

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety  
Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety  
Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,3 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### *Pomocná látka so známym účinkom*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3,4 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

### Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety

Modré, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom približne 5 mm, s označením "M5" vytlačeným čiernym atramentom na jednej strane a hladké na druhej strane.

### Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety

Modré, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom približne 8 mm, s označením "M20" vytlačeným čiernym atramentom na jednej strane a hladké na druhej strane.

### Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety

Modré, oválne, filmom obalené tablety s rozmermi približne 16 mm x 6,8 mm, s označením "M50" vytlačeným čiernym atramentom na jednej strane a hladké na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Pyrukynd je indikovaný dospelým pacientom na liečbu deficitu pyruvátkinázy (*PK deficiency*) (pozri časť 4.4).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg perorálne dvakrát denne.

Na postupné zvyšovanie hladiny hemoglobínu (Hb) a maximalizáciu účinku sa má Pyrukynd titrovať postupnou zmenou dávkovania z 5 mg dvakrát denne na 20 mg dvakrát denne a 50 mg dvakrát denne, pričom postupné zvyšovanie dávky sa má uskutočniť každé 4 týždne (pozri tabuľku 1). Pred zvýšením na ďalšiu úroveň dávky sa majú posúdiť hladina Hb a potreba transfúzie, pretože niektorí pacienti môžu dosiahnuť a udržať si normálnu hladinu Hb pri dávke 5 mg dvakrát denne alebo 20 mg dvakrát denne. Maximálna odporúčaná dávka je 50 mg dvakrát denne.

Liečba Pyrukyndom má byť dlhodobá. Liečba Pyrukyndom sa má ukončiť, ak u pacienta pri maximálnej odporúčanej dávke na základe súhrnu laboratórnych výsledkov a klinického stavu nedôjde k zlepšeniu hemolytickej anémie, pokiaľ neexistuje iné vysvetlenie zlyhania odpovede na liečbu (napr. krvácanie, operácia, iné sprievodné ochorenia).

**Tabuľka 1: Schéma titrácie a udržiavania dávky**

Dĺžka trvania	Titrácia a udržiavanie dávky
1. deň až 4. týždeň	<b>Všetci pacienti:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>5 mg dvakrát denne</li></ul>
5. týždeň až 8. týždeň	Ak je hladina Hb pod normálnym rozmedzím alebo ak pacient počas posledných 8 týždňov potreboval transfúziu : <ul style="list-style-type: none"><li>Zvýšte dávku na 20 mg dvakrát denne a udržujte ju počas 4 týždňov.</li></ul> Ak je hladina Hb v normálnom rozmedzí alebo ak pacient počas posledných 8 týždňov nepotreboval transfúziu : <ul style="list-style-type: none"><li>Udržujte dávku 5 mg dvakrát denne.</li></ul>
9. týždeň až 12. týždeň	Ak je hladina Hb pod normálnym rozmedzím alebo ak pacient počas posledných 8 týždňov potreboval transfúziu : <ul style="list-style-type: none"><li>Zvýšte dávku na 50 mg dvakrát denne a potom ju udržiavajte.</li></ul> Ak je hladina Hb v normálnom rozmedzí alebo ak pacient počas posledných 8 týždňov nepotreboval transfúziu : <ul style="list-style-type: none"><li>Udržujte aktuálnu dávku (5 mg dvakrát denne alebo 20 mg dvakrát denne).</li></ul>
Udržiavanie	Ak sa hladina Hb zníži, zvažte titráciu na zvýšenú dávku maximálne 50 mg dvakrát denne podľa vyššie uvedenej schémy.

#### *Prerušenie alebo ukončenie liečby*

Aby sa minimalizovalo riziko akútnej hemolýzy, je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu alebo ukončeniu liečby Pyrukyndom. Dávka sa má znižovať tak, aby sa podávanie lieku ukončilo postupne počas 1-2 týždňov (pozri tabuľku 2). U pacientov sa majú sledovať prejavy akútnej hemolýzy so zhoršením anémie (pozri časti 4.4 a 4.8).

**Tabuľka 2: Schéma znižovania dávky**

Aktuálna dávka	Schéma znižovania dávky		
	1. - 7. deň	8. - 14. deň	15. deň
5 mg dvakrát denne	5 mg <b>jedenkrát</b> denne	Ukončíte užívanie	Neuplatňuje sa
20 mg dvakrát denne	20 mg <b>jedenkrát</b> denne	5 mg <b>jedenkrát</b> denne	Ukončíte užívanie
50 mg dvakrát denne	50 mg <b>jedenkrát</b> denne	20 mg <b>jedenkrát</b> denne	Ukončíte užívanie

*Vynechaná dávka*

Ak dôjde k vynechaniu dávky Pyrukyndu a oneskoreniu o 4 hodiny alebo menej, dávka sa má podať čo najskôr. Ak dôjde k vynechaniu dávky a oneskoreniu o viac ako 4 hodiny, pôvodná dávka sa nemá podať a pacient má počkať do nasledujúcej plánovanej dávky. Následne sa má pacient vrátiť k normálnemu dávkovaciemu režimu.

*Úpravy dávky v dôsledku nežiaducich udalostí*

Ak je potrebné zníženie dávky kvôli zvládnutiu nežiaducich udalostí a/alebo znášanlivosti, dávka sa môže znížiť na najbližšiu nižšiu úroveň dávky 20 mg dvakrát denne alebo 5 mg dvakrát denne.

Ak je u pacienta potrebné ukončiť liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti, má sa postupovať podľa schémy znižovania dávky (tabuľka 2). V situáciách, keď je pre pacienta riziko v dôsledku nežiaducej udalosti väčšie ako riziko akútnej hemolýzy v dôsledku náhleho vysadenia lieku, liečbu je možné ukončiť bez postupného znižovania dávky a u pacientov sa majú sledovať prejavy akútnej hemolýzy so zhoršením anémie.

Osobitné populácie*Staršie osoby*

U starších pacientov je k dispozícii málo údajov. U starších pacientov sa žiadna úprava dávky neodporúča (pozri časti 5.1 a 5.2).

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávky.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii obmedzené údaje. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa žiadna úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávky.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Pyrukyndu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Vykonali sa neklinické štúdie na mláďatách zvierat (pozri časť 5.3).

## Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pyrukynd sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé. Tablety sa nesmú deliť, drviť, žuvať ani rozpúšťať, pretože v súčasnosti nie sú k dispozícii údaje, ktoré by podporovali iné spôsoby podávania.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Akútna hemolýza

Po náhlom prerušení alebo ukončení liečby Pyrukyndom bola pozorovaná akútna hemolýza s následnou anémiou (pozri časť 4.8). Je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu alebo ukončeniu liečby Pyrukyndom. Namiesto náhleho ukončenia liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky (pozri časť 4.2). Pri náhlom ukončení liečby je potrebné u pacientov sledovať prejavy akútnej hemolýzy a anémie, medzi ktoré môžu okrem iných príznakov a prejavov patriť: žltáčka, sklerálny ikterus a tmavý moč.

#### Účinnosť pri rôznych typoch mutácií

V 2 klinických štúdiách fázy 3 *ACTIVATE* a *ACTIVATE-T* nebolo možné zaradiť pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie R479H alebo mali 2 non-missense mutácie (bez prítomnosti inej missense mutácie) génu PKLR. V klinickej štúdii fázy 2 bolo zaradených 10 subjektov s 2 non-missense mutáciami (bez prítomnosti inej missense mutácie) génu PKLR a 5 subjektov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie R479H. U pacientov s týmito mutáciami je menej pravdepodobné, že budú reagovať na liečbu Pyrukyndom (pozri časť 5.1). Ak sa nepozoruje klinický prínos, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.2).

#### Liekové interakcie

##### *Hormonálna antikoncepcia*

Mitapivát môže znižovať systémovú expozíciu hormonálnej antikoncepcie, ktorá je citlivým substrátom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) (napr. etinylestradiolu) (pozri časť 4.5). Ženy vo fertilmom veku majú byť poučené o používaní ďalších alebo alternatívnych antikoncepčných metód (pozri časť 4.6).

