

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate
Pyrukynd 20 mg comprimate filmate
Pyrukynd 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 0,3 mg (sub formă de monohidrat).

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 1,4 mg (sub formă de monohidrat).

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 50 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 3,4 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albastră, rotunde, cu un diametru de aproximativ 5 mm, inscripționate cu „M5” cu cerneală neagră pe o parte și neinscripționate pe cealaltă parte.

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albastră, rotunde, cu un diametru de aproximativ 8 mm, inscripționate cu „M20” cu cerneală neagră pe o parte și neinscripționate pe cealaltă parte.

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albastră, ovale, cu dimensiunea de aproximativ 16 mm x 6,8 mm, inscripționate cu „M50” cu cerneală neagră pe o parte și neinscripționate pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pyrukynd este indicat pentru tratamentul deficitului de piruvat kinază (deficit de PK) la pacienți adulți (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze

Doza inițială recomandată este de 5 mg administrată oral de două ori pe zi.

Pentru a crește treptat valoarea hemoglobinei (Hb) și a maximiza efectul, Pyrukynd trebuie titrat prin doze succesive de 5 mg de două ori pe zi, 20 mg de două ori pe zi și 50 mg de două ori pe zi, cu creșteri succesive ale dozei la fiecare 4 săptămâni (vezi Tabelul 1). Valoarea Hb și necesitatea transfuziei trebuie evaluate înainte de a crește la următorul nivel de doză, deoarece unii pacienți pot atinge și menține valori normale de Hb la 5 mg de două ori pe zi sau 20 mg de două ori pe zi. Doza maximă recomandată este de 50 mg de două ori pe zi.

Tratamentul cu Pyrukynd este indicat ca tratament de lungă durată. Tratamentul cu Pyrukynd trebuie întrerupt dacă un pacient nu prezintă o ameliorare a anemiei hemolitice la doza maximă recomandată, pe baza tuturor rezultatelor de laborator și a stării clinice a pacientului, cu excepția cazului în care există o altă explicație pentru eșecul răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente).

Tabelul 1: Titrarea dozelor și schema de întreținere

Durata	Titrare dozelor și doza de întreținere
Ziua 1 până în Săptămâna 4	Toți pacienții: 5 mg de două ori pe zi
Săptămâna 5 până în Săptămâna 8	Dacă valoarea Hb este sub limitele normale sau pacientul a necesitat o transfuzie în ultimele 8 săptămâni: - Creșteți până la 20 mg de două ori pe zi și mențineți timp de 4 săptămâni. Dacă valoarea Hb este în limitele normale și pacientul nu a necesitat o transfuzie în ultimele 8 săptămâni: - Mențineți 5 mg de două ori pe zi.
Săptămâna 9 până în Săptămâna 12	Dacă valoarea Hb este sub limitele normale sau pacientul a necesitat o transfuzie în ultimele 8 săptămâni: - Creșteți până la 50 mg de două ori pe zi și mențineți ulterior. Dacă valoarea Hb este în limitele normale și pacientul nu a necesitat o transfuzie în ultimele 8 săptămâni: - Mențineți doza curentă (5 mg de două ori pe zi sau 20 mg de două ori pe zi).
Întreținerea	Dacă valoarea Hb scade, luați în considerare titrarea crescătoare până la maxim 50 mg de două ori pe zi, conform schemei de mai sus.

Întreruperea sau încetarea tratamentului

Pentru a minimiza riscul de hemoliză acută, trebuie evitată întreruperea sau încetarea bruscă a tratamentului cu Pyrukynd. Doza trebuie redusă treptat pentru a întrerupe gradual administrarea

medicamentului pe o durată de 1-2 săptămâni (vezi Tabelul 2). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de hemoliză acută însoțite de agravarea anemiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 2: Schema de reducere treptată a dozei

Doza actuală	Schema de reducere treptată a dozei		
	Ziua 1-7	Ziua 8-14	Ziua 15
5 mg de două ori pe zi	5 mg o dată pe zi	Încetare	N/A
20 mg de două ori pe zi	20 mg o dată pe zi	5 mg o dată pe zi	Încetare
50 mg de două ori pe zi	50 mg o dată pe zi	20 mg o dată pe zi	Încetare

N/A: nu este cazul.

Doză omisă

În cazul în care o doză de Pyrukynd este omisă timp de 4 ore sau mai puțin, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă o doză este omisă timp de mai mult de 4 ore, nu trebuie administrată o doză de înlocuire, iar pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată. Ulterior, pacientul trebuie să revină la programul normal de administrare a dozelor.

Ajustările dozei din cauza evenimentelor adverse

Dacă este necesară o reducere a dozei pentru abordarea terapeutică a evenimentelor adverse și/sau tolerabilitate, doza poate fi redusă la următorul nivel mai mic de doză, 20 mg de două ori pe zi sau 5 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient trebuie să întrerupă administrarea medicamentului din cauza unui eveniment advers, trebuie urmată schema de reducere treptată a dozei (Tabelul 2). În situațiile în care riscul pentru pacient din cauza evenimentului advers este mai mare decât riscul de hemoliză acută ca urmare a retragerii bruște a medicamentului, tratamentul poate fi întrerupt fără reducere treptată, iar pacienții trebuie monitorizați pentru semne de hemoliză acută însoțite de agravarea anemiei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date limitate disponibile la pacienții vârstnici. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica mitapivatului a fost studiată la subiecți adulți cu insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Mitapivatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Există date limitate disponibile la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se pot face recomandări privind doza.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pyrukynd la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Au fost efectuate studii non-clinice la animale tinere (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pyrukynd poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite, mestecate sau dizolvate deoarece nu există date disponibile în prezent care să susțină alte metode de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoliză acută

S-a observat hemoliză acută cu anemie ulterioară după întreruperea sau încetarea bruscă a tratamentului cu Pyrukynd (vezi pct. 4.8). Trebuie evitată întreruperea sau încetarea bruscă a tratamentului cu Pyrukynd. Se recomandă o reducere treptată a dozei, mai degrabă decât o oprire bruscă (vezi pct. 4.2). Dacă se încetează brusc tratamentul, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de hemoliză acută și anemie care pot include, printre alte simptome și semne: icter, icter scleral și urină închisă la culoare.

Eficacitatea între tipurile de mutații

Cele 2 studii clinice de fază 3 *ACTIVATE* și *ACTIVATE-T* au exclus pacienții care erau homozigoți pentru mutația R479H sau care aveau 2 mutații non-missense (fără prezența unei alte mutații missense) în gena PKLR. În studiul clinic de fază 2, au existat 10 subiecți cu 2 mutații non-missense (fără prezența unei alte mutații missense) în gena PKLR și 5 subiecți homozigoți pentru mutația R479H. Este mai puțin probabil ca pacienții cu aceste mutații să răspundă la tratamentul cu Pyrukynd (vezi pct. 5.1). Tratamentul trebuie încetat dacă nu se observă beneficii clinice (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni medicamentoase

Contraceptive hormonale

Mitapivatul poate reduce expunerea sistemică la contraceptivele hormonale care sunt substraturi sensibile ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4) (de exemplu, etinilestradiol) (vezi pct. 4.5). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la utilizarea unor metode contraceptive suplimentare sau alternative (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de medicamente specifice cu mitapivat poate duce la un risc crescut de reacții adverse sau modificări ale eficacității mitapivatului sau modificări ale eficacității medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Interacțiunile medicamentoase potențiale trebuie luate în considerare ori de câte ori se începe sau se încetează tratamentul cu mitapivat sau alte medicamente administrate concomitent cu mitapivat.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mitapivatul este metabolizat în principal de CYP3A4 și este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P). Mitapivatul induce CYP3A4 și poate induce, de asemenea, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și uridin-difosfat glucuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1). Mitapivatul poate inhiba CYP3A4. Mitapivatul poate induce și inhiba gp-P (vezi pct. 5.2).

Efectele altor medicamente asupra mitapivatului

Inhibitori ai CYP3A4

Efectul itraconazolului (un inhibitor puternic al CYP3A4) asupra farmacocineticii unei doze unice de mitapivat a fost evaluat într-un studiu de fază I. Itraconazolul a crescut valorile ASC_{0-t} , ASC_{∞} și C_{max} ale mitapivatului de 4,7 ori, de 4,9 ori și, respectiv, de 1,7 ori. Expunerile plasmatice crescute la mitapivat pot crește riscul de reacții adverse. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 cu mitapivat (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă a unui inhibitor CYP3A4 este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru un risc crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.2).

Inductori ai CYP3A4

Efectul rifampicinei (un inductor puternic al CYP3A4) asupra farmacocineticii unei doze unice de mitapivat a fost evaluat într-un studiu de fază I. Rifampicina a scăzut valorile ASC_{0-t} , ASC_{∞} și C_{max} ale mitapivatului cu 91 %, 91 % și, respectiv, 77 %. Expunerile plasmatice scăzute la mitapivat pot scădea eficacitatea mitapivatului. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 cu mitapivat (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru reducerea eficacității mitapivatului.

Antiacide

Mitapivatul prezintă o solubilitate dependentă de pH (vezi pct. 5.2), iar administrarea concomitentă cu antiacide (de exemplu, famotidină) poate scădea absorbția mitapivatului (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a mitapivatului cu medicamente care cresc pH-ul gastric nu a fost evaluată într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. Dacă utilizarea concomitentă a antiacidelor este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru reducerea eficacității mitapivatului.

Efectele mitapivatului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4

Efectul mitapivatului (100 mg de două ori pe zi) asupra farmacocineticii unei singure doze de midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4) a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I. La starea de echilibru, mitapivat a scăzut ASC (ASC_{0-t} , ASC_{∞}) și C_{max} ale midazolamului cu 53 % și, respectiv, 37 %. În timpul tratamentului cu mitapivat, trebuie luate în considerare terapii alternative cu medicamente care nu sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă de mitapivat cu substraturi sensibile ale CYP3A4 este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special în cazul utilizării acelor substraturi cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil, carbamazepină, ciclosporină, ergotamină, fentanil, pimizidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus).

Contraceptive hormonale

Mitapivatul poate modifica expunerea sistemică la contraceptivele hormonale care sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, etinilestradiol) (vezi pct. 4.4) și poate afecta eficacitatea acestora (vezi pct. 4.6).

Substraturi ale UGT1A1, CYP2B6 și CYP2C

Pe baza datelor *in vitro*, mitapivatul poate induce UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 (vezi pct. 5.2) și poate reduce expunerea sistemică la substraturile acestor enzime (de exemplu, irinotecan [UGT1A1]; bupropion [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinidă [CYP2C8]; warfarină [CYP2C9]). Utilizarea concomitentă a mitapivatului cu substraturi ale acestor enzime nu a fost evaluată într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. În timpul

tratamentului cu mitapivatului, trebuie luate în considerare terapii alternative care nu sunt substraturi ale UGT1A1 sau substraturi sensibile ale CYP2B6 sau CYP2C (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru pierderea efectului terapeutic al substraturilor acestor enzime, în special pentru acelea cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, irinotecan [UGT1A1]; ciclofosamidă [CYP2B6]; acid valproic [CYP2C19]; paclitaxel [CYP2C8]; warfarină, fenitoină [CYP2C9]).

Substraturi ale gp-P

Pe baza datelor *in vitro*, mitapivat poate induce și inhiba gp-P (vezi pct. 5.2) și poate modifica expunerea sistemică a substraturilor acestui transportor (de exemplu, dabigatran etexilat). Utilizarea concomitentă a mitapivatului cu substraturi ale gp-P nu a fost evaluată într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. În timpul tratamentului cu mitapivat, trebuie luate în considerare terapii alternative care nu sunt substraturi ale gp-P (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă de mitapivatului cu substraturi ale gp-P este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special în cazul utilizării acelor substraturi cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, colchicină, digoxină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu Pyrukynd.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Pyrukynd și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză. Mitapivatul poate reduce expunerea sistemică la contraceptivele hormonale care sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie luate în considerare metode contraceptive suplimentare sau alternative.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mitapivatului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pyrukynd nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mitapivatul și/sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu Pyrukynd având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La om nu există date cu privire la efectul mitapivatului asupra fertilității. Studiile la animale au arătat efecte reversibile asupra organelor de reproducere la masculi și femele (vezi pct. 5.3). În timpul administrării mitapivat, poate exista un impact asupra capacității de a concepe la bărbat și la femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pyrukynd are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă insomnie în timpul tratamentului cu Pyrukynd (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Pyrukynd se bazează pe experiența dintr-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu deficit de PK care nu au fost transfuzați în mod regulat (*ACTIVATE*) și un studiu clinic cu un singur braț la pacienți adulți cu deficit de PK care au fost transfuzați în mod regulat (*ACTIVATE-T*).

Cea mai frecventă reacție adversă în ambele studii a fost insomnia (19,4 %), iar cele mai frecvente anomalii de laborator observate au fost scăderea estronei (bărbați) (43,5 %) și scăderea estradiolului (bărbați) (8,7 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu Pyrukynd, așa cum au fost identificate în studiile clinice la pacienții cu deficit de PK, sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate prin clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări psihice	Insomnie	
Tulburări gastro-intestinale	Greață	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Bufeuri
Investigații diagnostice	Valoare scăzută a estronei (bărbați)	Valoare crescută a testosteronului sanguin (bărbați) Valoare scăzută a estradiolului (bărbați)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoliză acută

Întreruperea sau încetarea bruscă a tratamentului cu Pyrukynd poate duce la hemoliză acută (vezi pct. 4.4). Pentru recomandări privind întreruperea sau oprirea tratamentului, vezi pct. 4.2.

Într-un studiu de fază 2, 2 din 52 de pacienți (3,8 %) au prezentat hemoliză la oprirea bruscă a Pyrukynd, inclusiv 1 eveniment advers grav de hemoliză acută. La ambii pacienți cărora li s-au administrat o doză inițială de Pyrukynd de 300 mg de două ori pe zi, a fost observată o creștere rapidă și mare a Hb în primele 3 săptămâni de tratament. Aceasta a fost urmată de o încetare bruscă a tratamentului cu Pyrukynd fără reducere treptată, care a dus la hemoliză acută cu anemie. Pacienții care au omis câteva doze de Pyrukynd mai târziu în cursul tratamentului sau la care doza a fost redusă, nu au prezentat evenimente de hemoliză acută.

Modificări ale valorilor hormonilor sexuali

Mitapivatul este un inhibitor slab al aromatazei *in vitro*. În cadrul *ACTIVATE*, 1 din 16 bărbați (6,3 %) au prezentat creșteri ale testosteronului peste niveluri normale și 2 din 16 (12,5 %) și 9 din 16 (56,3 %) bărbați au prezentat scăderi ale estradiolului și, respectiv, estronei sub limita inferioară a normalului. În cadrul *ACTIVATE-T*, 1 din 7 bărbați (14,3 %) au prezentat o scădere a estronei sub limita inferioară

a normalului. Aceste modificări ale valorilor hormonilor sexuali au fost menținute pe toată perioada studiului. La pacienții care au încetat tratamentul cu Pyrukynd la sfârșitul perioadei de bază, modificările hormonale au fost reversibile. Analiza hormonilor sexuali la pacientele de sex feminin a fost limitată din cauza variațiilor fiziologice ale valorilor hormonilor sexuali așteptate pe parcursul ciclului menstrual normal și a diferitelor tipuri de contraceptive hormonale utilizate de paciente.

