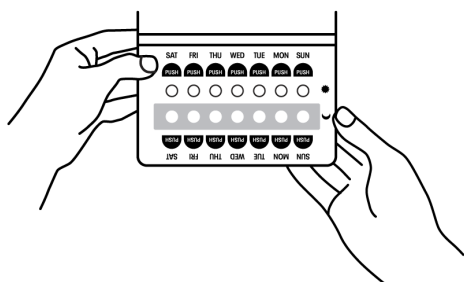
Pyrukynd foi utilizado num número limitado de doentes com 65 anos de idade ou mais. Não existe evidência que sugira que os doentes idosos precisam de uma dose diferente em comparação com os adultos mais jovens.

Instruções sobre como abrir os blisters

As seguintes imagens mostram como retirar o comprimido do blister.

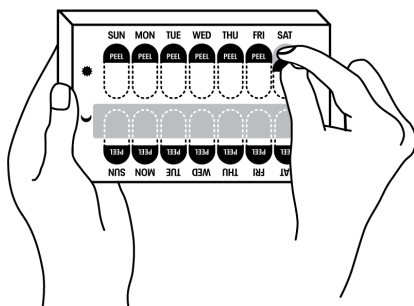
Encontre a bolsa correta do blister indicada pelo dia da semana e, se aplicável, a hora do dia (dose da manhã ou da noite, conforme ilustrado no blister com os símbolos do sol e da lua). Na aba correspondente:

1. Utilize o polegar para PRESSIONAR.



A imagem acima mostra o interior da carteira blister.

2. Vire a embalagem, DESCOLE a aba saliente na parte de trás.



A imagem acima mostra a parte de trás da carteira blister.

3. Pressione o comprimido através da película de alumínio.

Se tomar mais Pyrukynd do que deveria

Se tiver tomado mais Pyrukynd do que deveria, fale com um médico imediatamente, ou contacte o serviço de urgência mais próximo de si. Leve a embalagem do medicamento consigo para poder mostrar ao médico o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Pyrukynd

- Se falhar a toma de uma dose por 4 horas ou menos, tome-a assim que possível.
- Se falhar a toma de uma dose por mais de 4 horas, não tome uma dose para a substituir. Tome a sua dose seguinte programada conforme faria normalmente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Pyrukynd

Não pare de tomar este medicamento de repente.

- Se quiser deixar de tomar Pyrukynd, fale com o seu médico primeiro.
- O seu médico irá dizer-lhe como parar de tomar este medicamento – geralmente por redução gradual da dose.

Isto serve para prevenir quaisquer efeitos indesejáveis causados pela degradação súbita dos glóbulos vermelhos.

Ver a secção 4 abaixo para obter mais informação sobre estes efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Dificuldade em dormir (insónia)
- Diminuição dos níveis da hormona estrona – observada nas análises ao sangue nos homens
- Náuseas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Afrontamentos
- Aumento dos níveis da hormona testosterona – observado nas análises ao sangue nos homens

- Diminuição dos níveis da hormona estradiol – observada nas análises ao sangue nos homens

Efeitos indesejáveis que poderão ocorrer se parar de tomar Pyrukynd de repente

Se parar de tomar Pyrukynd de repente, os sintomas poderão incluir:

- sentir-se muito cansado
- a sua pele e a parte branca dos seus olhos começam a ficar amarelos (icterícia)
- dores nas costas
- urina escura.

Fale com o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sintomas depois de parar de tomar este medicamento.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pyrukynd

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, carteira blister e blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pyrukynd

A substância ativa é o mitapivat.

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de mitapivat (na forma de sulfato).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg e 50 mg comprimidos revestidos por película

Os outros componentes são:

- *Núcleo do comprimido*: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, manitol (E421) e fumarato sódico de estearilo.

- *Película de revestimento*: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada, triacetina, laca de alumínio índigo carmim (E132).

- *Tinta de impressão*: goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172) e hidróxido de amónio (E527).
Ver secção 2 “Pyrukynd contém lactose e sódio”.

Qual o aspeto de Pyrukynd e conteúdo da embalagem

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película azuis, redondos, com aproximadamente 5 mm de diâmetro, com “M5” impresso com tinta preta num lado e lisos no lado inverso.

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película azuis, redondos, com aproximadamente 8 mm de diâmetro, com “M20” impresso com tinta preta num lado e lisos no lado inverso.

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película azuis, com uma forma oblonga, com um tamanho de aproximadamente 16 mm x 6,8 mm, com “M50” impresso com tinta preta num lado e lisos no lado inverso.

Embalagens para iniciar e continuar o tratamento

Pyrukynd 5 mg, 20 mg e 50 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em 4 carteiras blister, cada uma contendo 14 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem exterior contém 56 comprimidos revestidos por película.

Embalagens para reduzir ou descontinuar o tratamento

Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em carteiras blister contendo 7 comprimidos revestidos por película.

Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película + Pyrukynd 5 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em carteiras blister contendo 14 comprimidos revestidos por película (7 comprimidos revestidos por película de 20 mg + 7 comprimidos revestidos por película de 5 mg).

Pyrukynd 50 mg comprimidos revestidos por película + Pyrukynd 20 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em carteiras blister contendo 14 comprimidos revestidos por película (7 comprimidos revestidos por película de 50 mg + 7 comprimidos revestidos por película de 20 mg).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda do Norte)

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.