##### *Súbežné podávanie iných liekov*

Súbežné podávanie špecifických liekov s mitapivátom môže mať za následok zvýšené riziko nespavosti alebo zmeny v účinnosti mitapivátu alebo zmeny v účinnosti súbežne podávaných liekov (pozri časť 4.5). Pri každom začatí alebo ukončení liečby mitapivátom alebo inými liekmi podávanými súbežne s mitapivátom je potrebné zvážiť možné liekové interakcie.

#### Laktóza

Pyrukynd obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Mitapivát je primárne metabolizovaný CYP3A4 a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp). Mitapivát indukuje CYP3A4 a môže tiež indukovať CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a uridíndifosfát glukuronozyltransferázu 1A1 (UGT1A1). Mitapivát môže inhibovať CYP3A4. Mitapivát môže indukovať a inhibovať P-gp (pozri časť 5.2).

### Účinok iných liekov na Pyrukynd

#### *Inhibitory CYP3A4*

Účinok itraconazolu (silného inhibítora CYP3A4) na farmakokinetiku jednorazovej dávky mitapivátu sa hodnotil v štúdií fázy 1. Itraconazol zvýšil  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  a  $C_{max}$  mitapivátu 4,7-krát, 4,9-krát a 1,7-krát, v uvedenom poradí. Zvýšená expozícia mitapivátu v plazme môže zvýšiť riziko nespavosti. Súbežnému používaniu inhibítora CYP3A4 s Pyrukyndom je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4). Ak je súbežné používanie inhibítora CYP3A4 nevyhnutné, u pacientov sa má sledovať možné zvýšenie rizika nespavosti (pozri časť 4.2).

#### *Induktory CYP3A4*

Účinok rifampicínu (silného induktora CYP3A4) na farmakokinetiku jednorazovej dávky mitapivátu sa hodnotil v štúdií fázy 1. Rifampicín znížil  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$  a  $C_{max}$  mitapivátu o 91 %, 91 % a 77 %, v uvedenom poradí. Znížené expozície mitapivátu v plazme môžu znížiť účinnosť Pyrukyndu. Súbežnému používaniu induktorov CYP3A4 s Pyrukyndom je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4). Ak je súbežné používanie induktora CYP3A4 nevyhnutné, u pacientov sa má sledovať možné zníženie účinnosti mitapivátu.

#### *Látky znižujúce produkciu žalúdočnej kyseliny*

Rozpustnosť mitapivátu je závislá od pH (pozri časť 5.2) a súbežné podávanie s látkami znižujúcimi produkciu žalúdočnej kyseliny (napr. famotidínom) môže absorpciu mitapivátu znížiť (pozri časť 4.4). Súbežné používanie Pyrukyndu s liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdočného obsahu, sa v klinickej štúdií liekových interakcií nehodnotilo. Ak je súbežné používanie látok znižujúcich produkciu žalúdočnej kyseliny nevyhnutné, u pacientov sa má sledovať možné zníženie účinnosti mitapivátu.

### Účinok Pyrukyndu na iné lieky

#### *Substráty CYP3A4*

Mitapivát indukuje a môže inhibovať CYP3A4 (pozri časť 5.2) a súbežné podávanie s citlivými substrátmi CYP3A4 (napr. midazolamom) môže meniť systémovú expozíciu týchto liekov. Súbežné používanie Pyrukyndu so substrátmi tohto enzýmu sa v klinickej štúdií liekových interakcií nehodnotilo. Počas liečby Pyrukyndom sa má zvážiť alternatívna liečba, ktorá nie je založená na citlivých substrátoch CYP3A4 (pozri časť 4.4). Ak je súbežné podávanie Pyrukyndu s citlivými substrátmi CYP3A4 nevyhnutné, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, najmä v prípade substrátov s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanilu, karbamazepínu, cyklosporínu, ergotamínu, fentanyl, pimozidu, chinidínu, sirolímu, takrolímu).

#### *Hormonálna antikoncepcia*

Mitapivát môže meniť systémovú expozíciu hormonálnej antikoncepcie, ktorá je citlivým substrátom CYP3A4 (napr. etinylestradiolu) (pozri časť 4.4) a môže ovplyvniť jej účinnosť (pozri časť 4.6).

#### *Substráty UGT1A1, CYP2B6 a CYP2C*

Na základe údajov *in vitro* môže mitapivát indukovať UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (pozri časť 5.2) a môže znižovať systémovú expozíciu substrátom týchto enzýmov (napr. irinotekanu [UGT1A1], bupropiónu [CYP2B6]; omeprazolu [CYP2C19]; repaglinidu [CYP2C8]; warfarínu [CYP2C9]). Súbežné používanie Pyrukyndu so substrátmi týchto enzýmov sa v klinickej štúdií liekových interakcií nehodnotilo. Počas liečby Pyrukyndom sa má zvážiť alternatívna liečba, ktorá nie je založená na substrátoch UGT1A1 alebo citlivých substrátoch CYP2B6 alebo CYP2C (pozri časť 4.4). Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, u pacientov sa má sledovať strata terapeutického účinku substrátov týchto enzýmov, najmä tých s úzkym terapeutickým indexom (napr. irinotekanu

[UGT1A1]; cyklofosfamidu [CYP2B6]; kyseliny valproovej [CYP2C19]; paklitaxelu [CYP2C8]; warfarínu, fenytoínu [CYP2C9]).

#### *Substráty P-gp*

Na základe údajov *in vitro* môže mitapivát indukovať a inhibovať P-gp (pozri časť 5.2) a môže meniť systémovú expozíciu substrátov (napr. dabigatran etexilátu) tohto transportéra. Súbežné používanie Pyrukyndu so substrátmi týchto enzýmov sa v klinickej štúdii liekových interakcií nehodnotilo. Počas liečby Pyrukyndom sa má zvážiť alternatívna liečba, ktorá nie je založená na substrátoch P-gp (pozri časť 4.4). Ak je súbežné podávanie Pyrukyndu so substrátmi P-gp nevyhnutné, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, najmä v prípade substrátov s úzkym terapeutickým indexom (napr. kolchicínu, digoxínu).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku sa majú počas liečby Pyrukyndom vyhnúť otehotneniu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby Pyrukyndom a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke používať antikoncepciu. Mitapivát môže znižovať systémovú expozíciu hormonálnej antikoncepcie, ktorá je citlivým substrátom cytochrómu CYP3A4 (pozri časti 4.4 a 4.5). Je potrebné zvážiť ďalšie alebo alternatívne metódy antikoncepcie.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití mitapivátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Pyruynd sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa mitapivát a/alebo metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo sa vzdať liečby Pyrukyndom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku mitapivátu na plodnosť u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali reverzibilné účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3). Počas užívania mitapivátu môže dôjsť k ovplyvneniu schopnosti ženy a muža počať dieťa.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pyrukynd má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom sa má odporučiť, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo používaní strojov v prípade, že sa u nich počas liečby Pyrukyndom vyskytne nespavosť (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti Pyrukyndu je založené na skúsenostiach z randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdie dospelých pacientov s deficitom PK, ktorým

nebola pravidelne podávaná transfúzia (*ACTIVATE*) a jednoramennej klinickej štúdie dospelých pacientov s deficitom PK, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia (*ACTIVATE-T*).

Najčastejšou nežiaducou reakciou v oboch štúdiách bola nespavosť (19,4 %) a najčastejšie pozorované laboratórne abnormality boli zníženie hladiny estrónu u mužov (43,5 %) a zníženie hladiny estradiolu u mužov (8,7 %).

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie spojené s liečbou Pyrukyndom zistené v klinických štúdiách u pacientov s deficitom PK sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) alebo neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

#### **Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>
Psychické poruchy	Nespavosť	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Návaly horúčavy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina estrónu (muži)	Zvýšená hladina testosterónu v krvi (muži)  Znížená hladina estradiolu (muži)

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Akútna hemolýza*

Náhle prerušenie alebo ukončenie liečby Pyrukyndom môže viesť k akútnej hemolýze (pozri časť 4.4) Návod na prerušenie alebo ukončenie liečby nájdete v časti 4.2.