Insomnie

În cadrul *ACTIVATE*, insomnia a fost raportată cu o incidență similară între pacienții cărora li s-a administrat Pyrukynd și pacienții cărora li s-a administrat placebo și a fost raportată la 6 din 27 (22,2 %) pacienți tratați în cadrul *ACTIVATE-T*. Într-un studiu de fază 2, 5 din 27 (18,5 %) pacienți tratați cu 50 mg de două ori pe zi și 16 din 25 (64 %) pacienți tratați cu 300 mg de două ori pe zi au manifestat insomnie în perioada de bază.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice la pacienții cu deficit de PK, au fost evaluate doze de mitapivat de până la 300 mg de două ori pe zi. Voluntarilor sănătoși li s-au administrat până la 2500 mg ca doză unică și 700 mg de două ori pe zi timp de 14 zile. Un pacient dintr-un studiu clinic a luat 150 mg de două ori pe zi, o doză mai mare decât doza recomandată în acel studiu (50 mg de două ori pe zi) și nu a prezentat niciun eveniment advers asociat.

Pacienții cărora li s-a administrat o doză mai mare decât doza maximă recomandată de 50 mg de două ori pe zi în studiile clinice au raportat evenimente adverse în concordanță cu profilul de siguranță al mitapivatului la toți pacienții.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie tratați simptomatic și trebuie să li se acorde măsuri de susținere adecvate, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente hematologice, codul ATC: B06AX04

Mecanism de acțiune

Mitapivatul este un activator al piruvat kinazei și acționează prin legarea directă de tetramerul piruvat kinazei. Forma eritrocitelor piruvat kinazei (PKR) este mutată în deficiența de PK, ceea ce duce la niveluri reduse de adenosin trifosfat (ATP), durată de viață scurtă a eritrocitelor și hemoliză cronică. Mitapivatul îmbunătățește homeostazia energetică a eritrocitelor prin creșterea activității PKR.

Efecte farmacodinamice

La voluntarii sănătoși, s-au observat scăderi ale 2,3-difosfogliceratului și creșteri ale concentrațiilor de ATP după administrarea mitapivatului la starea de echilibru. Modificările acestor markeri farmacodinamici nu sunt considerate semnificative pentru evaluarea activității la subiecții cu deficit de PK care trebuie să se bazeze numai pe parametrii clinici.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Pyrukynd a fost evaluată în 2 studii clinice multinaționale de fază 3 la pacienți cu deficit de PK: *ACTIVATE* și *ACTIVATE-T*.

Pacienți cu deficit de PK care nu au fost transfuzați în mod regulat (ACTIVATE)

Eficacitatea Pyrukynd a fost studiată într-un studiu clinic multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (*ACTIVATE*) la 80 de pacienți adulți cu deficit de PK care nu au fost transfuzați în mod regulat, definiți ca pacienți care nu au avut mai mult de 4 transfuzii în perioada de 52 de săptămâni dinaintea tratamentului și care nu au efectuat nicio transfuzie în perioada de 3 luni dinaintea tratamentului. Pacienții au fost incluși dacă aveau prezența documentată a cel puțin 2 alele mutante în gena PKLR, dintre care cel puțin 1 era o mutație missense, și o concentrație de Hb mai mică sau egală cu 100 g/l (10 g/dl; 6,2 mmol/l). Pacienții homozigoți pentru mutația R479H sau cu 2 mutații non-missense (fără prezența unei alte mutații missense) în gena PKLR au fost excluși deoarece acești pacienți nu au obținut răspuns Hb (modificare față de valoarea inițială a Hb $\geq 1,5$ g/dl sau $\geq 1,5$ g/dl sau $\geq 0,9$ mmol/l) la $> 50\%$ din evaluări în studiul de fază 2 cu doze variabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de media concentrațiilor Hb de selecție (< 85 față de ≥ 85 g/l; $< 8,5$ față de $\geq 8,5$ g/dl; $< 5,3$ față de $\geq 5,3$ mmol/l) și categoria de mutație a genei PKLR (missense/missense față de missense/non-missense). După o perioadă de titrare a dozei cu 2 pași succesivi pentru creșterea nivelului dozei până la 50 mg de două ori pe zi, pacienții au continuat să primească o doză fixă de Pyrukynd timp de 12 săptămâni.

Dintre cei 80 de pacienți cu deficit de PK, 40 de pacienți au fost randomizați la Pyrukynd. Treizeci și cinci din cei 40 de pacienți (87,5 %) cărora li s-a administrat Pyrukynd au primit o doză optimizată de 50 mg de două ori pe zi după perioada de titrare a dozei. Durata mediană a tratamentului cu Pyrukynd a fost de 24,1 săptămâni (interval între 23,6 și 27,4 săptămâni). Global, 30 de pacienți (75 %) au fost expuși la Pyrukynd timp de > 24 de săptămâni. În rândul celor 80 de pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 32,5 ani (interval între 18 și 78) și 40 % erau bărbați; rasa a fost raportată la 87,5 % dintre pacienți, inclusiv 75 % albi, 10 % asiatici, 1,3 % nativi din Hawaii/altă insulă a Pacificului și 1,3 % au fost alte rase.

Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu deficit de PK care nu au fost transfuzați în mod regulat (ACTIVATE)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Total N=80
Hemoglobină (g/l),² n	80
Mediană	85,08
(min., max.)	(64,0, 102,3)
Genotip PKLR, n (%)	
Missense/missense	55 (68,8)
Missense/non-missense	25 (31,3)
Reticulocite (fracție din 1), n	80
Mediană	0,4009
(min., max.)	(0,038, 0,827)
Bilirubină indirectă (μmol/l), n	76
Mediană	74,647
(min., max.)	(11,03, 294,7)
LDH (U/l), n	79
Mediană	223,5
(min., max.)	(101,0, 1190,5)
Haptoglobină (g/l), n	80
Mediană	0,030
(min., max.)	(0,03, 0,70)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Total N=80
Feritină (μg/l), n Mediană (min., max.)	77 479,420 (21,36, 5890,25)
Categoria scorului T femural prin DEXA, n (%)	
≤ -2,5	5 (6,3)
> -2,5 - < -1,0	36 (45,0)
≥ -1,0	38 (47,5)
Absent	1 (1,3)
Antecedente de splenectomie, n (%)	58 (72,5)
Antecedente de colecistectomie, n (%)	58 (72,5)
Terapie anterioară de chelare, n (%)	15 (18,8)

DEXA: absorpțimetrie cu raze X cu energie duală, LDH: lactat dehidrogenază.

¹ n este numărul de pacienți pentru care nu lipsesc date.

² Valoarea Hb inițială în g/dl: mediana 8,51 (interval: 6,4 până la 10,2). Valoarea Hb inițială în mmol/l: mediana 5,28 (interval: 4,0 până la 6,3).

Criteriul final principal de evaluare al răspunsului Hb a fost definit drept o creștere ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) a concentrației de Hb față de valoarea inițială susținută la 2 sau mai multe evaluări programate (Săptămânile 16, 20 și 24) în timpul perioadei cu doză fixă fără transfuzii. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu deficit de PK care nu au fost transfuzați în mod regulat (ACTIVATE)

	Pyrukynd ¹ N=40	Placebo ¹ N=40	Diferență ¹	
Criteriu final principal de evaluare	n (%)	n (%)	Diferența ajustată ² (Î 95 %)	Valoarea p
Răspunsul Hb	16 (40%)	0	39,3 (24,1, 54,6)	< 0,0001
Criterii finale de evaluare secundare ³	Media CMMP Î 95 %	Media CMMP Î 95 %	Diferența mediilor CMMP (Î 95 %)	Valoarea p
Hemoglobină (g/l) ⁴	16,73 (12,60, 20,86)	-1,48 (-5,63, 2,67)	18,21 (12,41, 24,01)	< 0,0001
Bilirubină indirectă (μmol/l)	-21,16 (-29,59, -12,72)	5,10 (-3,00, 13,21)	-26,26 (-37,82, -14,70)	< 0,0001
Reticulocite (fracție din 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
Haptoglobină (g/l)	0,169 (0,088, 0,251)	0,012 (-0,070, 0,094)	0,158 (0,043, 0,273)	0,0079

Î: interval de încredere, Hb: hemoglobină, LDH: lactat dehidrogenază, CMMP: media celor mai mici pătrate.

¹ Toate valorile p sunt bilaterale.

² Diferența ajustată pentru factorii de stratificare a randomizării.

³ Criteriile finale de evaluare secundare sunt modificarea medie față de valoarea inițială în Săptămânile 16, 20 și 24 pentru Hb, bilirubină indirectă, reticulocite, LDH și haptoglobină.

⁴ Diferența ajustată în g/dl este de 1,82 (Î 95 %: 1,24, 2,40). Diferența ajustată în mmol/l este de 1,13 (Î 95 %: 0,77, 1,49).

În timpul studiului, 2 pacienți (5,0 %) din brațul cu Pyrukynd și 7 pacienți (17,5 %) din brațul cu placebo au primit transfuzii.

Cincisprezece dintre cei 16 pacienți cu un răspuns Hb în cadrul *ACTIVATE* au continuat într-un studiu de extensie pe termen lung și au fost evaluați pentru menținerea răspunsului. Treisprezece au menținut creșteri ale concentrației de Hb față de valoarea inițială peste pragul de răspuns de ≥ 15 g/l ($\geq 1,5$ g/dl; $\geq 0,9$ mmol/l) la ultima evaluare disponibilă a Hb, fără a necesita transfuzii. Durata mediană a răspunsului pentru cei 16 pacienți cu răspuns Hb a fost de 6,9 luni (interval între 3,3 și peste 18,4 luni).

Pacienți cu deficit de PK care au fost transfuzați în mod regulat (ACTIVATE-T)

Eficacitatea Pyrukynd a fost studiată într-un studiu clinic multinațional, cu un singur braț (*ACTIVATE-T*) la 27 de pacienți adulți cu deficit de PK care au fost transfuzați în mod regulat. Pacienții care au fost transfuzați în mod regulat au fost definiți ca având cel puțin 6 episoade de transfuzii și antecedente de transfuzii care au avut loc, în medie, nu mai frecvent de o dată la 3 săptămâni în timpul perioadei de 52 de săptămâni dinaintea acordării consimțământului informat. Nu au existat limitări ale cantității de unități de eritrocite administrate în perioada de 52 de săptămâni dinaintea acordării consimțământului informat. Pacienții au fost incluși dacă aveau prezența documentată a cel puțin 2 alele mutante în gena PKLR, dintre care cel puțin 1 era o mutație missense. Pacienții homozigoți pentru mutația R479H sau cu 2 mutații non-missense (fără prezența unei alte mutații missense) în gena PKLR au fost excluși deoarece acești pacienți nu au obținut răspuns Hb (modificare față de valoarea inițială a Hb $\geq 1,5$ g/dl sau $\geq 1,5$ g/dl sau $\geq 0,9$ mmol/l) la $> 50\%$ din evaluări) în studiul de fază 2 cu doze variabile. După o perioadă de titrare a dozei cu 2 pași succesivi pentru creșterea nivelului dozei până la 50 mg de două ori pe zi, pacienții au continuat să primească o doză fixă de Pyrukynd timp de 24 de săptămâni.

În rândul celor 27 de pacienți tratați, durata mediană a tratamentului cu Pyrukynd a fost de 40,3 de săptămâni (interval între 16,3 și 46,3 de săptămâni). Global, 20 de pacienți (74,1 %) au fost expuși la Pyrukynd timp de > 40 de săptămâni. Douăzeci și cinci din cei 27 de pacienți (92,6 %) cărora li s-a administrat Pyrukynd au primit o doză optimizată de 50 mg de două ori pe zi după perioada de titrare a dozei. Vârsta mediană a fost de 36 ani (interval între 18 și 68 de ani) și 25,9 % erau bărbați; rasa a fost raportată la 85,2 % dintre pacienți, inclusiv 74,1 % albi și 11,1% asiatici. Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu deficit de PK care au fost transfuzați în mod regulat (ACTIVATE-T)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Pyrukynd N=27
Hemoglobină (g/l)², n	27
Mediană	91,0
(min., max.)	(74, 109)
Genotip PKLR, n (%)	
Missense/missense	20 (74,1)
Missense/non-missense	7 (25,9)
Feritină (μg/l), n	18
Mediană	748,445
(min., max.)	(163,42, 5357,04)
Povara transfuziei	
Număr de episoade de transfuzie standardizate la 24 de săptămâni, n	27
Mediană	4,15
(min., max.)	(2,8, 7,8)
Numărul de unități de eritrocite transfuzate standardizat la 24 de săptămâni, n	27
Mediană	6,92
(min., max.)	(2,8, 20,3)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Pyrukynd N=27
Categoria scorului T femural prin DEXA, n (%)	
≤ -2,5	1 (3,7)
> -2,5 - < -1,0	15 (55,6)
≥ -1,0	10 (37,0)
Absent	1 (3,7)
Antecedente de splenectomie, n (%)	21 (77,8)
Antecedente de colecistectomie, n (%)	23 (85,2)
Terapie anterioară de chelare, n (%)	24 (88,9)

DEXA: absorpțiometrie cu raze X cu energie duală, RBC: eritrocite.

¹ n este numărul de pacienți pentru care nu lipsesc date.

² Valoarea Hb inițială în g/dl: mediana 9,10 (interval: de la 7,4 la 10,9). Valoarea Hb inițială în mmol/l: mediana 5,64 (interval: de la 4,6 la 6,8).

Criteriul final principal de evaluare al răspunsului de reducere a transfuziei a fost definit ca o reducere ≥ 33% a numărului de unități de eritrocite transfuzate în timpul perioadei cu doză fixă, comparativ cu povara transfuziei standardizată la 24 de săptămâni din antecedente.

Rezultatele de eficacitate pentru pacienții cu deficit de PK care au fost transfuzați în mod regulat sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu deficit de PK care au fost transfuzați în mod regulat (ACTIVATE-T)

Criteriu final de evaluare	Pyrukynd N=27
Pacienți cu răspuns de reducere a transfuziei, n (%)	10 (37,0)
ÎI 95%	(19,4, 57,6)
Reducere procentuală a unităților de eritrocite față de valoarea inițială¹	
între ≥33 și < 50%, n (%)	1 (3,7)
≥ 50%, n (%) ²	10 (37,0)
Pacienți fără transfuzii, n (%)	6 (22,2)
ÎI 95 %	(8,6, 42,3)

ÎI: interval de încredere; RBC: eritrocite.

¹ Calculat ca numărul total de unități de eritrocite transfuzate în cele 52 de săptămâni dinainte de acordarea consimțământului informat standardizat la 24 de săptămâni.

² Un pacient cu o reducere ≥ 50% a unităților de eritrocite față de valoarea inițială a fost nerespondent la analiza criteriului final principal de evaluare (răspunsul de reducere a transfuziei), deoarece a primit < 12 săptămâni de tratament în perioada cu doză fixă.

Toți cei 6 subiecți (22,2 %) fără transfuzii în cadrul *ACTIVATE-T* au continuat să nu primească transfuzii într-un studiu de extensie pe termen lung. Durata mediană a răspunsului pentru cei 6 pacienți a fost de 17,0 luni (interval între peste 11,5 și peste 21,8 luni).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pyrukynd la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul deficienței de PK (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Pyrukynd nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica mitapivatului a fost caracterizată la adulți sănătoși și la pacienții cu deficit de PK. Mitapivatul este ușor absorbit, distribuit extensiv și prezintă un clearance scăzut după administrare orală.

Autoinducerea clearance-ului mitapivatului a fost evidentă la administrarea repetată.

Farmacocinetica mitapivatului a arătat o variabilitate scăzută până la moderată la subiecții adulți sănătoși.