V štúdií fázy 2 sa u 2 z 52 pacientov (3,8 %) po náhlom vysadení Pyrukyndu vyskytla hemolýza vrátane 1 závažnej nežiaducej udalosti akútnej hemolýzy. U oboch pacientov, ktorým bola podaná úvodná dávka Pyrukyndu 300 mg dvakrát denne, sa počas prvých 3 týždňov liečby pozorovalo rýchle a veľké zvýšenie hladiny Hb. Nasledovalo náhle ukončenie liečby Pyrukyndom bez postupného znižovania dávky, čo malo za následok akútnu hemolýzu s anémiou. U pacientov, ktorí neskôr v priebehu liečby vynechali niekoľko dávok Pyrukyndu alebo u ktorých sa dávka postupne znižovala, sa prípady akútnej hemolýzy nevyskytli.

##### *Zmeny hladín pohlavných hormónov*

V podmienkach *in vitro* je mitapivát slabým inhibítorom aromatázy. V štúdií *ACTIVATE* došlo u 1 zo 16 (6,3 %) mužov k zvýšeniu hladiny testosterónu nad normálnu hodnotu a u 2 zo 16 (12,5 %) a 9 zo 16 (56,3 %) mužov došlo k poklesu hladín estradiolu a estrónu pod dolnú hranicu normy, v uvedenom poradí. V štúdií *ACTIVATE-T* došlo u 1 zo 7 mužov (14,3 %) k poklesu hladiny estrónu pod dolnú hranicu normy. Tieto zmeny hormonálnych hladín sa udržiavali počas celého obdobia štúdie. U pacientov, ktorí prestali užívať Pyrukynd na konci základného obdobia, boli hormonálne zmeny reverzibilné. Analýza hladín pohlavných hormónov u pacientok bola obmedzená vzhľadom na fyziologické zmeny hladín hormónov, ktoré sa očakávajú počas normálneho menštruačného cyklu a rôzne typy hormonálnej antikoncepcie, ktorú pacientky používali.



### *Nespavosť*

V štúdiu *ACTIVATE* bol hlásený podobný výskyt nespavosti u pacientov, ktorým bol podávaný Pyrukynd a u pacientov, ktorí dostávali placebo, a v štúdiu *ACTIVATE-T* bola hlásená u 6 z 27 (22,2 %) pacientov. V štúdiu fázy 2 sa u 5 z 27 (18,5 %) pacientov liečených dávkou 50 mg dvakrát denne a u 16 z 25 (64 %) pacientov liečených dávkou 300 mg dvakrát denne vyskytla nespavosť počas základného obdobia.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách sa u pacientov s deficitom PK hodnotili dávky mitapivátu až do 300 mg dvakrát denne. Zdravým dobrovoľníkom sa podávalo až 2 500 mg ako jednorazová dávka a 700 mg dvakrát denne počas 14 dní. Jeden pacient v klinickej štúdiu užíval 150 mg dvakrát denne, čo je dávka vyššia ako odporúčaná dávka v tejto štúdiu (50 mg dvakrát denne) a nevyskytli sa u neho žiadne súvisiace nežiaduce účinky.

U pacientov, ktorým bola v klinických štúdiách podávaná vyššia ako odporúčaná maximálna dávka 50 mg dvakrát denne, boli u všetkých pacientov hlásené nežiaduce udalosti zodpovedajúce bezpečnostnému profilu mitapivátu.

V prípade predávkovania je potrebné pacientov liečiť symptomaticky a podľa potreby im poskytnúť vhodné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, ATC kód: B06AX04

#### Mechanizmus účinku

Mitapivát je aktivátor pyruvátkinázy a pôsobí priamou väzbou na tetramér pyruvátkinázy. Forma pyruvátkinázy (*pyruvate kinase*, PKR) v erythrocytoch (*red blood cell*, RBC) je pri deficite PK mutovaná, čo vedie k zníženým hladinám adenozintrifosfátu (ATP), skrátenej životnosti RBC a chronickej hemolýze. Mitapivát zlepšuje energetickú homeostázu RBC zvýšením aktivity PKR.

#### Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovoľníkov sa po podaní dávky mitapivátu do dosiahnutia rovnovážneho stavu pozoroval pokles koncentrácie 2,3-difosfoglycerátu a zvýšenie koncentrácie ATP. Zmeny týchto farmakodynamických markerov sa nepovažujú za významné pre hodnotenie aktivity u osôb s deficitom PK, ktoré má vychádzať len z klinických parametrov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Pyrukyndu sa hodnotila v 2 medzinárodných klinických štúdiách fázy 3 u pacientov s deficitom PK: Štúdie *ACTIVATE* a *ACTIVATE-T*.

*Pacienti s deficitom PK, ktorým nebola pravidelne podávaná transfúzia (ACTIVATE)*

Účinnosť Pyrukyndu sa skúmala v medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu (*ACTIVATE*) na 80 dospelých pacientoch s deficitom PK, ktorým nebola

pravidelne podávaná transfúzia, pričom išlo o pacientov, ktorí nedostali viac ako 4 transfúzie počas 52 týždňov pred liečbou a ktorým nebola podaná žiadna transfúzia počas 3 mesiacov pred liečbou. Pacienti boli zaradení, ak mali zdokumentovanú prítomnosť aspoň 2 mutovaných alel génu PKLR, z ktorých aspoň 1 bola missense mutácia, a koncentráciu Hb nižšiu alebo rovnú 100 g/l. Pacienti, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie R479H alebo 2 non-missense mutácií (bez prítomnosti ďalšej missense mutácie) génu PKLR neboli zaradení, pretože u týchto pacientov v 2. fáze štúdie zameranej na dávkovanie nedošlo k zmene hladiny Hb (zmena oproti východiskovej hodnote Hb  $\geq 1,5$  g/dl pri  $> 50$  % hodnotení). Randomizácia bola stratifikovaná podľa priemernej koncentrácie Hb pri skríningu ( $< 85$  vs  $\geq 85$  g/l) a kategórie mutácie génu PKLR (missense/missense vs missense/non-missense). Po období titrácie dávky s 2 postupnými krokmi zvyšovania dávky až na 50 mg dvakrát denne pacienti pokračovali vo fixnej dávke Pyrukyndu počas 12 týždňov.

Z 80 pacientov s deficitom PK bolo 40 pacientov randomizovaných na Pyrukynd. Tridsaťpäť z 40 (87,5 %) pacientov, ktorým bol podávaný Pyrukynd, dostalo po období titrácie dávky optimalizovanú dávku 50 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby Pyrukyndom bol 24,1 týždňa (rozmedzie 23,6 až 27,4 týždňa). Celkovo bolo 30 (75 %) pacientov vystavených pôsobeniu Pyrukyndu počas  $> 24$  týždňov. Medzi 80 randomizovanými pacientmi bol medián veku 32,5 rokov (rozmedzie 18 až 78 rokov) a 40 % pacientov boli muži; rasa bola hlásená u 87,5 % pacientov, z ktorých bolo 75 % belochov, 10 % aziatov, 1,3 % pôvodných obyvateľov Havaja/iných tichomorských ostrovov a 1,3 % príslušníkov iných rás.

Východiskové charakteristiky ochorenia sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov s deficitom PK, ktorým nebola pravidelne podávaná transfúzia (ACTIVATE)**

Východiskové charakteristiky ochorenia <sup>1</sup>	Celkom N=80
<b>Hemoglobín (g/l), n</b>	80
Medián	85,08
(min, max)	(64,0; 102,3)
<b>Genotyp PKLR, n (%)</b>	
Missense/missense	55 (68,8)
Missense/non-missense	25 (31,3)
<b>Retikulocyty (frakcia 1), n</b>	80
Medián	0,4009
(min, max)	(0,038; 0,827)
<b>Nepriamy bilirubín (<math>\mu\text{mol/l}</math>), n</b>	76
Medián	74,647
(min, max)	(11,03; 294,7)
<b>LDH (U/l), n</b>	79
Medián	223,5
(min, max)	(101,0; 1190,5)
<b>Hemoglobín (g/l), n</b>	80
Medián	0,030
(min, max)	(0,03; 0,70)
<b>Feritín (<math>\mu\text{g/l}</math>), n</b>	77
Medián	479,420
(min, max)	(21,36; 5890,25)
<b>Kategória femorálneho T-skóre podľa DXA, n (%)</b>	
$\leq -2,5$	5 (6,3)
$> -2,5 - < -1,0$	36 (45,0)
$\geq -1,0$	38 (47,5)
Chýbajúci údaj	1 (1,3)
<b>Splenektómia v anamnéze, n (%)</b>	58 (72,5)
<b>Cholecystektómia v anamnéze, n (%)</b>	58 (72,5)

<b>Východiskové charakteristiky ochorenia<sup>1</sup></b>	<b>Celkom N=80</b>
<b>Predchádzajúca chelatačná liečba, n (%)</b>	15 (18,8)

DXA: duálna röntgenová absorpciometria, LDH: laktátdehydrogenáza.