Absorbție

Mitapivatul a fost absorbit cu ușurință după doze unice și multiple, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu deficit de PK. Valorile mediane ale T_{max} la starea de echilibru au fost de la 0,5 până la 1 oră după doză în intervalul de doze studiat (5 mg până la 700 mg de două ori pe zi).

Biodisponibilitatea absolută după doza unică a fost de aproximativ 73 %.

Mitapivatul prezintă o solubilitate dependentă de pH. Se observă o solubilitate ridicată până la pH 5,5, cu o solubilitate în scădere la pH mai mare, ceea ce poate scădea absorbția mitapivatului.

Efectul alimentelor

După administrarea unei singure doze la subiecți sănătoși și a unei mese bogate în grăsimi (aproximativ 900 până la 1000 calorii totale, cu 500 la 600 calorii din grăsimi, 250 calorii din carbohidrați și 150 calorii din proteine) nu a existat nicio modificare a ASC_{inf} în timp ce valoarea C_{max} a mitapivatului a scăzut cu 42 %. Administrarea mitapivatului împreună cu o masă bogată în grăsimi nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii mitapivatului.

Distribuție

Mitapivatul se leagă puternic de proteine (97,7 %) în plasmă, cu o distribuție scăzută a eritrocitelor. Volumul de distribuție (V_z) mediu a fost de 135 l.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au arătat că mitapivatul este metabolizat în principal de CYP3A4. După o doză orală unică de 120 mg de mitapivat marcat radioactiv la subiecții sănătoși, mitapivatul nemodificat a fost componenta principală circulantă.

Studii in vitro privind interacțiunile medicamentoase

Căi metabolice

Mitapivatul induce CYP3A4 și poate induce, de asemenea, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și UGT1A1. Mitapivatul poate inhiba CYP3A4.

Sisteme transportoare de medicamente

Mitapivat este un substrat pentru gp-P și poate induce și inhiba gp-P.

Eliminare

Mitapivatul are un $t_{1/2}$ mediu cuprins între 16,2 și 79,3 ore după administrarea unei doze orale unice (5 până la 2500 mg) în condiții de repaus alimentar la subiecți sănătoși. Valoarea CL/F mediană derivată din farmacocinetica populațională la starea de echilibru a fost de 11,5, 12,7 și 14,4 l/h pentru schemele cu 5 mg de două ori pe zi, 20 mg de două ori pe zi și, respectiv, 50 mg de două ori pe zi.

După o singură administrare orală de mitapivat marcat radioactiv la subiecți sănătoși, recuperarea totală a dozei radioactive administrate a fost de 89,1 %, cu 49,6 % în urină (2,6 % nemodificat) și 39,6 % în fecale (mai puțin de 1 % nemodificat).

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile ASC și $C_{\max}$ ale mitapivat au crescut proporțional cu doza în intervalul de doză relevant din punct de vedere clinic de 5 până la 50 mg de două ori pe zi la subiecții sănătoși și la pacienții cu deficit de PK.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii mitapivatului în funcție de vârstă, sex, rasă sau greutate corporală.

Vârșnici

Au existat 5 pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste cărora li s-a administrat mitapivat în studiile clinice *ACTIVATE* și *ACTIVATE-T*. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica la acești pacienți în comparație cu pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica mitapivatului a fost studiată la subiecți adulți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh). După administrarea unei singure doze de 50 mg de mitapivat, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au demonstrat o expunere mai mare cu 36% (ASC_{∞}) la mitapivat, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Această diferență de expunere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. Valorile $C_{\max}$ ale mediei geometrice au fost asemănătoare între grupuri. Nu au existat modificări majore privind legarea de proteinele plasmatice sau timpul de înjumătățire prin eliminare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu subiecții de control sănătoși. Mitapivatul nu a fost studiat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh).

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii mitapivatului au fost evaluate ca parte a analizelor farmacocinetice populaționale. Au fost 24 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] ≥ 60 până la < 90 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și 4 cu insuficiență renală moderată (RFG_e ≥ 30 până la < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). ASC la starea de echilibru a fost similară între pacienții cu funcție renală normală și cei cu insuficiență renală ușoară. Media geometrică pentru ASC la starea de echilibru de la numărul mic de pacienți cu insuficiență renală moderată a fost mai mare decât cea pentru pacienții cu funcție renală normală, dar în intervalul ASC la starea de echilibru observat la pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica mitapivatului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mitapivatul nu a fost cancerigen la șoarecii transgenici rasH2 atunci când a fost administrat de două ori pe zi timp de minimum 26 de săptămâni până la cea mai mare doză zilnică totală de 500 mg/kg și zi la șoarecii masculi (diferență de 6,4 ori în expunerea umană) și 250 mg/kg și zi la șoareci femele (diferență de 2,6 ori în expunerea la om).

În studiul de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șobolan, au fost observate leziuni proliferative și neoplazice la nivelul ficatului, tiroidei, ovarelor și pancreasului. Descoperirile la nivelul ficatului și tiroidei au fost atribuite inducției enzimei CYP și au fost considerate specifice rozătoarelor. În ovare, s-a observat o incidență crescută și/sau severitate a hiperplaziei granuloasei și/sau a celulelor luteale/granuloase la valori ASC_{0-12h} ale mitapivatului > 100 de ori peste intervalul

observat la om la doza maximă recomandată la om (DMRO) de 50 mg de două ori pe zi. Hiperplazia acinară benignă și adenomul în pancreasul exocrin au fost observate cu o incidență și/sau severitate crescute la masculii din toate grupele de doze (30, 100 și 300 mg/kg și zi): nu a fost stabilit un nivel fără efect. Incidența rezultatelor pancreatice a fost doar în afara intervalului observat istoric în tulpina de testare la 300 mg/kg și zi (de 47 de ori mai mare decât valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO). Relevanța constatărilor pancreatice pentru om este necunoscută.

Mitapivatul nu a fost mutagen într-un test *in vitro* de mutație bacteriană inversă (Ames). Mitapivatul nu a fost clastogen într-un test *in vitro* asupra micronucleului limfocitelor umane și nici într-un test *in vivo* de micronucleul al măduvei osoase la șobolan.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală, evenimentele adverse fetale au fost observate la valori ASC₀₋₁₂ de 63 de ori (șobolani) și de 3,1 ori (iepure) peste valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO.

Într-un studiu de toxicitate embrio-fetală la șobolan, administrarea orală de mitapivat a fost asociată cu evenimente adverse fetale, inclusiv o scădere a numărului mediu și a proporției de fetuși viabili, greutăți fetale medii mai scăzute și malformații externe ale țesuturilor moi și scheletului legate de articolul testat. Nivelul fără efecte adverse observate (NOEL) matern și fetal a apărut la o doză de 50 mg/kg și zi (de 13 ori mai mare decât ASC_{0-12h} la om la DMRO).

Într-un studiu de toxicitate embrio-fetală la iepure, administrarea orală de mitapivat a dus la o greutate corporală fetală medie mai mică. Nu au fost observate efecte asupra morfologiei fetale. NOEL matern și fetal a apărut la o doză de 60 mg/kg și zi (de 1,5 ori mai mare decât ASC_{0-12h} la om la DMRO).

La șobolani, mitapivatul a demonstrat că induce mortalitate perinatală în legătură cu distocia indusă de medicamente/nașterea prelungită atât în studiile de dezvoltare pre- și post-natală, cât și în studiile de toxicitate juvenilă la doze ≥ 50 mg/kg și zi (de ≥ 20 de ori mai mari decât ASC_{0-12h} la om la DMRO).

Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie, administrarea orală de mitapivat de două ori pe zi în doze de până la 300 mg/kg și zi la șobolani masculi și 200 mg/kg și zi la femelele de șobolan înainte și în timpul împerecherii și continuând la femele până la organogeneză, nu a dus la evenimente adverse asupra fertilității la animalele masculi sau femele. Au fost observate constatări reversibile legate de organele de reproducere ale masculilor și femelelor, care au fost considerate ca fiind legate de inhibarea aromatazei. La masculi, constatările microscopice reversibile (degenerarea tubulilor seminiferi, retenția spermatidelor, corpuri reziduale atipice în testicule și incidența crescută a resturilor celulare în epididimide), corelate cu constatări anormale la evaluarea spermatozoizilor (scăderea motilității și densității spermatozoizilor, număr crescut de spermatozoizi anormali), au fost observate la valori ASC_{0-12h} ≥ 23 de ori peste expunerea la om la DMRO. La femele, s-a observat o scădere a numărului de stadii estrale înainte de coabitare la valori ale ASC_{0-12h} de 49 de ori peste expunerea la om la DMRO, iar această modificare s-a rezolvat la încetarea administrării dozelor.

În studiile de toxicitate cu doze repetate la șobolanii masculi și femele, s-au observat modificări ale organelor de reproducere care au fost atribuite inhibării aromatazei. La masculi, greutăți mai mici ale glandelor sexuale accesorii și greutăți mai mari ale testiculelor, precum și constatări microscopice în testicul și glandele sexuale accesorii au fost observate la valori ASC_{0-12h} de $\geq 4,7$ ori expunerea la om la DMRO. La femele, greutatea ovariană mai mare și greutatea mai mică a uterului și constatările microscopice în ovar și vagin au avut loc la valori ASC_{0-12h} de 3,0 ori expunerea la om. Toate constatările au fost reversibile.

Într-un studiu de toxicologie juvenilă inițiat la șobolani în vârstă de 7 zile și tratați până la maturitatea sexuală, majoritatea constatărilor legate de tratament au fost considerate ca fiind legate de inhibarea aromatazei. La masculi, s-au observat constatări microscopice în testicul începând cu nivelul scăzut al dozei de 30 mg/kg și zi (de 1,5 ori mai mare decât ASC_{0-12h} la om la DMRO) și maturitate sexuală întârziată, constatări anormale la evaluarea spermei, iar modificări de împerechere și fertilitate au fost observate la ≥ 150 mg/kg și zi (de ≥ 22 de ori valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO). La femele, s-au observat modificări ale ciclului estral la nivelul ridicat de doză de 200 mg/kg și zi (de 60 de ori

valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO). Toate modificările reproductive evaluabile au fost reversibile sau parțial reversibile. Scăderea și creșterea greutateilor corporale legate de tratament au fost observate la masculi și, respectiv, la femele, la ≥ 20 de ori valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO și nu au fost reversibile la femele. Modificările osoase, inclusiv densitatea și masa osoasă mai scăzute, au fost observate la de $\geq 1,5$ și ≥ 20 de ori expunerea la om la masculi și, respectiv, la femele. Aceste modificări au fost complet reversibile la femele; la masculi, acestea au fost complet reversibile la de 1,5 ori expunerea la om și parțial reversibile la niveluri mai mari de expunere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Manitol (E421)
Stearilfumarat de sodiu

Film

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Lactoză monohidrat
Triacetină
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Cerneală de tipărire

Șelac (E904)
Oxid negru de fier (E172)
Hidroxid de amoniu (E 527)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele de mitapivat sunt furnizate în blistere din PVC/PCTFE/Al, în cutii de carton.

Ambalaje pentru titrarea dozelor și întreținere:

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate

Cutie care conține 56 de comprimate filmate în 4 pliante cu blistere, fiecare conținând 14 comprimate filmate.

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate

Cutie care conține 56 de comprimate filmate în 4 pliante cu blistere, fiecare conținând 14 comprimate filmate.

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate

Cutie care conține 56 de comprimate filmate în 4 pliante cu blistere, fiecare conținând 14 comprimate filmate.

Ambalaje pentru reducerea treptată a dozei:

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate

Cutie care conține 7 comprimate filmate într-un pliant cu blister.

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate + Pyrukynd 5 mg comprimate filmate

Fiecare cutie cu 14 comprimate filmate conține:

7 comprimate filmate de Pyrukynd 20 mg

7 comprimate filmate de Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate + Pyrukynd 20 mg comprimate filmate

Fiecare cutie cu 14 comprimate filmate conține:

7 comprimate filmate de Pyrukynd 50 mg

7 comprimate filmate de Pyrukynd 20 mg

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 100 mg (sub formă de sulfat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,99 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albastră, de formă alungită, cu dimensiuni de aproximativ 16 mm x 6,8 mm, având textul „M100” imprimat cu cerneală albastră pe ambele părți.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pyrukynd este indicat la adulți pentru tratamentul anemiei asociate cu alfa-talasemie sau beta-talasemie, dependentă de transfuzie și non-dependentă de transfuzie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi.

Tratamentul cu Pyrukynd este indicat ca tratament de lungă durată. Tratamentul cu Pyrukynd trebuie întrerupt dacă un pacient nu prezintă o ameliorare a anemiei hemolitice la doza maximă recomandată, pe baza tuturor rezultatelor de laborator și a stării clinice a pacientului, cu excepția cazului în care există o altă explicație pentru eșecul răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente).

Modificarea, întreruperea sau oprirea dozei

Dacă un pacient trebuie să întrerupă sau să oprească administrarea de Pyrukynd din orice motiv, poate fi luată în considerare reducerea dozei la 100 mg o dată pe zi înainte de întrerupere sau oprire.

Dacă se observă o concentrație a Hb peste limita superioară a normalului (LSN), se poate lua în considerare reducerea dozei la 100 mg o dată pe zi până când valoarea Hb a pacientului scade la LSN sau mai puțin.

Pentru îndrumări privind întreruperea sau oprirea administrării de Pyrukynd din cauza „hipertransaminazemiei”, vezi pct. 4.4.

Doză omisă

În cazul în care o doză de Pyrukynd este omisă timp de 4 ore sau mai puțin, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă o doză este omisă timp de mai mult de 4 ore, nu trebuie administrată o doză de înlocuire, iar pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată. Ulterior, pacientul trebuie să revină la programul normal de administrare a dozelor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date limitate disponibile la pacienții vârstnici. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica mitapivatului a fost studiată la subiecți adulți cu insuficiență hepatică moderată. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Mitapivatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Există date limitate disponibile la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se pot face recomandări privind doza.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pyrukynd la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Au fost efectuate studii non-clinice la animale tinere (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pyrukynd poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite, mestecate sau dizolvate deoarece nu există date disponibile în prezent care să susțină alte metode de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertransaminazemie

La pacienții cu talasemie tratați cu mitapivat au fost observate leziuni hepatice în primele 6 luni de expunere (vezi pct. 4.8). Testele hepatice trebuie obținute înainte de inițierea tratamentului cu Pyrukynd și lunar după aceea în primele 6 luni și după cum este indicat din punct de vedere clinic. Pyrukynd trebuie întrerupt dacă se observă creșteri semnificative clinic ale valorilor testelor hepatice sau dacă alanin aminotransferaza este > 5 ori LSN. Pyrukynd trebuie întrerupt dacă se suspectează o leziune hepatică din cauza mitapivat.

Interacțiuni medicamentoase

Contraceptive hormonale

Mitapivatul poate reduce expunerea sistemică la contraceptivele hormonale care sunt substraturi sensibile ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4) (de exemplu, etinilestradiol) (vezi pct. 4.5). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la utilizarea unor metode contraceptive suplimentare sau alternative (vezi pct. 4.6).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de medicamente specifice cu mitapivat poate duce la un risc crescut de reacții adverse sau modificări ale eficacității mitapivatului sau modificări ale eficacității medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Interacțiunile medicamentoase potențiale trebuie luate în considerare ori de câte ori se începe sau se încetează tratamentul cu mitapivat sau alte medicamente administrate concomitent cu mitapivat.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Limitarea datelor clinice

Studiile clinice nu au inclus pacienți cu boală cardiacă sau pulmonară activă și/sau necontrolată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mitapivatul este metabolizat în principal de CYP3A4 și este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P). Mitapivatul induce CYP3A4 și poate induce, de asemenea, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și uridin-difosfat glucuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1). Mitapivatul poate inhiba CYP3A4. Mitapivatul poate induce și inhiba gp-P (vezi pct. 5.2).

Efectele altor medicamente asupra mitapivatului

Inhibitori ai CYP3A4

Efectul itraconazolului (un inhibitor puternic al CYP3A4) asupra farmacocineticii unei doze unice de mitapivat a fost evaluat într-un studiu de fază I. Itraconazolul a crescut valorile ASC_{0-t} , ASC_{∞} și C_{max} ale mitapivatului de 4,7 ori, de 4,9 ori și, respectiv, de 1,7 ori. Expunerile plasmatice crescute la mitapivat pot crește riscul de reacții adverse. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4 cu mitapivat (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 este inevitabilă, doza de mitapivat trebuie să fie de 100 mg o dată pe zi, iar pacienții trebuie

monitorizați pentru un risc crescut de reacții adverse. Atunci când sunt utilizați cu un inhibitor moderat al CYP3A, pacienții nu trebuie să depășească o doză de 100 mg o dată pe zi.

Inductori ai CYP3A4

Efectul rifampicinei (un inductor puternic al CYP3A4) asupra farmacocineticii unei doze unice de mitapivat a fost evaluat într-un studiu de fază I. Rifampicina a scăzut valorile ASC_{0-t} , ASC_{∞} și C_{max} ale mitapivatului cu 91 %, 91 % și, respectiv, 77 %. Expunerile plasmatice scăzute la mitapivat pot scădea eficacitatea mitapivatului. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 cu mitapivat (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă a unui inductor CYP3A4 este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru reducerea eficacității mitapivatului. Pacienții nu trebuie să depășească doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi.

Agenți de reducere a acidului gastric

Utilizarea concomitentă a mitapivatului cu medicamente care cresc pH-ul gastric nu a fost evaluată într-un studiu clinic de interacțiune medicament-medicament; cu toate acestea, nu au existat modificări semnificative clinic ale ASC și C_{max} la starea de echilibru cu administrarea concomitentă de inhibitori ai pompei de protoni la pacienții cu talasemie pe baza analizei FC populaționale.

Efectele mitapivatului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A4

Efectul mitapivatului (100 mg de două ori pe zi) asupra farmacocineticii unei singure doze de midazolam (un substrat sensibil al CYP3A4) a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază I. La starea de echilibru, mitapivat a scăzut ASC (ASC_{0-t} , ASC_{∞}) și C_{max} ale midazolamului cu 53 % și, respectiv, 37 %. În timpul tratamentului cu mitapivat, trebuie luate în considerare terapii alternative cu medicamente care nu sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă de mitapivat cu substraturi sensibile ale CYP3A4 este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special în cazul utilizării acelor substraturi cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil, carbamazepină, ciclosporină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus).

Contraceptive hormonale

Mitapivatul poate modifica expunerea sistemică la contraceptivele hormonale care sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 (de exemplu, etinilestradiol) (vezi pct. 4.4) și poate afecta eficacitatea acestora (vezi pct. 4.6).

Substraturi ale UGT1A1, CYP2B6 și CYP2C

Pe baza datelor *in vitro*, mitapivatul poate induce UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 (vezi pct. 5.2) și poate reduce expunerea sistemică la substraturile acestor enzime (de exemplu, irinotecan [UGT1A1]; bupropion [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinidă [CYP2C8]; warfarină [CYP2C9]). Utilizarea concomitentă a mitapivatului cu substraturi ale acestor enzime nu a fost evaluată într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. În timpul tratamentului cu mitapivat, trebuie luate în considerare terapii alternative care nu sunt substraturi ale UGT1A1 sau substraturi sensibile ale CYP2B6 sau CYP2C (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați pentru pierderea efectului terapeutic al substraturilor acestor enzime, în special pentru acelea cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, irinotecan [UGT1A1]; ciclofosamidă [CYP2B6]; acid valproic [CYP2C19]; paclitaxel [CYP2C8]; warfarină, fenitoină [CYP2C9]).

Substraturi ale gp-P

Pe baza datelor *in vitro*, mitapivat poate induce și inhiba gp-P (vezi pct. 5.2) și poate modifica expunerea sistemică a substraturilor acestui transportor (de exemplu, dabigatran etexilat). Utilizarea concomitentă a mitapivatului cu substraturi ale gp-P nu a fost evaluată într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. În timpul tratamentului cu mitapivat, trebuie luate în considerare terapii alternative care nu sunt substraturi ale gp-P (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă de mitapivat cu substraturi ale gp-P este inevitabilă, pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special în cazul utilizării acelor substraturi cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, colchicină, digoxină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu Pyrukynd.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Pyrukynd și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză. Mitapivatul poate reduce expunerea sistemică la contraceptivele hormonale care sunt substraturi sensibile ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5). Trebuie luate în considerare metode contraceptive suplimentare sau alternative.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mitapivatului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pyrukynd nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mitapivatul și/sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu Pyrukynd având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La om nu există date cu privire la efectul mitapivatului asupra fertilității. Studiile la animale au arătat efecte reversibile asupra organelor de reproducere la masculi și femele (vezi pct. 5.3). În timpul administrării mitapivat, poate exista un impact asupra capacității de a concepe la bărbat și la femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pyrukynd are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă insomnie în timpul tratamentului cu Pyrukynd (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Pyrukynd se bazează pe experiența din două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo: unul la pacienți adulți cu alfa- sau beta-talasemie (*ENERGIZE*) nedependentă de transfuzie și unul la pacienți adulți cu alfa- sau beta-talasemie dependentă de transfuzie (*ENERGIZE-T*). În ambele studii, 301 subiecți au utilizat Pyrukynd în perioada de regim dublu-orb și 292 subiecți au avut > 12 luni de expunere la Pyrukynd, cu expunere continuă în timpul perioadei de extensie în regim deschis. Profilul de siguranță pentru Pyrukynd a fost caracterizat luând în considerare datele atât din perioadele de extensie în regim dublu-orb, cât și din cele din regim deschis.

Cele mai frecvente reacții adverse din ambele studii au fost cefaleea (24,9 %) și insomnia (24,3 %) și cele mai frecvente anomalii de laborator observate au fost scăderea estronei (bărbați) (57,8 %),

creșterea nivelului de testosteron liber (bărbați) (57,4 %), creșterea nivelului de testosteron în sânge (bărbați) (40,2 %) și scăderea nivelului de estradiol (bărbați) (15,6 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu Pyrukynd, așa cum au fost identificate în studiile clinice la pacienții cu talasemie, sunt prezentate mai jos sub formă de tabel.

Reacțiile adverse sunt prezentate prin clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihiatrice	Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Amețeală	
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări hepatobiliare			Hipertransaminazemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit Erupție cutanată	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Proteinurie
Investigații	Valoare scăzută a estronei (bărbați) Valoare crescută a testosteronului liber (bărbați) Valoare crescută a testosteronului în sânge (bărbați) Valoare scăzută a estradiolului (bărbați)		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipertransaminazemie

În studiul *ENERGIZE* și *ENERGIZE-T*, 2 din 301 pacienți (0,66 %) tratați cu Pyrukynd au prezentat evenimente adverse sugestive pentru leziuni hepatocelulare în timpul perioadei în regim dublu-orb. Trei pacienți suplimentari au prezentat evenimente adverse sugestive pentru leziuni hepatocelulare în timpul perioadelor de extensie în regim deschis după trecerea de la placebo la Pyrukynd. Pentru 2 dintre cei 5 pacienți, evenimentele au fost grave (necesitând spitalizare), iar pentru restul de 3, evenimentele au fost non-grave. Aceste evenimente au fost caracterizate printr-un timp până la debut în primele 6 luni de tratament cu creșteri maxime ale alanin aminotransferazei $> 5 \times \text{LSN}$. Toți pacienții

au întrerupt tratamentul cu Pyrukynd și aceste evenimente s-au ameliorat la întreruperea tratamentului. Niciunul dintre evenimente nu a dus la insuficiență hepatică, transplant hepatic sau deces.

Modificări ale valorilor hormonilor sexuali

Mitapivatul este un inhibitor slab al aromatazei *in vitro*. În studiul *ENERGIZE*, 15 din 46 (32,6 %) de bărbați au prezentat creșteri ale testosteronului peste nivelurile normale și 18 din 46 (39,1 %) și 2 din 46 (4,3 %) de bărbați au prezentat scăderi ale estronei și respectiv ale estradiolului sub limita inferioară a normalului. În studiul *ENERGIZE-T*, 25 din 79 de bărbați (31,6 %) au prezentat creșteri ale testosteronului peste nivelurile normale și 46 din 79 (58,2 %) și 15 din 79 (19,0 %) de bărbați au prezentat scăderi ale estronei și estradiolului sub limita inferioară a normalului. Aceste modificări ale nivelurilor hormonale au fost menținute în timpul tratamentului cu Pyrukynd. La pacienții care au întrerupt tratamentul cu Pyrukynd, modificările hormonale au fost reversibile. Analiza hormonilor sexuali la pacienți a fost limitată din cauza variațiilor fiziologice ale valorilor hormonale preconizate pe parcursul ciclului menstrual normal și a diferitelor tipuri de contraceptive hormonale utilizate de pacienți.

Insomnie

În studiul *ENERGIZE*, insomnia a fost raportată la 35 din 129 (27,1 %) pacienți cărora li s-a administrat Pyrukynd și la 5 din 63 (7,9 %) pacienți cărora li s-a administrat placebo. În studiul *ENERGIZE-T*, insomnia a fost raportată la 38 din 172 (22,1 %) pacienți cărora li s-a administrat Pyrukynd și la 8 din 85 (9,4 %) pacienți cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind supradozajul cu mitapivat.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie tratați simptomatic și trebuie să li se acorde măsuri de susținere adecvate, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente hematologice, codul ATC: B06AX04

Mecanism de acțiune

Mitapivatul este un activator al piruvat kinazei și acționează prin legarea directă de tetramerul piruvat kinazei.

În talasemie, dezechilibrele din producția lanțului de globină din timpul eritropoezei duc la creșterea stresului oxidativ, ceea ce duce la eritropoeză și hemoliză inefficiente. Mitapivat îmbunătățește homeostaza energetică, longevitatea eritrocitelor, eritropoeza inefficientă și hemoliza prin creșterea activității piruvat kinazei.

Efecte farmacodinamice

La voluntarii sănătoși și pacienții cu talasemie, s-au observat scăderi ale concentrației de 2,3-difosfoglicerat și creșteri ale concentrațiilor ATP după administrarea dozei de mitapivat la starea de echilibru.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Pyrukynd a fost evaluată în 2 studii clinice multinaționale de fază 3 la pacienți cu alfa- și beta-talasemie: *ENERGIZE* și *ENERGIZE-T*.

Pacienți cu talasemie nedependentă de transfuzie (ENERGIZE)

Eficacitatea Pyrukynd a fost evaluată într-un studiu clinic multinațional, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (*ENERGIZE*) la 194 de pacienți adulți cu alfa- sau beta-talasemie nedependentă de transfuzie, definită ca având nu mai mult de 5 unități de eritrocite cu transfuzie în perioada de 24 de săptămâni anterioară randomizării și fără transfuzii de eritrocite în intervalul de 8 săptămâni anterior consimțământului informat și în timpul perioadei de selecție. Pacienții au fost incluși dacă au avut un diagnostic documentat de talasemie (beta-talasemie cu sau fără mutații ale genei alfa-globinei, HbE/beta-talasemie sau alfa-talasemie/boală HbH) și o concentrație inițială a Hb ≤ 100 g/l (≤ 10 g/dl; $\leq 6,2$ mmol/l). Pacienții au fost excluși dacă aveau boală cardiacă sau pulmonară activă și/sau necontrolată. Randomizarea a fost stratificată în funcție de concentrațiile Hb la intrarea în studiu (≤ 90 g/l față de 91-100 g/l; ≤ 9 g/dl față de 9,1-10 g/dl; $\leq 5,6$ mmol/l față de $> 5,6$ -6,2 mmol/l) și genotipul talasemiei (alfa-talasemie/boala HbH față de beta-talasemie).

Dintre cei 194 de pacienți cu alfa- sau beta-talasemie nedependentă de transfuzie, 130 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra 100 mg de Pyrukynd de două ori pe zi în perioada în regim dublu-orb cu durată de 24 de săptămâni. Durata mediană a tratamentului cu Pyrukynd a fost de 24,1 săptămâni (interval între 1,1 și 28,1 săptămâni). În total, 97 (75 %) de pacienți au fost expuși la Pyrukynd timp de > 24 de săptămâni. Dintre cei 194 de pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 41,0 ani (interval între 18 și 69 ani) și 36,6 % au fost bărbați; rasa a fost raportată la 99 % dintre pacienți: 56,2 % caucazieni, 39,2 % asiatici, 1,0 % negri sau afro-americani, 0,5 % multirasiali și 2,1 % necunoscuți.

Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu talasemie care nu depinde de transfuzie (*ENERGIZE*)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Total N=194
Hemoglobină (g/l)², n	130	64	194
Mediană	83,88	84,17	84,00
(min, max)	(53,0, 104,0)	(58,5, 107,0)	(53,0, 107,0)
Genotip talasemie, n (%)			
alfa-talasemie/boala HbH	42 (32,3)	20 (31,3)	62 (32,0)
beta-talasemie	88 (67,7)	44 (68,8)	132 (68,0)
Povara transfuziilor (unități RBC)³, n (%)			
0	114 (87,7)	54 (84,4)	168 (86,6)
1-2	10 (7,7)	7 (10,9)	17 (8,8)
3-5	6 (4,6)	3 (4,7)	9 (4,6)
Reticulocite (fracție de 1), n	122	58	180
Mediană	0,05	0,04	0,05
(min, max)	(0,003, 0,298)	(0,000, 0,219)	(0,000, 0,298)
Bilirubină indirectă (μmol/l), n	130	62	192
Mediană	23,38	22,63	23,00
(min, max)	(2,2, 155,8)	(2,7, 81,6)	(2,2, 155,8)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Total N=194
LDH (U/l), n Mediană (min, max)	130 263,50 (107,5, 1 207,5)	64 267,25 (110,0, 1 009,0)	194 265,00 (107,5, 1 207,5)
Concentrație de fier hepatic (mg/g), n Mediană (min, max)	98 3,93 (0,75, 27,19)	52 2,76 (0,75, 18,53)	150 3,64 (0,75, 27,19)
Antecedente de splenectomie, n (%)	47 (36,2)	25 (39,1)	72 (37,1)
Antecedente de colecistectomie, n (%)	45 (34,6)	16 (25,0)	61 (31,4)
Antecedente de chelare a fierului, n (%)	46 (35,4)	22 (34,4)	68 (35,1)

Hb: hemoglobină, LDH: lactat dehidrogenază, RBC: globule roșii/eritrocite din sânge

¹ n este numărul de pacienți pentru care nu lipsesc date.

² Valoarea Hb inițială în g/dl: mediana 8,40 (interval: 5,3 până la 10,7). Valoarea Hb în mmol/l: mediana 5,21 (interval: 3,3 până la 6,6).

³ Numărul total de unități RBC cu care s-a efectuat transfuzie în perioada de 24 de săptămâni înainte de randomizare.