<sup>1</sup> n je počet pacientov s úplnými údajmi.

Primárny koncový ukazovateľ, zmena hladiny Hb, bol definovaný ako zvýšenie koncentrácie Hb o  $\geq 15$  g/l oproti východiskovej hodnote, ktoré pretrvávalo počas 2 alebo viacerých plánovaných hodnotení (16., 20. a 24. týždeň) počas obdobia podávania fixnej dávky bez transfúzie. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti u pacientov s deficitom PK, ktorým nebola pravidelne podávaná transfúzia (ACTIVATE)**

	<b>Pyrukynd<sup>1</sup> N=40</b>	<b>Placebo<sup>1</sup> N=40</b>	<b>Rozdiel<sup>1</sup></b>	
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Upravený rozdiel<sup>2</sup> (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Zmena hladiny Hb</b>	16 (40%)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
<b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>	<b>Priemer LS (95 % IS)</b>	<b>Priemer LS (95 % IS)</b>	<b>Rozdiel priemerov LS (95 % IS)</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Hemoglobín (g/l)</b>	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
<b>Nepriamy bilirubín (<math>\mu</math>mol/l)</b>	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
<b>Retikulocyty (frakcia 1)</b>	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
<b>LDH (U/l)</b>	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
<b>Haptoglobín (g/l)</b>	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

IS: interval spoľahlivosti, Hb: hemoglobín, LDH: laktátdehydrogenáza, LS: metóda najmenších štvorcov

<sup>1</sup> Všetky p-hodnoty sú 2-stranné.

<sup>2</sup> Rozdiel upravený o stratifikačné faktory randomizácie.

<sup>3</sup> Sekundárne koncové ukazovatele sú priemerné zmeny oproti východiskovej hodnote v 16., 20. a 24. týždni pre Hb, nepriamy bilirubín, retikulocyty, LDH a haptoglobín.

Počas štúdie boli 2 (5,0 %) pacientom v ramene s Pyrukyndom a 7 (17,5 %) pacientom v ramene s placebom podané transfúzie.

Pätnásť zo 16 pacientov so zmenou hladiny Hb v štúdiu *ACTIVATE* pokračovalo v dlhodobej predĺženej štúdiu a ich údaje boli vhodné na hodnotenie udržania odpovede. U trinástich sa koncentrácia Hb oproti východiskovej hodnote udržala nad hranicou odpovede  $\geq 15$  g/l pri poslednom dostupnom hodnotení Hb bez potreby transfúzie. Medián trvania odpovede u 16 pacientov so zmenou hladiny Hb bol 6,9 mesiaca (rozmedzie 3,3 až 18,4 a viac mesiacov).

#### *Pacienti s deficitom PK, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia (ACTIVATE-T)*

Účinnosť Pyrukyndu sa skúmala v medzinárodnej, randomizovanej klinickej štúdiu s jedným ramenom (*ACTIVATE-T*) na 27 dospelých pacientoch s deficitom PK, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia. Pacienti, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia, boli definovaní ako pacienti, ktorí mali minimálne 6 transfúzných epizód a v anamnéze sa transfúzie vyskytovali v priemere nie častejšie ako raz za 3 týždne počas 52-týždňového obdobia pred informovaným súhlasom. Neexistovali žiadne obmedzenia týkajúce sa množstva jednotiek RBC prijatých počas 52-týždňového obdobia pred informovaným súhlasom. Pacienti boli zaradení, ak mali zdokumentovanú prítomnosť aspoň 2 mutovaných alel génu PKLR, z ktorých aspoň 1 bola missense mutácia. Pacienti, ktorí boli

homozygotní nosiči mutácie R479H alebo 2 non-missense mutácií (bez prítomnosti ďalšej missense mutácie) génu PKLR neboli zaradení, pretože u týchto pacientov nedošlo k zmene hodnoty Hb (zmena oproti východiskovej hodnote Hb  $\geq 1,5$  g/dl pri  $> 50$  % hodnotení) v 2. fáze štúdie zameranej na dávkovanie. Po období titrácie dávky s 2 postupnými krokmi zvyšovania dávky až na 50 mg dvakrát denne pacienti pokračovali vo fixnej dávke Pyrukyndu počas 24 týždňov.

U 27 liečených pacientov bol medián trvania liečby Pyrukyndom 40,3 týždňa (rozmedzie 16,3 až 46,3 týždňa). Celkovo bolo 20 (74,1 %) pacientov vystavených pôsobeniu Pyrukyndu počas  $> 40$  týždňov. Dvadsaťpäť z 27 (92,6 %) pacientov, ktorým bol podávaný Pyrukynd, dostalo po období titrácie dávky optimalizovanú dávku 50 mg dvakrát denne. Medián veku bol 36 rokov (rozmedzie 18 až 68 rokov) a 25,9 % pacientov boli muži; rasa bola hlásená u 85,2 % pacientov, z ktorých bolo 74,1 % belochov a 11,1 % aziatov. Východiskové charakteristiky ochorenia sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Východiskové charakteristiky ochorenia u pacientov s deficitom PK, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia (ACTIVATE-T)**

Východiskové charakteristiky ochorenia <sup>1</sup>	Pyrukynd N=27
<b>Hemoglobín (g/l), n</b> Medián (min, max)	27 91,0 (74; 109)
<b>Genotyp PKLR, n (%)</b> Missense/missense Missense/non-missense	20 (74,1) 7 (25,9)
<b>Feritín (µg/l), n</b> Medián (min, max)	18 748,445 (163,42; 5357,04)
<b>Transfúzna záťaž</b> <b>Počet transfúzných epizód štandardizovaných na 24 týždňov, n</b> Medián (min, max)	27 4,15 (2,8; 7,8)
<b>Počet jednotiek RBC štandardizovaných na 24 týždňov, n</b> Medián (min, max)	27 6,92 (2,8; 20,3)
<b>Katégoria femorálneho T-skóre podľa DXA, n (%)</b> $\leq -2,5$ $> -2,5 - < -1,0$ $\geq -1,0$ Chýbajúci údaj	1 (3,7) 15 (55,6) 10 (37,0) 1 (3,7)
<b>Splenektómia v anamnéze, n (%)</b>	21 (77,8)
<b>Cholecystektómia v anamnéze, n (%)</b>	23 (85,2)
<b>Predchádzajúca chelatačná liečba, n (%)</b>	24 (88,9)

DXA: duálna röntgenová absorpciometria, RBC: erytrocyt

<sup>1</sup> n je počet pacientov s úplnými údajmi.

Primárny koncový ukazovateľ, odpoveď na liečbu so znížením počtu transfúzií, bol definovaný ako  $\geq 33$  % zníženie počtu jednotiek RBC podaných transfúziou počas obdobia fixnej dávky v porovnaní s historickou transfúznou záťažou štandardizovanou na 24 týždňov.

Výsledky účinnosti u pacientov s deficitom PK, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia, sú uvedené v tabuľke 7.