Dintre cei 62 de pacienți randomizați cu alfa-talasemie nedependentă de transfuzii, vârsta mediană a fost de 39,0 ani (interval 18 până la 67) și 17,7 % au fost bărbați; rasa a fost raportată la 98,4 % dintre pacienți: 59,7 % asiatici, 35,5 % caucazieni și 3,2 % necunoscută. În perioada de 24 de săptămâni înainte de randomizare, 95,2 % dintre pacienți nu au efectuat transfuzii de eritrocite, 3,2 % au efectuat transfuzii cu 1-2 unități de eritrocite și 1,6 % au efectuat transfuzii cu 3-5 unități de eritrocite. La momentul inițial, Hb mediană a fost de 87,00 g/l (interval 53,0 până la 103,0) sau 8,70 g/dl (interval 5,3 până la 10,3) sau 5,39 mmol/l (interval 3,3 până la 6,4), reticulocitele mediane (fracția de 1) a fost de 0,04 (interval 0,010 până la 0,221), valoarea mediană a bilirubinei indirecte a fost de 17,74 μmol/l (interval 2,7 până la 155,8), valoarea mediană a LDH a fost de 242,75 U/l (interval 110,0 până la 886,0), și concentrația mediană hepatică de fier a fost de 2,57 mg/g (interval 0,75 până la 14,14). Au existat 16,1 % dintre pacienți cu antecedente de splenectomie, 22,6 % cu antecedente de colecistectomie și 19,4 % cu antecedente de chelare a fierului.

Criteriul final de evaluare primar reprezentat de răspunsul Hb a fost definit ca o creștere ≥ 10 g/l (≥ 1 g/dl; $\geq 0,62$ mmol/l) a concentrației medii de Hb din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24 comparativ cu momentul inițial. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultatele eficacității la pacienții cu talasemie nedependentă de transfuzie (ENERGIZE)

	Pyrukynd N=130	Placebo N=64	Diferență	
Criteriu final principal de evaluare	n (%)	n (%)	Diferența ajustată (%) (ÎI 95 %)	Valoarea p ¹
Răspunsul Hb ²	55 (42,3)	1 (1,6)	40,9 (32,0, 49,8)	< 0,0001
Criterii finale de evaluare secundare	Media LS (ÎI 95 %)	Diferență medie (ÎI 95 %)	Diferență medie LS (ÎI 95 %)	Valoarea p ¹
Hemoglobină (g/l) ³	8,57 (7,26, 9,88)	-1,06 (-2,77, 0,65)	9,63 (7,80, 11,46)	< 0,0001
FACIT-Oboseală ⁴	4,85 (3,41, 6,30)	1,46 (-0,43, 3,34)	3,40 (1,21, 5,59)	0,0026

ÎI: interval de încredere, Hb: hemoglobină, LS: cele mai mici pătrate

¹ Toate valorile p sunt bilaterale și toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic.

² Pentru răspunsul Hb, diferența este ajustată pentru factorii de stratificare de la randomizare, care au inclus concentrațiile Hb ($\leq 9,0$ g/dl față de 9,1-10,0 g/dl) și genotipul talasemiei (alfa-talasemie/boală HbH față de beta-talasemie). Valoarea p bilaterală se bazează pe metoda ponderată Mantel-Haenszel în funcție de stratul de ajustare pentru factorii de stratificare de la randomizare.

³ Modificarea față de momentul inițial a concentrației medii de Hb din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24. Diferența ajustată în g/dl este de 0,96 (ÎI 95 %: 0,78, 1,15). Diferența ajustată în mmol/l este de 0,60 (ÎI 95 %: 0,48, 0,71).

⁴ Modificarea față de momentul inițial a scorului mediu al Evaluării funcționale a terapiei pentru boală cronică (FACIT)-Oboseală din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24. Scorul total FACIT-Oboseală variază între 0 și 52, un scor mai mare indicând o calitate mai bună a vieții legată de sănătate.

Notă: Pentru criteriile finale de evaluare privind modificarea față de intrarea în studiu a concentrației medii de Hb din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24 și modificarea față de intrarea în studiu a scorului mediu FACIT-Oboseală din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24, ÎI 95 % și valorile p bilaterale se bazează pe un model de analiză a covarianței (ANCOVA), care a inclus modificarea față de intrarea în studiu ca variabilă dependentă, grupul de tratament ca variabilă independentă și valoarea inițială și factorii de stratificare ai randomizării drept covariabile.

Majoritatea pacienților din brațul cu Pyrukynd au prezentat o creștere față de intrarea în studiu a valorilor medii ale Hb din Săptămânile 12 până în 24 (Figura 1). Dozarea cu Pyrukynd a dus la creșteri timpurii și susținute ale Hb (Figura 2). În cazul expunerii continue la Pyrukynd în perioada de extensie în regim deschis, creșterile concentrațiilor de Hb au fost susținute, cu o modificare medie în Săptămâna 48 față de momentul inițial de 9,3 g/l (ÎI 95 %: 7,67, 10,97) sau 0,9 g/dl (ÎI 95 %: 0,77, 1,10) sau 0,6 mmol/l (ÎI 95 %: 0,48, 0,68).

Figura 1: Modificarea medie față de intrarea în studiu a hemoglobinei din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24 în funcție de pacient – toți pacienții randomizați (ENERGIZE)

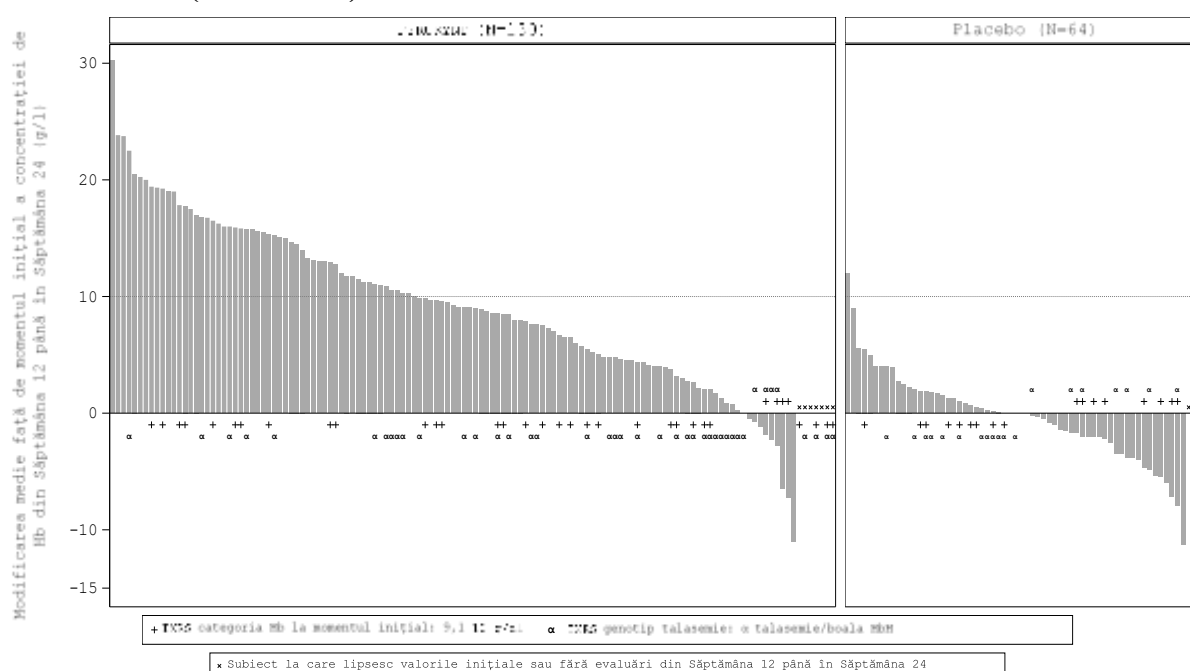
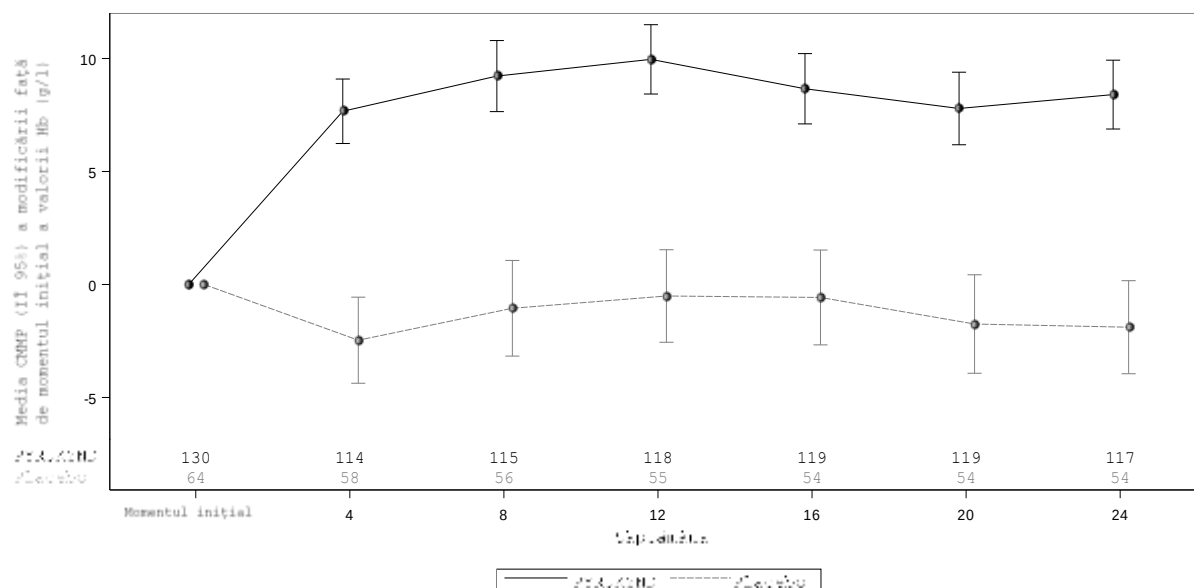


Figura 2: Modificarea față de intrarea în studiu a hemoglobinei în timp – toți pacienții randomizați (ENERGIZE)



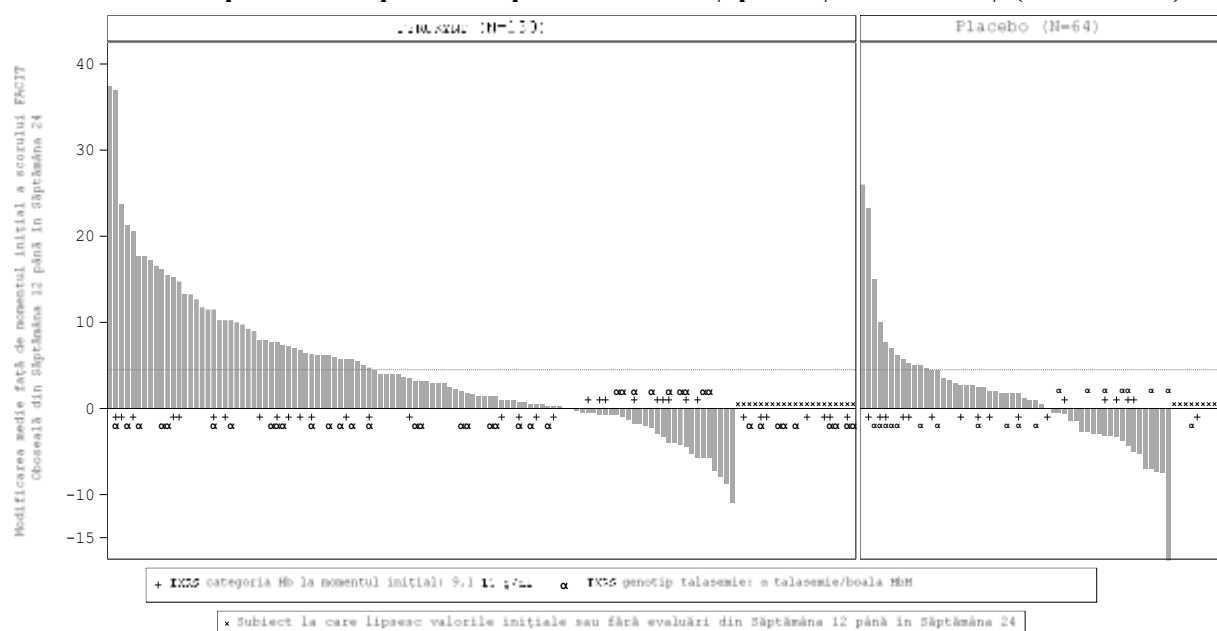
Dintre cei 55 de pacienți cu răspuns Hb în brațul cu Pyrukynd, creșterea medie a Hb a fost de 15,55 g/l (1,56 g/dl sau 0,96 mmol/l), iar durata mediană a răspunsului a fost de 19,6 săptămâni (interval între 4,0 și 23,4+ săptămâni) în timpul perioadei în regim dublu-orb cu durată de 24 de săptămâni. În cazul expunerii continue la Pyrukynd în perioada de extensie în regim deschis până la un total de 126,1 săptămâni, durata mediană a răspunsului a fost de 32,9 săptămâni (interval 15,4 până la 99,3+ săptămâni).

Pacienții din brațul cu Pyrukynd au prezentat o îmbunătățire comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea de la intrarea în studiu până în Săptămâna 24 pentru 2 markeri ai hemolizei (bilirubină indirectă [$-10,62 \mu\text{mol/l}$ (Î 95 %: $-13,74, -7,50$)] și lactat dehidrogenază [$-24,28 \text{ U/L}$ (Î 95 %: $-45,40, -3,15$)] și 1 marker al eritropoezei (raportul reticulocite/eritrocite [$-0,0135$ (Î 95 %: $-0,0217, 0,0053$)]); nu s-a observat nicio îmbunătățire pentru pacienții din brațul cu Pyrukynd în comparație cu placebo în ceea ce privește haptoglobina sau eritropoietina.

În timpul tratamentului cu Pyrukynd, concentrația hepatică de fier a fost evaluată numai în timpul perioadei de extensie în regim deschis. Pacienții tratați cu Pyrukynd au prezentat o îmbunătățire a concentrației hepatice de fier în Săptămâna 48 în timpul perioadei de extensie în regim deschis, cu o modificare medie față de momentul inițial de $-0,84 \text{ mg/g}$ (Î 95 %: $-1,33, -0,36$).

Pacienții au prezentat oboseală la momentul inițial, reflectată de un scor mediu FACIT-Oboseală de aproximativ 36 în ambele brațe, Pyrukynd și placebo. O proporție mai mare de pacienți din brațul cu Pyrukynd în comparație cu brațul cu placebo au prezentat un prag semnificativ de schimbare al unei persoane pentru scorul FACIT-Oboseală, definit ca o îmbunătățire $\geq 4,5$ puncte față de intrarea în studiu a scorului FACIT-Oboseală medie din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24 [$14,2 \%$ (Î 95 %: $1,1, 27,2$)] (Figura 3).

Figura 3: Modificarea medie față de momentul inițial a scorului FACIT-Oboseală din Săptămâna 12 până în Săptămâna 24 – toți pacienții randomizați (ENERGIZE)



Notă: linia punctată reprezintă pragul semnificativ de schimbare al unei persoane pentru scorul FACIT-Oboseală.

La momentul inițial, distanța medie a testului de mers de 6 minute (6MWT) a fost de 422 metri în brațul cu Pyrukynd și 412 metri în brațul cu placebo. Pacienții din brațul cu Pyrukynd au prezentat o capacitate de mers îmbunătățită în comparație cu placebo, evaluată prin modificarea distanței 6MWT de la intrarea în studiu până în Săptămâna 24. Modificarea mediei LS (ES) a fost de 30,48 metri (5,651) în brațul cu Pyrukynd și de 7,11 metri (7,346) în brațul cu placebo. Diferența mediei LS (SE) a fost de 23,36 metri (8,337) (Î 95 %: 6,90, 39,83).