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti u pacientov s deficitom PK, ktorým bola pravidelne podávaná transfúzia (ACTIVATE-T)**

Koncový bod	Pyrukynd N=27
Pacienti s odpoveďou na liečbu so znížením počtu transfúzií, n (%) 95 % IS	10 (37,0) (19,4; 57,6)
Percentuálne zníženie počtu jednotiek RBC oproti východiskovej hodnote <sup>1</sup> ≥ 33 až < 50 %, n (%) ≥ 50%, n (%) <sup>2</sup>	1 (3,7) 10 (37,0)
Pacienti bez podanej transfúzie, n (%) 95 % IS	6 (22,2) (8,6; 42,3)

IS: interval spoľahlivosti, RBC: červená krvinka

<sup>1</sup> Vypočíta sa ako celkový počet transfúzií jednotiek RBC podaných počas 52 týždňov pred informovaným súhlasom štandardizovaných na 24 týždňov.

<sup>2</sup> Jeden pacient s  $\geq 50\%$  znížením počtu jednotiek RBC oproti východiskovej hodnote bol v analýze primárneho koncového ukazovateľa (odpoveď so znížením počtu transfúzií) pacientom nereagujúcim na liečbu, pretože absolvoval < 12 týždňov liečby v období fixnej dávky.

Všetci šiesti (22,2 %) pacienti, ktorí boli bez transfúzie v *ACTIVATE-T*, zostali bez potreby transfúzie aj v dlhodobej predĺženej štúdií. Medián trvania odpovede u 6 pacientov so zmenou hodnoty Hb bol 17,0 mesiaca (rozmedzie 11,5 a viac až 21,8 a viac mesiacov).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pyrukyndom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### Staršie osoby

V klinických štúdiách s Pyrukyndom nebol zahrnutý dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac, aby bolo možné určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika mitapivátu bola charakterizovaná u zdravých dospelých a pacientov s deficitom PK. Mitapivát sa po perorálnom podaní ľahko vstrebáva, vo veľkej miere sa distribuuje a vykazuje nízky klírens.

Pri opakovanom podávaní bola zjavná autoindukcia klírensu mitapivátu.

Farmakokinetika mitapivátu vykazovala u zdravých dospelých osôb nízku až strednú variabilitu.

#### Absorpcia

Mitapivát sa ľahko vstrebával po jednorazových aj viacnásobných dávkach u zdravých osôb aj u pacientov s deficitom PK. Medián hodnôt  $T_{max}$  v rovnovážnom stave bol 0,5 až 1 hodinu po podaní dávky v celom skúmanom dávkovom rozmedzí (5 mg až 700 mg dvakrát denne).

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovej dávke bola približne 73 %.

Mitapivát vykazuje rozpustnosť závislú od pH. Vysoká rozpustnosť sa pozoruje do pH 5,5, pričom pri vyššom pH sa rozpustnosť znižuje, čo môže znížiť absorpciu mitapivátu.

### *Vplyv jedla*

Po podaní jednorazovej dávky zdravým osobám a jedle s vysokým obsahom tuku (približne 900 až 1 000 celkovo prijatých kalórií, pričom 500 až 600 kalórií pochádzalo z tukov, 250 kalórií zo sacharidov a 150 kalórií z bielkovín) nedošlo k žiadnej zmene  $AUC_{inf}$ , zatiaľ čo  $C_{max}$  mitapivátu sa znížilo o 42 %. Podávanie lieku Pyrukynd s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo klinicky významný vplyv na farmakokinetiku mitapivátu.

### Distribúcia

Mitapivát sa v plazme vo vysokej miere viaže na bielkoviny (97,7 %) s nízkou distribúciou v RBC. Priemerný distribučný objem (Vz) bol 135 l.

### Biotransformácia

Štúdie *in vitro* ukazujú, že mitapivát je primárne metabolizovaný CYP3A4. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 120 mg rádioaktívne značeného mitapivátu zdravým osobám bol hlavnou cirkulujúcou zložkou nezmenený mitapivát.

### *Štúdie liekových interakcií in vitro*

#### Metabolické dráhy

Mitapivát indukuje CYP3A4 a môže tiež indukovať CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT1A1. Mitapivát môže inhibovať CYP3A4.

#### Transportné systémy liekov

Mitapivát je substrátom P-gp a môže indukovať a inhibovať P-gp.

### Eliminácia

Mitapivát má priemerný  $t_{1/2}$  v rozmedzí od 16,2 do 79,3 hodiny po podaní jednorazovej perorálnej dávky (5 až 2 500 mg) nalačno zdravým osobám. Medián CL/F v rovnovážnom stave odvodený od populačnej farmakokinetiky bol 11,5, 12,7 a 14,4 l/h pre režimy 5 mg dvakrát denne, 20 mg dvakrát denne a 50 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí.

Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne značeného mitapivátu zdravým osobám bola celková výtťažnosť podanej rádioaktívnej dávky 89,1 %, z toho 49,6 % v moči (2,6 % v nezmenenej forme) a 39,6 % v stolici (menej ako 1 % v nezmenenej forme).

### Linearita/nelinearita

$AUC$  a  $C_{max}$  mitapivátu sa zvyšovali úmerne dávke v klinicky relevantnom rozsahu dávok 5 až 50 mg dvakrát denne u zdravých osôb a u pacientov s deficitom PK.

### Osobitné populácie

Žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku mitapivátu sa v závislosti na veku, pohlaví, rase alebo telesnej hmotnosti nepozorovali.

#### *Staršie osoby*

V klinických štúdiách *ACTIVATE* a *ACTIVATE-T* bol mitapivát podávaný 5 pacientom vo veku 65 rokov alebo starším. U týchto pacientov sa nepozorovali žiadne rozdiely vo farmakokinetike v porovnaní s mladšími pacientmi.

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika mitapivátu sa u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene neskúmala.

### Porucha funkcie obličiek

V rámci populačných farmakokinetických analýz sa hodnotil vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mitapivátu. Bolo hodnotených 24 pacientov s miernou (odhadovaná glomerulárna filtrácia [eGFR]  $\geq 60$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 4 so stredne ťažkou (eGFR  $\geq 30$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek. AUC v rovnovážnom stave bola podobná u pacientov s normálnou funkciou obličiek a miernou poruchou funkcie obličiek. Geometrický priemer AUC v ustálenom stave u malého počtu pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol vyšší ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ale bol v rozmedzí AUC v ustálenom stave, ktoré sa pozorovali u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika mitapivátu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mitapivát nebol karcinogénny u transgénnych myší rasH2 pri podávaní dvakrát denne počas minimálne 26 týždňov až do najvyššej celkovej dennej dávky 500 mg/kg/deň u myších samcov (6,4-násobný rozdiel v expozícii u ľudí) a 250 mg/kg/deň u myších samíc (2,6-násobný rozdiel v expozícii u ľudí).

V 2-ročnej štúdií karcinogenity na potkanoch sa pozorovali proliferačné a neoplastické zmeny v pečeni, štítnej žľaze, vaječníkoch a pankrease. Nálezy v pečeni a štítnej žľaze sa pripisovali indukcii enzýmov CYP a považovali sa za špecifické pre hlodavce. Vo vaječníkoch sa zaznamenal zvýšený výskyt a/alebo závažnosť hyperplázie granulóznych a/alebo luteálnych/granulóznych buniek pri hodnotách AUC<sub>0-12h</sub> mitapivátu  $> 100$ -násobne vyšších ako rozmedzie pozorované u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (MRHD) 50 mg dvakrát denne. U mužov zo všetkých dávkových skupín (30, 100 a 300 mg/kg/deň) sa pozorovala zvýšená incidencia a/alebo závažnosť benígnej acinárnej hyperplázie a adenómu exokrinného pankreasu: hladina dávky bez účinku nebola stanovená. Výskyt pankreatických nálezov bol len mimo rozmedzia, ktoré sa pozorovalo v minulosti u testovaného kmeňa pri dávke 300 mg/kg/deň (47-násobok ľudskej AUC<sub>0-12h</sub> pri MRHD). Relevancia nálezov z pankreasu pre človeka nie je známa.

Mitapivát nebol mutagénny v *in vitro* bakteriálnom reverznom mutačnom (Amesovom) teste. Mitapivát nebol klastogénny v *in vitro* mikrojadrovom teste na ľudských lymfocytoch ani v *in vivo* mikrojadrovom teste na kostnej dreni potkanov.

V štúdiách embryofetálneho vývoja sa pozorovali nežiaduce účinky na plod pri hodnotách AUC<sub>0-12h</sub> 63-násobne (potkany) a 3,1-násobne (králiky) vyšších ako hodnota AUC<sub>0-12h</sub> u ľudí pri MRHD.

V štúdií embryofetálnej toxicity na potkanoch bolo perorálne podávanie mitapivátu spojené s nežiaducimi udalosťami u plodu vrátane zníženia priemerného počtu a podielu životaschopných plodov, nižšej priemernej hmotnosti plodu a vonkajších malformácií, malformácií mäkkých tkanív a kostry súvisiacich s testovaným liekom. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku na matku a plod (*no-observed adverse effect level*, NOAEL) bola pri dávke 50 mg/kg/deň (13-násobok ľudskej AUC<sub>0-12h</sub> pri MRHD).

V štúdií embryofetálnej toxicity na králikoch viedlo perorálne podávanie mitapivátu k nižšej priemernej telesnej hmotnosti plodu. Nepozorovali sa žiadne účinky na morfológiu plodu. NOAEL pre matku a plod bola pri dávke 60 mg/kg/deň (1,5-násobok ľudskej AUC<sub>0-12h</sub> pri MRHD).

U potkanov sa v štúdiách prenatalného aj postnatalného vývoja a juvenilnej toxicity preukázalo, že mitapivát vyvoláva perinatálnu úmrtnosť v súvislosti s dystokiou/predĺženým pôrodom indukovanými liekom pri dávkach  $\geq 50$  mg/kg/deň ( $\geq 20$ -násobok ľudskej AUC<sub>0-12h</sub> pri MRHD).

V štúdií fertility a skorého embryonálneho vývoja nemalo perorálne podávanie mitapivátu dvakrát denne v dávkach do 300 mg/kg/deň u samcov potkanov a 200 mg/kg/deň u samíc potkanov pred

párením a počas neho a u samíc počas organogenézy za následok žiadne nežiaduce účinky na fertilitu u samcov alebo samíc zvierat. Pozorovali sa reverzibilné nálezy týkajúce sa reprodukčných orgánov mužov a žien, ktoré sa považovali za súvisiace s inhibíciou aromatázy. U mužov sa pozorovali reverzibilné mikroskopické nálezy (degenerácia semenotvorných kanálikov, retencia spermií, atypické reziduálne telieska v semenníkoch a zvýšený výskyt bunkových zvyškov v nadsemenníkoch) korelujúce s abnormálnymi nálezmi hodnotenia spermií (znížená pohyblivosť a hustota spermií, zvýšený počet abnormálnych spermií) pri hodnotách  $AUC_{0-12h} \geq 23$ -násobne vyšších ako je expozícia u ľudí pri MRHD. U samíc sa pozoroval znížený počet štádií estrálneho cyklu pred párením pri  $AUC_{0-12h}$  hodnotách 49-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí pri MRHD a táto zmena ustúpila po ukončení podávania lieku.

V štúdiách toxicity sa po opakovaných podaniach samcom a samiciam potkanov pozorovali zmeny reprodukčných orgánov, ktoré sa pripisovali inhibícii aromatázy. U mužov sa pri hodnotách  $AUC_{0-12h} \geq 4,7$ -násobku expozície ľudí pri MRHD pozorovali nižšie hmotnosti prídavných pohlavných žliaz a vyššie hmotnosti semenníkov, ako aj mikroskopické nálezy v semenníkoch a prídavných pohlavných žľazách. U samíc sa pri hodnotách  $AUC_{0-12h}$  3,0-násobku expozície u ľudí objavila vyššia hmotnosť vaječníkov a nižšia hmotnosť maternice a mikroskopické nálezy vo vaječníkoch a vagíne. Všetky nálezy boli reverzibilné.

V juvenilnej toxikologickej štúdii, začatej na potkanoch vo veku 7 dní a liečených až do pohlavnej dospelosti sa väčšina zistení súvisiacich s liečbou považovalo za súvisiace s inhibíciou aromatázy. U mužov sa od nízkej dávky 30 mg/kg/deň (1,5-násobok ľudskej  $AUC_{0-12h}$  pri MRHD) pozorovali mikroskopické nálezy v semenníkoch a pri  $\geq 150$  mg/kg/deň ( $\geq 22$ -násobok ľudskej  $AUC_{0-12h}$  pri MRHD) sa pozorovali oneskorená pohlavná zrelosť, abnormálne nálezy pri hodnotení spermií a zmeny v párení a plodnosti. U samíc sa pri vysokej dávke 200 mg/kg/deň (60-násobok ľudskej  $AUC_{0-12h}$  pri MRHD) pozorovali zmeny estrálneho cyklu. Všetky hodnotiteľné reprodukčné zmeny boli reverzibilné alebo čiastočne reverzibilné. Pokles a nárast telesnej hmotnosti súvisiaci s liečbou sa pozoroval u mužov a žien, v uvedenom poradí, pri  $\geq 20$ -násobku ľudskej  $AUC_{0-12h}$  pri MRHD a u žien nebol reverzibilný. Kostné zmeny vrátane nižšej hustoty a hmotnosti kostí sa pozorovali pri  $\geq 1,5$ - a  $\geq 20$ -násobnej expozícii u mužov a žien, v uvedenom poradí. Tieto zmeny boli úplne reverzibilné u žien; u mužov boli úplne reverzibilné pri 1,5-násobku expozície človeka a čiastočne reverzibilné pri vyšších úrovniach expozície.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
manitol (E421)  
stearyl fumarát sodný

#### Obalová vrstva

hypromelóza (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
monohydrát laktózy  
triacetín  
indigokarmín - hliník (E132)

#### Atrament na potlač

šelak (E904)  
čierny oxid železitý (E172)



hydroxid amónny (E527)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety mitapivátu sa dodávajú v blistrových puzdrách z PVC/PCTFE/Al a v škatuliach.

Balenie na titráciu a udržiavanie dávky:

### Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety

Škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet vo 4 blistrových puzdrách, každé s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

### Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety

Škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet vo 4 blistrových puzdrách, každé s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

### Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety

Škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet vo 4 blistrových puzdrách, každé s obsahom 14 filmom obalených tabliet.

Balenie na znižovanie dávky:

### Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety

Škatuľa obsahuje 7 filmom obalených tabliet v blistrovom puzdre.

### Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety + Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety

Každá škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami obsahuje:

7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 20 mg

7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 5 mg

### Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety + Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety

Každá škatuľa so 14 filmom obalenými tabletami obsahuje:

7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 50 mg

7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 20 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie po 56 x 5 mg filmom obalených tabliet)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### BLISTROVÉ PUZDRO (balenie po 56 x 5 mg filmom obalených tabliet)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

#### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

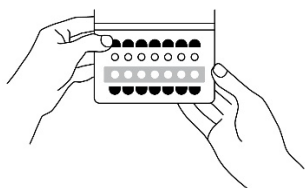
Filmom obalená tableta  
14 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

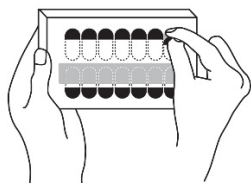
Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

##### POKYNY NA OTVORENIE

1. Na **STLAČENIE** použite palec.



2. Obráťte balenie, **ODLEPTE** vyvýšenú záložku na zadnej strane.



3. Pretlačte tabletu cez fóliu.

STLAČTE

ODLEPTE



NE

PO

UT

ST

ŠT

PI

SO

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 5 mg filmom obalených tablet)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

**2. LIEČIVO**

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
7 filmom obalených tablet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Tablety nerozdeľujte, nedrhte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

**BLISTROVÉ PUZDRO (balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 5 mg filmom obalených tablet a balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 20 mg a 7 x 5 mg filmom obalených tablet)**

### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

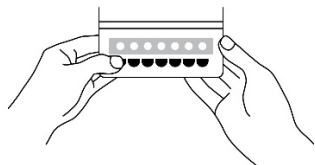
Filmom obalená tableta  
7 filmom obalených tablet