Pacienți cu talasemie dependentă de transfuzie (ENERGIZE-T)

Eficacitatea Pyrukynd a fost studiată într-un studiu clinic multinațional, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ENERGIZE-T) la 258 de pacienți adulți cu alfa- sau beta-talasemie dependentă de transfuzie, definit ca având 6 până la 20 de unități de eritrocite cu transfuzie și nu mai mult de o perioadă de 6 săptămâni fără transfuzie în intervalul de 24 de săptămâni anterior randomizării. Pacienții au fost incluși dacă au avut un diagnostic documentat de talasemie (beta-talasemie cu sau fără mutații ale genei alfa-globinei, HbE/beta-talasemie sau alfa-talasemie/boală HbH). Pacienții au fost excluși dacă au avut boală cardiacă sau pulmonară activă și/sau necontrolată. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (America de Nord și Europa față de Asia-Pacific față de restul lumii) și genotipul talasemiei (β^0/β^0 față de non- β^0/β^0).

Dintre cei 258 de pacienți cu alfa- sau beta-talasemie dependentă de transfuzie, 171 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra 100 mg de Pyrukynd de două ori pe zi în perioada în regim dublu-orb cu durată de 48 de săptămâni. Durata mediană a tratamentului cu Pyrukynd a fost de 48,1 săptămâni (interval între 0,3 și 59,9 săptămâni). În total, 104 (60,5 %) pacienți au fost expuși la Pyrukynd timp de > 48 de săptămâni. Dintre cei 258 de pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 33,5 ani (interval între 18 și 67 ani), iar 47,3 % au fost bărbați; 62,0 % au fost din America de Nord și Europa, 18,2 % au fost din Asia-Pacific și 19,8 % au fost din restul lumii; rasa a fost raportată la 95,7 % dintre pacienți: 60,1 % caucazieni, 30,2 % asiatici, 0,8 % negri sau afro-americani, 0,8 % multirasiali și 3,9 % necunoscuți.

Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu talasemie dependentă de transfuzie (ENERGIZE-T)

Caracteristicile bolii la momentul inițial ¹	Pyrukynd N=171	Placebo N=87	Total N=258
Hemoglobină (g/l), n¹	171	87	258
Mediană	89,60	89,20	89,35
(min, max)	(51,0, 118,4)	(51,2, 109,1)	(51,0, 118,4)
Genotip talasemie, n (%)			
beta ⁰ /beta ⁰	75 (43,9)	39 (44,8)	114 (44,2)
non-beta ⁰ /beta ⁰	96 (56,1)	48 (55,2)	144 (55,8)
alfa-talasemie/boala HbH	9 (5,3)	3 (3,4)	12 (4,7)
beta-talasemie	162 (94,7)	84 (96,6)	246 (95,3)
Povara transfuziilor (unități RBC), n (%)²			
≤ 12	54 (31,6)	21 (24,1)	75 (29,1)
> 12	117 (68,4)	66 (75,9)	183 (70,9)
Concentrație de fier hepatic (mg/g), n	133	74	207
Mediană	4,58	4,43	4,55
(min, max)	(0,37, 28,21)	(0,37, 20,47)	(0,37, 28,21)
Antecedente de splenectomie, n (%)	92 (53,8)	49 (56,3)	141 (54,7)
Antecedente de colecistectomie, n (%)	42 (24,6)	24 (27,6)	66 (25,6)
Antecedente de chelare a fierului, n (%)	165 (96,5)	87 (100)	252 (97,7)

Hb: hemoglobină, RBC: globule roșii/eritrocite

¹ n este numărul de pacienți fără date lipsă.

² Pragul Hb pretransfuzie este media tuturor concentrațiilor de Hb pretransfuzie pentru transfuziile de eritrocite administrate în perioada de 24 de săptămâni înainte de randomizare. Pragul Hb pretransfuzie în g/dl: mediana 8,94 (interval: 5,1 până la 11,8). Pragul Hb pretransfuzie în mmol/l: mediana 5,54 (interval: 3,2 până la 7,3).

² Numărul total de unități de eritrocite cu care s-a efectuat transfuzie în perioada de 24 de săptămâni înainte de randomizare.

Dintre cei 12 pacienți randomizați cu alfa-talasemie dependentă de transfuzii, vârsta medie a fost de 42,0 ani (interval 25 până la 62) și 41,7 % au fost bărbați; rasa a fost raportată la 100 % dintre pacienți: 58,3 % asiatici, 25,0 % caucazieni și 16,7 % necunoscută; 66,7 % au fost din America de Nord și Europa și 33,3 % au fost din Asia-Pacific. În perioada de 24 de săptămâni înainte de randomizare, la 75,0 % dintre pacienți s-au administrat transfuzii ≤ 12 unități RBC, iar la 25,0 % s-au administrat transfuzii cu > 12 unități RBC. La momentul inițial, pragul mediu de Hb pretransfuzie a fost de 79,90 g/l (interval 58,7 până la 91,9) sau 7,99 g/dl (interval 5,9 până la 9,2) sau 4,95 mmol/l (interval 3,6 până la 5,7), iar concentrația mediană hepatică de fier a fost de 6,3 mg/g (interval

1,22 până la 16,11). 25,0 % dintre pacienți aveau antecedente de splenectomie, 16,7 % aveau antecedente de colecistectomie și 100 % aveau antecedente de chelare a fierului.

Rezultatele privind eficacitatea, inclusiv criteriile finale de evaluare primare și secundare care caracterizează durabilitatea efectului Pyrukynd comparativ cu placebo asupra poverii transfuziilor, sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele eficacității la pacienții cu talasemie dependentă de transfuzie (ENERGIZE-T)

	Pyrukynd N=171	Placebo N=87	Diferență	
Criteriu final principal de evaluare	n (%)	n (%)	Diferența ajustată² (%) (Î 95 %)	Valoare a p¹
RRT: reducere $\geq$ 50 % a unităților de eritrocite transfuzate cu o reducere $\geq$ 2 unități de eritrocite transfuzate, în orice 12 săptămâni consecutive până în Săptămâna 48 comparativ cu momentul inițial	52 (30,4)	11 (12,6)	17,6 (8,0, 27,2)	0,0003
Criterii finale de evaluare secundare	n (%)	n (%)	Diferența ajustată² (%) (Î 95 %)	Valoare a p¹
Reducere $\geq$ 50 % față de momentul inițial a unităților de eritrocite cu care s-a efectuat transfuzie în oricare 24 de săptămâni consecutive	23 (13,5)	2 (2,3)	11,1 (5,1, 17,0)	0,0003
Reducere $\geq$ 33 % față de momentul inițial a unităților de eritrocite din Săptămâna 13 până în Săptămâna 48	25 (14,6)	1 (1,1)	13,4 (7,7, 19,1)	< 0,000 1
Reducere $\geq$ 50 % față de momentul inițial a unităților de eritrocite din Săptămâna 13 până în Săptămâna 48	13 (7,6)	1 (1,1)	6,4 (1,9, 10,9)	0,0056

Î: interval de încredere, RBC: globule roșii/eritrocite, RRT: răspuns la reducerea transfuziilor

1 Toate valorile p sunt bilaterale și toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic.

2 Diferența este ajustată pentru factorii de stratificare la randomizare, care au inclus regiunea geografică (America de Nord și Europa vs. Asia-Pacific vs restul lumii) și genotipul de talasemie (β^0/β^0 vs non- β^0/β^0). Valoarea p bilaterală se bazează pe metoda ponderată Mantel-Haenszel în funcție de stratul de ajustare pentru factorii de stratificare de la randomizare.

În timpul perioadei în regim dublu-orb, 17 (9,9 %) pacienți din brațul cu Pyrukynd și 1 (1,1 %) pacient din brațul cu placebo au atins independența de transfuzii, definită ca fiind lipsa transfuziilor timp de cel puțin 8 săptămâni consecutive până în Săptămâna 48. Trei pacienți din brațul cu Pyrukynd nu au primit nicio transfuzie în timpul perioadei în regim dublu-orb cu durata de 48 de săptămâni. La sfârșitul perioadei în regim dublu-orb, 4 pacienți din brațul cu Pyrukynd au rămas fără transfuzii timp de > 40 de săptămâni, inclusiv 1 pacient timp de 59,9 săptămâni. În cazul expunerii continue la

Pyrukynd în perioada de extensie în regim deschis până la un total de 99,3 săptămâni, 3 pacienți din brațul cu Pyrukynd nu au mai efectuat transfuzii timp de 64,3, 75,0 și 77,1 săptămâni.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pyrukynd la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul alfa-talasemiei sau beta-talasemiei nedependente de transfuzie și dependente de transfuzie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Pyrukynd nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica mitepivatului a fost caracterizată la adulți sănătoși și la pacienți cu talasemie. Mitapivatul este ușor absorbit, distribuit extensiv și prezintă un clearance scăzut după administrare orală.

Autoinducerea clearance-ului mitapivatului a fost evidentă la administrarea repetată.

Farmacocinetica mitapivatului a arătat o variabilitate scăzută până la moderată la subiecții adulți sănătoși.

Absorbție

Mitapivatul a fost absorbit rapid după doze unice și multiple la subiecți sănătoși și pacienți cu talasemie. Valorile mediane ale T_{max} la starea de echilibru au fost de la 0,5 până la 1 oră după doză în intervalul de doze studiat (5 mg până la 700 mg de două ori pe zi).

Biodisponibilitatea absolută după doza unică a fost de aproximativ 73 %.

Efectul alimentelor

După administrarea unei singure doze la subiecți sănătoși și a unei mese bogate în grăsimi (aproximativ 900 până la 1000 calorii totale, cu 500 la 600 calorii din grăsimi, 250 calorii din carbohidrați și 150 calorii din proteine) nu a existat nicio modificare a ASC_{inf} în timp ce valoarea C_{max} a mitapivatului a scăzut cu 42 %. Administrarea mitapivatului împreună cu o masă bogată în grăsimi nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii mitapivatului.

Distribuție

Mitapivatul se leagă puternic de proteine (97,7 %) în plasmă, cu o distribuție scăzută a eritrocitelor. Volumul de distribuție (V_z) mediu a fost de 135 l.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au arătat că mitapivatul este metabolizat în principal de CYP3A4. După o doză orală unică de 120 mg de mitapivat marcat radioactiv la subiecții sănătoși, mitapivatul nemodificat a fost componenta principală circulantă.

Studii in vitro privind interacțiunile medicamentoase

Căi metabolice

Mitapivatul induce CYP3A4 și poate induce, de asemenea, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și UGT1A1. Mitapivatul poate inhiba CYP3A4.

Sisteme transportoare de medicamente

Mitapivat este un substrat pentru gp-P și poate induce și inhiba gp-P.

Eliminare

Mitapivatul are un $t_{1/2}$ mediu cuprins între 16,2 și 79,3 ore după administrarea unei doze orale unice (5 până la 2500 mg) în condiții de repaus alimentar la subiecți sănătoși.

După o singură administrare orală de mitapivat marcat radioactiv la subiecți sănătoși, recuperarea totală a dozei radioactive administrate a fost de 89,1 %, cu 49,6 % în urină (2,6 % nemodificat) și 39,6 % în fecale (mai puțin de 1 % nemodificat).

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii mitapivatului în funcție de vârstă, sex, rasă sau greutate corporală.

Vârstnici

În studiile clinice *ENERGIZE* și *ENERGIZE-T* au existat 7 pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste cărora li s-a administrat mitapivat. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește farmacocinetica la acești pacienți în comparație cu pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica mitapivatului a fost studiată la subiecți adulți cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh). După administrarea unei singure doze de 50 mg de mitapivat, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au demonstrat o expunere mai mare cu 36 % (AUC_{∞}) la mitapivat, comparative cu subiecții cu funcție hepatică normală. Această diferență de expunere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. Valorile C_{max} ale mediei geometrice au fost asemănătoare între cele două grupuri. Nu au existat modificări majore privind legarea de proteinele plasmatice sau timpul de înjumătățire prin eliminare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu subiecții de control sănătoși. Mitapivatul nu a fost studiat la subiecții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh).

Insuficiență renală

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii mitapivatului au fost evaluate ca parte a analizelor farmacocinetice populaționale. Au fost 12 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] ≥ 60 până la < 90 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și 5 cu insuficiență renală moderată (RFG_e ≥ 30 până la < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$). ASC la starea de echilibru a fost similară între pacienții cu funcție renală normală și cei cu insuficiență renală ușoară. Media geometrică pentru ASC la starea de echilibru de la numărul mic de pacienți cu insuficiență renală moderată a fost mai mare decât cea pentru pacienții cu funcție renală normală, dar în intervalul ASC la starea de echilibru observat la pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica mitapivatului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mitapivatul nu a fost cancerigen la șoarecii transgenici rasH2 atunci când a fost administrat de două ori pe zi timp de minimum 26 de săptămâni până la cea mai mare doză zilnică totală de 500 mg/kg și zi la șoarecii masculi (diferență de 4,8 ori în expunerea umană) și 250 mg/kg și zi la șoarecii femele (diferență de 1,9 ori în expunerea la om).

În studiul de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șobolan, au fost observate leziuni proliferative și neoplazice la nivelul ficatului, tiroidei, ovarelor și pancreasului. Descoperirile la nivelul ficatului și tiroidei au fost atribuite inducției enzimei CYP și au fost considerate specifice rozătoarelor. În ovare, s-a observat o incidență crescută și/sau severitate a hiperplaziei granuloasei și/sau a celulelor luteale/granuloase la valori ASC_{0-12h} ale mitapivatului > 86 de ori peste intervalul observat la om la doza maximă recomandată la om (DMRO) de 100 mg de două ori pe zi. Hiperplazia acinară benignă și adenomul în pancreasul exocrin au fost observate cu o incidență și/sau severitate crescute la masculii din toate grupele de doze (30, 100 și 300 mg/kg și zi): nu a fost stabilit un nivel fără efect. Incidența rezultatelor pancreatice a fost doar în afara intervalului observat istoric în tulpina de testare la 300 mg/kg și zi (de 35 de ori mai mare decât valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO). Relevanța constatărilor pancreatice pentru om este necunoscută.

Mitapivatul nu a fost mutagen într-un test *in vitro* de mutație bacteriană inversă (Ames). Mitapivatul nu a fost clastogen într-un test *in vitro* asupra micronucleului limfocitelor umane și nici într-un test *in vivo* de micronucleul al măduvei osoase la șobolan.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală, evenimentele adverse fetale au fost observate la valori ASC_{0-12} de 48 de ori (șobolani) și de 2,4 ori (iepure) peste valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO.

Într-un studiu de toxicitate embrio-fetală la șobolan, administrarea orală de mitapivat a fost asociată cu evenimente adverse fetale, inclusiv o scădere a numărului mediu și a proporției de fetoși viabili, greutatea fetală medii mai scăzute și malformații externe ale țesuturilor moi și scheletului legate de articolul testat. Nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) matern și fetal a apărut la o doză de 50 mg/kg și zi (de 10 ori mai mare decât ASC_{0-12h} la om la DMRO).

Într-un studiu de toxicitate embrio-fetală la iepure, administrarea orală de mitapivat a dus la o greutate corporală fetală medie mai mică. Nu au fost observate efecte asupra morfologiei fetale. NOAEL matern și fetal a apărut la o doză de 60 mg/kg și zi (de 1,1 ori mai mare decât ASC_{0-12h} la om la DMRO).