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

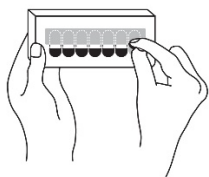
Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

#### POKYNY NA OTVORENIE

1. Na **STLAČENIE** použite palec.



2. Obráťte balenie, **ODLEPTE** vyvýšenú záložku na zadnej strane.



3. Pretlačte tabletu cez fóliu.  
Jednu tabletu denne

STLAČTE  
ODLEPTE

**1. týždeň/2. týždeň**

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

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/001 7 filmom obalených tabliet (7 × 5 mg filmom obalených tabliet)

EU/1/22/1662/003 14 filmom obalených tabliet (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (5 mg filmom obalené tablety)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 5 mg  
mitapivát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie po 56 x 20 mg filmom obalených tabliet)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### BLISTROVÉ PUZDRO (balenie po 56 x 20 mg filmom obalených tabliet)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

#### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

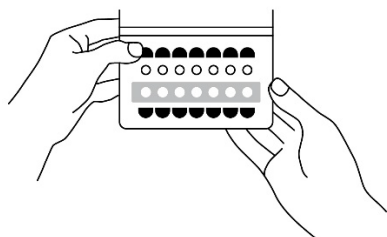
Filmom obalená tableta  
14 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

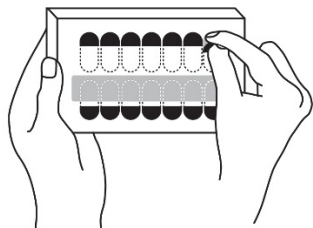
Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

##### POKYNY NA OTVORENIE

1. Na STLAČENIE použite palec.



2. Obráťte balenie, ODLEPTE vyvýšenú záložku na zadnej strane.



3. Pretlačte tabletu cez fóliu.

STLAČTE  
ODLEPTE



NE  
PO  
UT  
ST  
ŠT  
PI  
SO

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 20 mg a 7 x 5 mg filmom obalených tabliet)**

### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg  
filmom obalené tablety  
mitapivát

### 2. LIEČIVO

Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).  
Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Každé balenie so 14 filmom obalenými tabletami obsahuje:  
7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 20 mg  
7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 5 mg

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 20 mg  
Pyrukynd 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN





## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

**BLISTROVÉ PUZDRO (balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 20 mg a 7 x 5 mg filmom obalených tabliet a balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 50 mg a 7 x 20 mg filmom obalených tabliet)**

### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

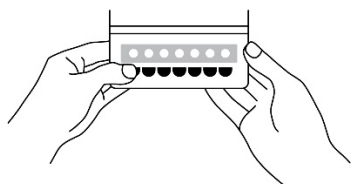
Filmom obalená tableta  
7 filmom obalených tabliet

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

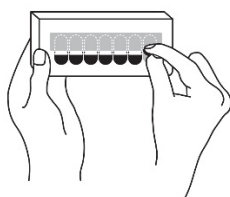
Tablety nerozdeľujte, nedrvtite, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

#### POKYNY NA OTVORENIE

1. Na **STLAČENIE** použite palec.



2. Obráťte balenie, **ODLEPTE** vyvýšenú záložku na zadnej strane.



3. Pretlačte tabletu cez fóliu.

Jednu tabletu denne

STLAČTE  
ODLEPTE

**1. týždeň/2. týždeň**

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

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/003 14 filmom obalených tabliet (7 × 5 mg + 7 × 20 mg filmom obalených tabliet)  
EU/1/22/1662/005 14 filmom obalených tabliet (7 × 20 mg + 7 × 50 mg filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (20 mg filmom obalené tablety)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 20 mg  
mitapivát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie po 56 x 50 mg filmom obalených tabliet)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### BLISTROVÉ PUZDRO (balenie po 56 x 50 mg filmom obalených tabliet)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

#### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (vo forme sulfátu)

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

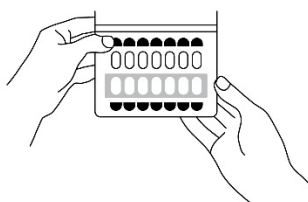
Filmom obalená tableta  
14 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

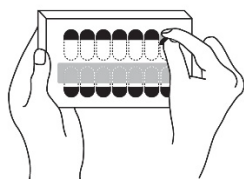
Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

##### POKYNY NA OTVORENIE

1. Na **STLAČENIE** použite palec



2. Obráťte balenie, **ODLEPTE** vyvýšenú záložku na zadnej strane.





3. Pretlačte tabletu cez fóliu.

STLAČTE  
ODLEPTE



NE  
PO  
UT  
ST  
ŠT  
PI  
SO

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA (balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 50 mg a 7 x 20 mg filmom obalených tabliet)**

### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg  
filmom obalené tablety  
mitapivát

### 2. LIEČIVO

Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).  
Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Každé balenie so 14 filmom obalenými tabletami obsahuje:  
7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 50 mg  
7 filmom obalených tabliet Pyrukynd 20 mg

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 50 mg  
Pyrukynd 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

**BLISTROVÉ PUZDRO (balenie na znižovanie dávky s obsahom 7 x 50 mg a 7 x 20 mg filmom obalených tabliet)**

### 1. NÁZOV LIEKU

Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety  
mitapivát

### 2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.  
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

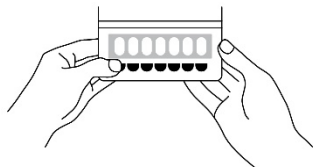
Filmom obalená tableta  
7 filmom obalených tabliet

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

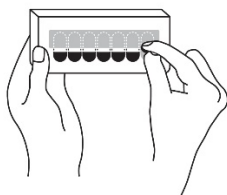
Tablety nerozdeľujte, nedrvte, nežujte, ani nerozpúšťajte.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

#### POKYNY NA OTVORENIE

1. Na **STLAČENIE** použite palec



2. Obráťte balenie, **ODLEPTE** vyvýšenú záložku na zadnej strane.



3. Pretlačte tabletu cez fóliu.  
Jednu tabletu denne

STLAČTE  
ODLEPTE

**1. týždeň**

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

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1662/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pyrukynd 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE (50 mg filmom obalené tablety)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pyrukynd 50 mg  
mitapivát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety mitapivát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Pyrukynd a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pyrukynd
3. Ako užívať Pyrukynd
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pyrukynd
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Pyrukynd a na čo sa používa**

Pyrukynd obsahuje liečivo mitapivát.

Pyrukynd sa používa na liečbu dospelých s dedičným ochorením nazývaným deficit pyruvátkinázy. U pacientov s deficitom pyruvátkinázy dochádza k zmenám enzýmu nazývanom pyruvátkináza v červených krvinkách, ktorý dôsledkom toho nefunguje správne. To vedie k príliš rýchlemu rozpadu červených krviniek, čo je proces známy ako hemolytická anémia.

Pyrukynd pomáha enzýmu pyruvátkináza fungovať lepšie. Zvyšuje energiu v červených krvinkách a bráni ich príliš rýchlemu rozpadu.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa účinku Pyrukyndu alebo dôvodu, prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pyrukynd**

#### **Neužívajte Pyrukynd**

- ak ste alergický na mitapivát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pyrukynd, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Je dôležité, aby ste tento liek neprestali užívať náhle, pretože to môže viesť k zhoršeniu vašej anémie a náhlemu rozpadu červených krviniek (akútnej hemolýze).

- Ak chcete prestať užívať Pyrukynd, najprv sa poraďte so svojím lekárom.
- Lekár vám povie, ako ukončiť užívanie tohto lieku - zvyčajne postupným znižovaním dávky. Je to preto, aby sa zabránilo akýmkoľvek vedľajším účinkom spôsobeným náhlým rozpadom červených krviniek.

Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch nájdete v časti 4 nižšie.

## Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajúce deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Nie je totiž známe, či je u nich mitapivát bezpečný a účinný.