La șobolani, mitapivatul a demonstrat că induce mortalitate perinatală în legătură cu distocia indusă de medicamente/nașterea prelungită atât în studiile de dezvoltare pre- și post-natală, cât și în studiile de toxicitate juvenilă la doze ≥ 50 mg/kg și zi (de ≥ 15 de ori mai mari decât ASC_{0-12h} la om la DMRO).

Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie, administrarea orală de mitapivat de două ori pe zi în doze de până la 300 mg/kg și zi la șobolani masculi și 200 mg/kg și zi la femelele de șobolan înainte și în timpul împerecherii și continuând la femele până la organogeneză, nu a dus la evenimente adverse asupra fertilității la animalele masculi sau femele. Au fost observate constatări reversibile legate de organele de reproducere ale masculilor și femelelor, care au fost considerate ca fiind legate de inhibarea aromatazei. La masculi, constatările microscopice reversibile (degenerarea tubulilor seminiferi, retenția spermatidelor, corpuri reziduale atipice în testicule și incidența crescută a resturilor celulare în epididimide), corelate cu constatări anormale la evaluarea spermatozoizilor (scăderea motilității și densității spermatozoizilor, număr crescut de spermatozoizi anormali), au fost observate la valori $ASC_{0-12h} \geq 18$ de ori peste expunerea la om la DMRO. La femele, s-a observat o scădere a numărului de stadii estrale înainte de coabitare la valori ale ASC_{0-12h} de 49 de ori peste expunerea la om la DMRO, iar această modificare s-a rezolvat la încetarea administrării dozelor.

În studiile de toxicitate cu doze repetate la șobolani masculi și femele, s-au observat modificări ale organelor de reproducere care au fost atribuite inhibării aromatazei. La masculi, greutatea mai mică ale glandelor sexuale accesorii și greutatea mai mari ale testiculelor, precum și constatări microscopice în testicul și glandele sexuale accesorii au fost observate la valori ASC_{0-12h} de $\geq 3,5$ ori expunerea la om la DMRO. La femele, greutatea ovariană mai mare și greutatea mai mică a uterului și constatările microscopice în ovar și vagin au avut loc la valori ASC_{0-12h} de 3,0 ori expunerea la om. Toate constatările au fost reversibile.

Într-un studiu de toxicologie juvenilă inițiat la șobolani în vârstă de 7 zile și tratați până la maturitatea sexuală, majoritatea constatărilor legate de tratament au fost considerate ca fiind legate de inhibarea aromatazei. La masculi, s-au observat constatări microscopice în testicul începând cu nivelul scăzut al dozei de 30 mg/kg și zi (de 1,1 ori mai mare decât ASC_{0-12h} la om la DMRO) și maturitate sexuală întârziată, constatări anormale la evaluarea spermei, iar modificări de împerechere și fertilitate au fost observate la ≥ 150 mg/kg și zi (de ≥ 17 de ori valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO). La femele, s-au observat modificări ale ciclului estral la nivelul ridicat de doză de 200 mg/kg și zi (de 45 de ori valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO). Toate modificările reproductive evaluabile au fost reversibile sau parțial reversibile. Scăderea și creșterea greutateilor corporale legate de tratament au fost observate la masculi și, respectiv, la femele, la ≥ 15 de ori valoarea ASC_{0-12h} la om la DMRO și nu au fost reversibile la femele. Modificările osoase, inclusiv densitatea și masa osoasă mai scăzute, au fost observate la de $\geq 1,1$ și ≥ 15 de ori expunerea la om la masculi și, respectiv, la femele. Aceste modificări au fost complet reversibile la femele; la masculi, acestea au fost complet reversibile la de 1,1 ori expunerea la om și parțial reversibile la niveluri mai mari de expunere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Manitol (E421)
Stearilfumarat de sodiu

Film

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Lactoză monohidrat
Triacetină
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Macrogol (polietilen glicol) (E1521)

Cerneală de tipărire

Șelac (E904)
FD&C Blue nr. 1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133)
Dioxid de titan (E171)
Hidroxid de amoniu (E 527)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

Poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 25 °C) pentru o singură perioadă de timp de până la 3 luni, după care trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Pyrukynd sunt furnizate în blistere din PVC-PCTFE/Al, în cutii de carton.

Cutie care conține 56 de comprimate filmate în 4 pliante cu blistere, fiecare conținând 14 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ
ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 5 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

BLISTER (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

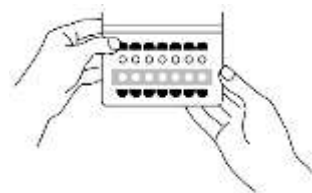
Comprimat filmat
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

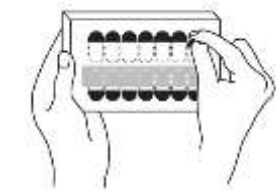
Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

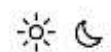
1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE



2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie
ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI



DU
LU
MA
MI
JO
VI
SB

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PLIANT CU BLISTERE (ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 5 mg și ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 20 mg și 7 comprimate filmate de 5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

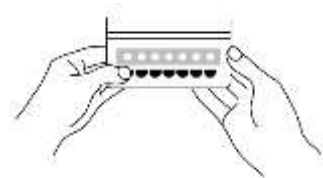
Comprimat filmat
7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE



2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie
Un comprimat pe zi

ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI

Săptămâna 1/Săptămâna 2

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/001 7 comprimate filmate (7 comprimate filmate × 5 mg)

EU/1/22/1662/003 14 comprimate filmate (7 comprimate filmate × 5 mg + 7 comprimate filmate × 20 mg)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (comprimate filmate de 5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 20 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PLIANT CU BLISTERE (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 20 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

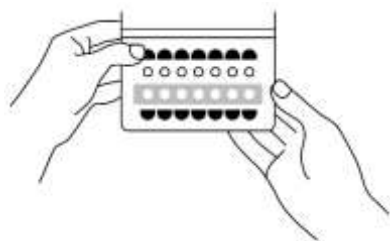
Comprimat filmat
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

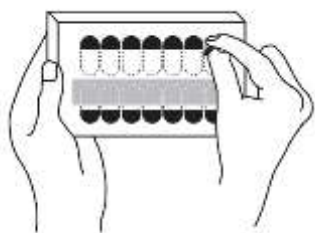
Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE

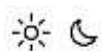


2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie

ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI



DU
LU
MA
MI
JO
VI
SB

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 20 mg și 7 comprimate filmate de 5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).
Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Fiecare ambalaj cu 14 comprimate filmate conține:
7 comprimate filmate de Pyrukynd 20 mg
7 comprimate filmate de Pyrukynd 5 mg

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PLIANT CU BLISTERE (ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 20 mg și 7 comprimate filmate de 5 mg și ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 50 mg și 7 comprimate filmate de 20 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

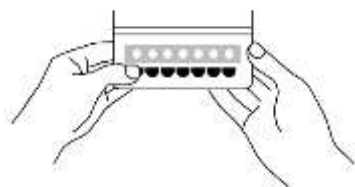
Comprimat filmat
7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

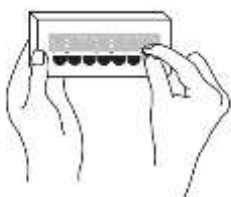
Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE



2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie

Un comprimat pe zi

ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI

Săptămâna 1/Săptămâna 2

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/003 14 comprimate filmate (7 comprimate filmate × 5 mg + 7 comprimate filmate × 20 mg)

EU/1/22/1662/005 14 comprimate filmate (7 comprimate filmate × 20 mg + 7 comprimate filmate × 50 mg)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (comprimate filmate de 20 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 50 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 50 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PLIANT CU BLISTERE (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 50 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

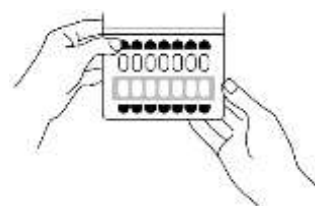
Comprimat filmat
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

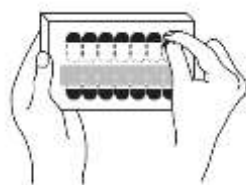
Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

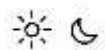
1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE



2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie
ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI



DU
LU
MA
MI
JO
VI
SB

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 50 mg și 7 comprimate filmate de 20 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține mitapivat 50 mg (sub formă de sulfat).
Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Fiecare ambalaj cu 14 comprimate filmate conține:
7 comprimate filmate de Pyrukynd 50 mg
7 comprimate filmate de Pyrukynd 20 mg

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PLIANT CU BLISTERE (ambalaj de reducere treptată a dozei care conține 7 comprimate filmate de 50 mg și 7 comprimate filmate de 20 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 50 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

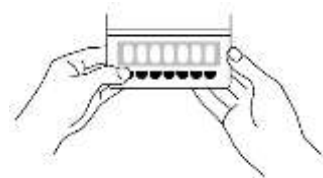
Comprimat filmat
7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE



2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie
Un comprimat pe zi

ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI

Săptămâna 1

Ziua 1
Ziua 2
Ziua 3
Ziua 4
Ziua 5
Ziua 6
Ziua 7

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (comprimate filmate de 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SECUNDARĂ (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 100 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pyrukynd 100 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 100 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Poate fi păstrat la temperatura camerei, sub 25 °C, pentru o singură perioadă de timp de până la 3 luni, după care trebuie eliminat.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Pyrukynd 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

BLISTER (ambalaj cu 56 comprimate filmate de 100 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 100 mg comprimate filmate
mitapivat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 100 mg (sub formă de sulfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.
A se consulta prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

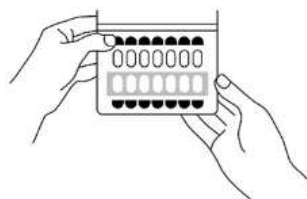
Comprimat filmat
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

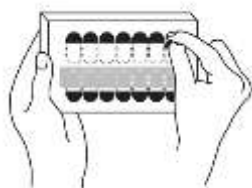
Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

INSTRUCȚIUNI DE DESCHIDERE

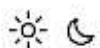
1 Folosiți degetul mare pentru a ÎMPINGE



2 Întoarceți ambalajul invers, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate



3 Împingeți comprimatul prin folie
ÎMPINGEȚI
DEZLIPIȚI



DU
LU
MA
MI
JO
VI
SB

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Poate fi păstrat la temperatura camerei, sub 25 °C, pentru o singură perioadă de timp de până la 3 luni, după care trebuie eliminat.

Data scoaterii din frigider: ____ / ____ / ____.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1662/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pyrukynd 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (comprimate filmate de 100 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pyrukynd 100 mg
mitapivat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate
Pyrukynd 20 mg comprimate filmate
Pyrukynd 50 mg comprimate filmate
mitapivat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pyrukynd și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pyrukynd
3. Cum să luați Pyrukynd
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pyrukynd
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pyrukynd și pentru ce se utilizează

Pyrukynd conține substanța activă mitapivat.

Pyrukynd este utilizat pentru tratamentul adulților cu o afecțiune moștenită numită deficit de piruvat kinază. Pacienții cu deficit de piruvat kinază au modificări ale unei enzime din celulele roșii din sânge numită piruvat kinază, ceea ce duce la funcționarea incorectă a acesteia. Acest lucru duce la distrugerea prea rapidă a celulelor roșii din sânge, un proces cunoscut sub numele de anemie hemolitică.

Pyrukynd ajută enzima piruvat kinază să funcționeze mai bine. Mărește energia din celulele roșii din sânge și împiedică distrugerea prea rapidă a acestora.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă aveți orice întrebări despre cum acționează Pyrukynd sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pyrukynd

Nu luați Pyrukynd

- dacă sunteți alergic la mitapivat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Pyrukynd, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Este important să nu încetați brusc să luați acest medicament, deoarece aceasta poate duce la agravarea anemiei, cu o distrugere bruscă a celulelor roșii din sânge (hemoliză acută).

- Dacă doriți să încetați să luați Pyrukynd, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră vă va spune cum să încetați să luați acest medicament – de obicei prin reducerea treptată a dozei. Acest lucru are rolul de a preveni orice reacții adverse cauzate de distrugerea bruscă a celulelor roșii din sânge.

Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre aceste reacții adverse.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Aceasta pentru că nu se știe dacă mitapivatul este sigur și eficient pentru aceștia.

Pyrukynd împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală. În special:

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot crește riscul de reacții adverse ale Pyrukynd (cum este lipsa somnului) sau pot împiedica funcționarea corectă a Pyrukynd:

- anumite medicamente pentru infecții fungice – cum sunt itraconazol
- anumite medicamente pentru tuberculoză – cum sunt rifampicină
- anumite medicamente pentru ulcer gastric, arsuri la stomac sau reflux acid – cum este famotidină

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece Pyrukynd ar putea să nu mai funcționeze corect:

- anumite sedative – cum este midazolam
- anumite medicamente contraceptive (contraceptive) care conțin hormoni – cum este etinilestradiol
- anumite medicamente pentru chimioterapie pentru tratamentul cancerului – cum sunt irinotecan, ciclofosfamidă, paclitaxel
- anumite medicamente care vă ajută să renunțați la fumat – cum este bupropion
- anumite medicamente pentru ulcer gastric, arsuri la stomac sau reflux acid – cum este omeprazol
- anumite medicamente pentru diabet zaharat de tip 2 – cum este repaglinidă
- anumiți diluanți ai sângelui – cum sunt warfarină, dabigatran etexilat
- anumite medicamente pentru probleme cardiace – cum este digoxină
- anumite medicamente pentru tratarea epilepsiei – cum sunt carbamazepină, fenitoină, acid valproic
- anumite medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii puternice – cum este alfentanil
- anumite medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organelor după un transplant de organ – cum sunt ciclosporină, sirolimus, tacrolimus
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea ritmului cardiac anormal – cum este chinidină
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea migrenelor – cum este ergotamină
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea durerii cronice – cum este fentanil
- anumite medicamente utilizate pentru controlul mișcărilor sau sunetelor involuntare – cum este pimozidă

- anumite medicamente utilizate pentru tratarea sau prevenirea crizelor de gută – cum este colchicina

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să nu rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Pyrukynd.

- Aceasta pentru că îi poate face rău copilului dumneavoastră nenăscut.
- Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament.

Alăptarea

Dacă intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Aceasta pentru că nu se știe dacă medicamentul trece în laptele matern uman sau care ar putea fi efectele asupra copilului.

Fertilitatea

În timp ce luați Pyrukynd, poate exista un impact asupra capacității unei femei și a unui bărbat de a concepe. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări dacă intenționați să aveți un copil.

Contracepția pentru femei

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive de încredere în timp ce luați Pyrukynd. De asemenea, trebuie să faceți acest lucru timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză.

În timp ce luați Pyrukynd, este posibil ca unele medicamente anticoncepționale care conțin hormoni (cum sunt pilulele contraceptive) să nu funcționeze la fel de bine cum vă așteptați, ceea ce înseamnă că ați putea fi expusă riscului de a rămâne gravidă. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală despre metodele contraceptive care pot fi potrivite pentru dumneavoastră în timp ce utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți dificultăți de somn (insomnie) în timpul tratamentului cu Pyrukynd. Dacă vi se întâmplă acest lucru, aveți grijă când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Pyrukynd conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Pyrukynd

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Cât de mult să luați

Doza inițială recomandată de Pyrukynd este un comprimat de 5 mg luat de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră poate crește treptat doza la fiecare câteva săptămâni, în funcție de rezultatele analizelor de sânge (valoarea hemoglobinei) și de cât de bine răspunde starea dumneavoastră, până la maximum un comprimat de 50 mg luat de două ori pe zi.

Trebuie să continuați să luați acest medicament, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.

Cum să luați

Pyrukynd se ia pe cale orală.

- A se înghiți comprimatul întreg.
- Îl puteți lua cu sau fără alimente.
- Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.

Vârstnici

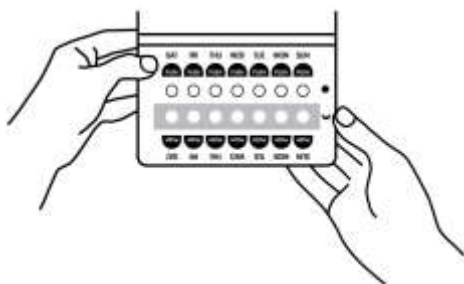
Pyrukynd a fost utilizat la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi care să sugereze că pacienții vârstnici au nevoie de o doză diferită față de adulții mai tineri.

Instrucțiuni pentru deschiderea blisterelor

Următoarele imagini arată cum să scoateți comprimatul din blister.

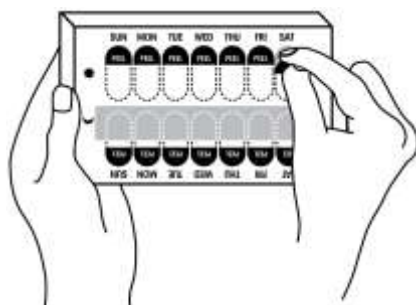
Găsiți buzunarul corect pentru blister, indicat de ziua săptămânii și, dacă este cazul, de ora din zi (doza de dimineață sau de seară, așa cum se arată pe blister prin simbolurile soarelui și al lunii). La urechiușa corespunzătoare:

1. ÎMPINGEȚI cu degetul mare.



Imaginea de mai sus arată interiorul pliantului cu blister.

2. Întoarceți ambalajul, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate.



Imaginea de mai sus arată partea din spate a pliantului cu blister.

3. Împingeți comprimatul prin folie.

Dacă luați mai mult Pyrukynd decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Pyrukynd decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau contactați cea mai apropiată unitate de primiri urgențe. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului, astfel încât să puteți arăta medicului ce ați luat.

Dacă uitați să luați Pyrukynd

- Dacă omiteți o doză cu 4 ore sau mai puțin, luați-o cât mai curând posibil.
- Dacă omiteți o doză cu mai mult de 4 ore, nu luați o doză de înlocuire. Luați următoarea doză programată așa cum ați proceda de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Pyrukynd

Nu încetați brusc să luați acest medicament.

- Dacă doriți să încetați să luați Pyrukynd, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră vă va spune cum să încetați să luați acest medicament – de obicei prin reducerea treptată a dozei.

Acest lucru are rolul de a preveni orice reacții adverse cauzate de descompunerea bruscă a celulelor roșii din sânge.

Vezi pct. 4 de mai jos pentru mai multe informații despre aceste reacții adverse.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dificultăți de somn (insomnie)
- Valori scăzute ale hormonului numit estronă – observate în analizele de sânge la bărbați
- Greață

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Bufeuri
- Valori crescute ale hormonului numit testosteron – observate în analizele de sânge la bărbați
- Valori scăzute ale hormonului numit estradiol – observate în analizele de sânge la bărbați

Reacții adverse care pot apărea dacă încetați brusc să luați Pyrukynd

Dacă încetați brusc să luați Pyrukynd, simptomele pot include:

- senzație intensă de oboseală
- pielea și albul ochilor devin galbene (icter)
- dursalgie
- urină închisă la culoare.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome după oprirea acestui medicament.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pyrukynd

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pliantul cu blistere și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pyrukynd

Substanța activă este mitapivatul.

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 5 mg (sub formă de sulfat).

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 20 mg (sub formă de sulfat).

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține mitapivat 50 mg (sub formă de sulfat).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg și 50 mg comprimate filmate

Celelalte componente sunt:

- *Nucleul comprimatului*: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, manitol (E421) și stearil fumarat de sodiu.
- *Film*: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină, lac de aluminiu indigo carmin (E132).
- *Cerneala de inscripționare*: șelac (E904), oxid negru de fier (E172) și hidroxid de amoniu (E527). Vezi pct. 2 „Pyrukynd conține lactoză și sodiu”.

Cum arată Pyrukynd și conținutul ambalajului

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastră, rotunde, cu un diametru de aproximativ 5 mm, inscripționate cu „M5” cu cerneală neagră pe o parte și neinscripționate pe cealaltă parte.

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastră, rotunde, cu un diametru de aproximativ 8 mm, inscripționate cu „M20” cu cerneală neagră pe o parte și neinscripționate pe cealaltă parte.

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastră, ovale, cu dimensiunea de aproximativ 16 mm x 6,8 mm, inscripționate cu „M50” cu cerneală neagră pe o parte și neinscripționate pe cealaltă parte.

Ambalaje pentru începerea și continuarea tratamentului:

Pyrukynd 5 mg, 20 mg și 50 mg comprimate filmate sunt disponibile în pliante cu 4 blistere care conțin 14 comprimate filmate fiecare. Fiecare cutie conține 56 de comprimate filmate.

Ambalaje pentru reducerea dozei sau încetarea tratamentului:

Pyrukynd 5 mg comprimate filmate sunt disponibile și în pliante cu blistere care conțin 7 comprimate filmate.

Pyrukynd 20 mg comprimate filmate + Pyrukynd 5 mg comprimate filmate sunt disponibile în pliante cu blistere care conțin 14 comprimate filmate (7 comprimate filmate de 20 mg + 7 comprimate filmate de 5 mg).

Pyrukynd 50 mg comprimate filmate + Pyrukynd 20 mg comprimate filmate sunt disponibile în pliante cu blistere care conțin 14 comprimate filmate (7 comprimate filmate de 50 mg + 7 comprimate filmate de 20 mg).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru pacient

Pyrukynd 100 mg comprimate filmate mitapivat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pyrukynd și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pyrukynd
3. Cum să luați Pyrukynd
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pyrukynd
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pyrukynd și pentru ce se utilizează

Pyrukynd conține substanța activă mitapivat.

Pyrukynd este utilizat pentru tratarea anemiei la adulții cu o afecțiune ereditară numită talasemie, indiferent de genotipul și necesitățile lor de transfuzie. Pacienții cu talasemie au globule roșii sanguine care se descompun prea repede, proces cunoscut sub numele de anemie hemolitică.

Pyrukynd ajută o enzimă din globulele roșii, numită piruvat kinază, să crească energia din globulele roșii și să împiedice descompunerea prea rapidă a acestora.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă aveți orice întrebări despre cum acționează Pyrukynd sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament.

Dacă nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pyrukynd

Nu luați Pyrukynd

- dacă sunteți alergic la mitapivat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Pyrukynd, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Afectarea ficatului s-a produs în primele 6 luni de tratament cu Pyrukynd. Furnizorul dvs. de servicii medicale va utiliza analizele de sânge pentru a vă verifica testele hepatice înainte de a începe să luați Pyrukynd și lunar în primele 6 luni de tratament cu Pyrukynd. Dacă se observă creșteri ale valorilor testelor hepatice, medicul dumneavoastră poate întrerupe temporar sau permanent tratamentul cu Pyrukynd. Spuneți imediat furnizorului dumneavoastră de servicii medicale dacă prezentați semne sau simptome care pot indica probleme hepatice, inclusiv:

- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină de culoare închisă
- durere în partea din dreapta sus a abdomenului
- greață
- vărsături
- pierderea poftei de mâncare

Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre aceste reacții adverse.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Aceasta pentru că nu se știe dacă mitapivatul este sigur și eficace pentru aceștia.

Pyrukynd împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală. În special:

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot crește riscul de reacții adverse ale Pyrukynd (cum este lipsa somnului) sau pot împiedica funcționarea corectă a Pyrukynd:

- anumite medicamente pentru infecții fungice – cum sunt itraconazol
- anumite medicamente pentru tuberculoză – cum sunt rifampicină

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece Pyrukynd ar putea să nu mai funcționeze corect:

- anumite sedative – cum este midazolam
- anumite medicamente contraceptive (contraceptive) care conțin hormoni – cum este etinilestradiol
- anumite medicamente pentru chimioterapie pentru tratamentul cancerului – cum sunt irinotecan, ciclofosamidă, paclitaxel
- anumite medicamente care vă ajută să renunțați la fumat – cum este bupropion
- anumite medicamente pentru diabet zaharat de tip 2 – cum este repaglinidă
- anumiți diluanți ai sângelui – cum sunt warfarină, dabigatran etexilat
- anumite medicamente pentru probleme cardiace – cum este digoxină
- anumite medicamente pentru tratarea epilepsiei – cum sunt carbamazepină, fenitoină, acid valproic
- anumite medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii puternice – cum este alfentanil
- anumite medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organelor după un transplant de organ – cum sunt ciclosporină, sirolimus, tacrolimus
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea ritmului cardiac anormal – cum este chinidină
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea migrenelor – cum este ergotamină
- anumite medicamente utilizate pentru tratarea durerii cronice – cum este fentanil
- anumite medicamente utilizate pentru controlul mișcărilor sau sunetelor involuntare – cum este pîmozidă

- anumite medicamente utilizate pentru tratarea sau prevenirea crizelor de gută – cum este colchicina

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie să nu rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Pyrukynd.

- Aceasta pentru că îi poate face rău copilului dumneavoastră nenăscut.
- Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament.

Alăptarea

Dacă intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Aceasta pentru că nu se știe dacă medicamentul trece în laptele matern uman sau care ar putea fi efectele asupra copilului.

Fertilitatea

În timp ce luați Pyrukynd, poate exista un impact asupra capacității unei femei și a unui bărbat de a concepe. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări dacă intenționați să aveți un copil.

Contracepția pentru femei

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive de încredere în timp ce luați Pyrukynd. De asemenea, trebuie să faceți acest lucru timp de cel puțin 1 lună după ce ați luat ultima doză.

În timp ce luați Pyrukynd, este posibil ca unele medicamente anticoncepționale care conțin hormoni (cum sunt pilulele contraceptive) să nu funcționeze la fel de bine cum vă așteptați, ceea ce înseamnă că ați putea fi expusă riscului de a rămâne gravidă. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală despre metodele contraceptive care pot fi potrivite pentru dumneavoastră în timp ce utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți dificultăți de somn (insomnie) în timpul tratamentului cu Pyrukynd. Dacă vi se întâmplă acest lucru, aveți grijă când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Pyrukynd conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Pyrukynd

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Doza recomandată de Pyrukynd este de un comprimat de 100 mg, administrat de două ori pe zi.

Pyrukynd se ia pe cale orală.

- A se înghiți comprimatul întreg.
- Îl puteți lua cu sau fără alimente.
- Nu divizați, nu spargeți, nu mestecați și nu dizolvați comprimatele.

Vârstnici

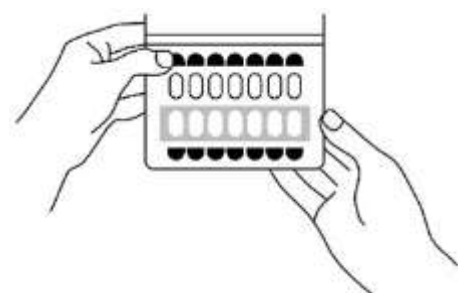
Pyrukynd a fost utilizat la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi care să sugereze că pacienții vârstnici au nevoie de o doză diferită față de adulții mai tineri.

Instrucțiuni pentru deschiderea blisterelor

Următoarele imagini arată cum să scoateți comprimatul din blister.

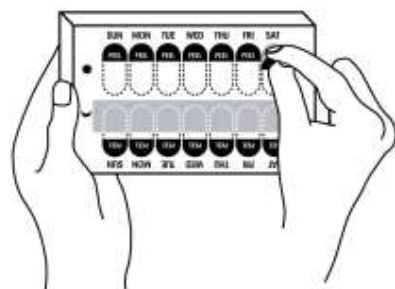
Găsiți buzunarul corect pentru blister, indicat de ziua săptămânii și, dacă este cazul, de ora din zi (doza de dimineață sau de seară, așa cum se arată pe blister prin simbolurile soarelui și al lunii). La urechiușa corespunzătoare:

1. ÎMPINGEȚI cu degetul mare.



Imaginea de mai sus arată interiorul pliantului cu blister.

2. Întoarceți ambalajul, DEZLIPIȚI urechiușa înălțată de pe spate.



Imaginea de mai sus arată partea din spate a pliantului cu blister.

3. Împingeți comprimatul prin folie.

Dacă luați mai mult Pyrukynd decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Pyrukynd decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau contactați cea mai apropiată unitate de primiri urgențe. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului, astfel încât să puteți arăta medicului ce ați luat.

Dacă uitați să luați Pyrukynd

- Dacă omiteți o doză cu 4 ore sau mai puțin, luați-o cât mai curând posibil.
- Dacă omiteți o doză cu mai mult de 4 ore, nu luați o doză de înlocuire. Luați următoarea doză programată așa cum ați proceda de obicei.

•

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Pyrukynd

Dacă doriți să încetați să luați Pyrukynd, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dificultăți de somn (insomnie)
- dureri de cap
- niveluri scăzute ale hormonilor estronă și estradiol - observate la analizele de sânge la bărbați
- niveluri crescute ale hormonului testosteron - observate la analizele de sânge la bărbați

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- amețelă
- bătăi ale inimii rapide sau puternice (palpitații)
- mâncărime la nivelul pielii (prurit)
- erupție cutanată
- durere articulară
- durere la nivelul brațelor sau al picioarelor

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- valori crescute ale enzimelor hepatice
- proteine în urină

Alte reacții adverse posibile

La pacienții care au luat Pyrukynd au apărut leziuni ale ficatului în primele 6 luni de la administrare. Spuneți imediat furnizorului dumneavoastră de servicii medicale dacă prezentați semne sau simptome care pot indica probleme hepatice, inclusiv:

- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină de culoare închisă
- durere în partea din dreapta sus a abdomenului
- greață
- vărsături
- pierderea poftei de mâncare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pyrukynd

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pliantul cu blistere și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). Dacă este scos din frigider, păstrați Pyrukynd la temperatura camerei (sub 25 °C), înregistrați data la care a fost scos din frigider și eliminați-l la 3 luni după data înregistrată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pyrukynd

- Substanța activă este mitapivatul. Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de mitapivat (sub formă de sulfat).
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului:* celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, manitol (E421) și stearil fumarat de sodiu.
 - Film:* hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină, lac de aluminiu indigo carmin (E132), și macrogol (polietilen glicol) (E1521).
 - Cerneala de inscripționare:* șelac (E904), FD&C Blue nr. 1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake (E133), dioxid de titan (E171) și hidroxid de amoniu (E527).

Vezi pct. 2 „Pyrukynd conține lactoză și sodiu”.

Cum arată Pyrukynd și conținutul ambalajului

Pyrukynd 100 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastră, ovale, cu dimensiunea de aproximativ 16 mm x 6,8 mm, inscripționate cu „M100” imprimat cu cerneală albastră pe ambele părți.

Pyrukynd 100 mg comprimate filmate sunt disponibile în 4 liante cu blister, fiecare conținând 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 56 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND CEREREA PENTRU EXCLUSIVITATEA DATELOR PE O PERIOADĂ DE UN AN, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **exclusivitatea datelor pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.