## Iné lieky a Pyrukynd

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov dostupných bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Konkrétne:

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Pyrukyndu (napríklad nespavosť) alebo môžu zabrániť správne účinku Pyrukyndu:

- niektoré lieky na liečbu plesňových infekcií - napríklad itrakonazol;
- niektoré lieky na liečbu tuberkulózy - napr. rifampicín;
- niektoré lieky na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu - napríklad famotidín.

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože Pyrukynd môže zabrániť správne účinku týchto liekov:

- niektoré sedatíva - napr. midazolam;
- niektoré antikoncepcné lieky s obsahom hormónov - napr. etinylestradiol;
- niektoré chemoterapeutiká na liečbu nádorových ochorení - napr. irinotekán; cyklofosfamid, paklitaxel
- niektoré lieky, ktoré vám pomôžu prestať fajčiť – napr. bupropión;
- niektoré lieky na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu – napr. omeprazol;
- niektoré lieky na liečbu diabetu typu 2 - napr. repaglinid;
- niektoré lieky na riedenie krvi – napr. warfarín alebo dabigatran etexilát ;niektoré lieky na problémy so srdcom – napr. digoxín;
- niektoré lieky na liečbu epilepsie – napr. karbamazepín, fenytoín, kyselina valproová;
- niektoré lieky používané na úľavu od silnej bolesti – napr. alfentanil;
- niektoré lieky používané na predchádzanie odmietnutia orgánu po transplantácii orgánu. – napr. cyklosporín, sirolímus, takrolímus;
- niektoré lieky používané na liečbu porúch srdcového rytmu – napr. chinidín;
- niektoré lieky používané na liečbu migrén – napr. ergotamín;
- niektoré lieky používané na liečbu chronickej bolesti – napr. fentanyl;
- niektoré lieky používané na kontrolu mimovoľných pohybov alebo zvukov – napr. pimozid;
- niektoré lieky používané na liečbu alebo prevenciu vzplanutia dny – napr. kolchicín.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

### Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas liečby Pyrukyndom by ste nemali otehotnieť.

- Je to preto, že by mohlo dôjsť k poškodeniu vášho nenarodeného dieťaťa.
- Ak počas užívania tohto lieku otehotníte, ihneď sa poraďte so svojim lekárom.

### Dojčenie

Ak plánujete dojčiť, pred užitím tohto lieku sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom. Nie je totiž známe, či liek prechádza do materského mlieka a aké účinky môže mať na dieťa.

### Plodnosť

Počas užívania Pyrukyndu môže dôjsť k ovplyvneniu schopnosti ženy a muža počať dieťa. Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

## **Antikoncepcia pre ženy**

Ak môžete otehotnieť, musíte počas užívania Pyrukyndu používať spoľahlivú antikoncepciu. Taktiež musíte v užívaní antikoncepcie pokračovať najmenej 1 mesiac po užití poslednej dávky.

Počas užívania Pyrukyndu nemusia niektoré antikoncepčné lieky s obsahom hormónov (napr. tablety) fungovať tak dobre, ako sa očakáva, čo znamená, že môžete byť vystavená riziku otehotnenia.

O metódach antikoncepcie, ktoré môžu byť pre vás vhodné počas používania tohto lieku, sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas liečby Pyrukyndom môžete mať poruchy spánku (nespavosť). Ak tieto problémy zaznamenáte, buďte opatrní pri vedení vozidla alebo používaní strojov.

## **Pyrukynd obsahuje laktózu a sodík**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Pyrukynd**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Akú dávku užívať**

Odporúčaná začiatková dávka Pyrukyndu je jedna 5 mg tableta dvakrát denne. Lekár vám môže dávku postupne zvyšovať každých niekoľko týždňov na základe výsledkov krvných testov (hladiny hemoglobínu) a toho, ako vaše ochorenie na liečbu reaguje, až do maximálnej dávky jednej 50 mg tablety dvakrát denne.

V užívaní lieku by ste mali pokračovať, pokiaľ vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať.

## Ako liek užívať

Pyrukynd sa užíva ústami.

- Tabletu prehltajte celú.
- Liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Tablety nerozdeľujte, nedrvtite, nežujte, ani nerozpúšťajte.

## Staršie osoby

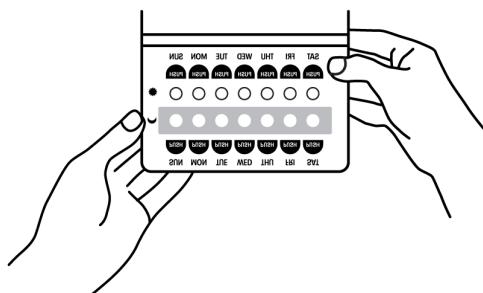
Pyrukynd sa používal u obmedzeného počtu pacientov vo veku 65 rokov a starších. Neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že starší pacienti potrebujú inú dávku ako mladší dospelí.

## Pokyny na otvorenie blistru

Nasledujúce obrázky znázorňujú, ako vybrať tabletu z blistra.

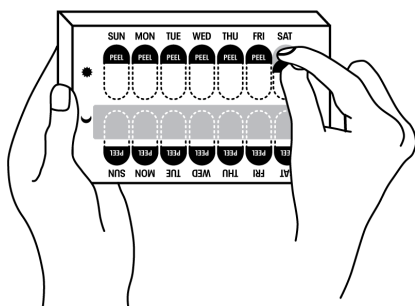
Nájdite správne miesto na blistri označené dňom v týždni a prípadne časom dňa (ranná alebo večerná dávka, ako je uvedené na blistri pomocou symbolov slnka a mesiaca). Pri príslušnej záložke:

1. Na **STLAČENIE** použite palec.



Na obrázku vyššie je znázornená vnútorná strana blistrového puzdra.

2. Obráťte balenie, **ODLEPTE** vyvýšenú záložku na zadnej strane.



Na obrázku vyššie je znázornená zadná strana blistrového puzdra.

3. Pretlačte tabletu cez fóliu.

## Ak užijete viac Pyrukyndu, ako máte

Ak ste užili viac Pyrukyndu, ako ste mali, ihneď sa poraďte s lekárom alebo kontaktujte najbližšie oddelenie lekárskej pohotovosti. Vezmite si so sebou balenie lieku, aby ste mohli lekárovi ukázať, aký liek ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Pyrukynd**

- Ak ste sa oneskorili s užitím dávky o 4 hodiny alebo menej, užite ju čo najskôr.
- Ak ste sa oneskorili s užitím dávky o viac ako 4 hodiny, neužívajte pôvodnú dávku. Ďalšiu plánovanú dávku užite ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Pyrukynd**

Neprestaňte tento liek užívať náhle.

- Ak chcete prestať užívať Pyrukynd, najprv sa poraďte so svojim lekárom.
- Lekár vám povie, ako ukončiť užívanie tohto lieku - zvyčajne postupným znižovaním dávky.

Je to preto, aby sa zabránilo akýmkoľvek vedľajším účinkom spôsobeným náhlým rozpadom červených krviniek.

Viac informácií o týchto vedľajších účinkoch nájdete v časti 4 nižšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Poruchy spánku (nespavosť)
- Znížené hladiny hormónu estrón - pozorované v krvných testoch u mužov
- Nevoľnosť

**Časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- Návaly horúčavy
- Zvýšené hladiny hormónu testosterón - pozorované v krvných testoch u mužov
- Znížené hladiny hormónu estradiol - pozorované v krvných testoch u mužov

### **Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ak náhle prestanete užívať Pyrukynd**

Ak náhle prestanete užívať Pyrukynd, medzi príznaky môžu patriť:

- veľká únava
- zožltnutie pokožky a očného bielka (žltáčka)
- bolesť chrbta
- tmavý moč

Ak sa u vás po vysadení tohto lieku vyskytne niektorý z týchto príznakov, ihneď sa poraďte so svojim lekárom.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Pyrukynd

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, puzdre blistra a blistri za EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Pyrukynd obsahuje

Liečivo je mitapivát.

#### Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg mitapivátu (vo forme sulfátu).

#### Pyrukynd 5 mg, 20 mg a 50 mg filmom obalené tablety

Ďalšie zložky sú:

- *Jadro tablety*: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, manitol (E421) a stearyl fumarát sodný.
- *Obalová vrstva*: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetín, indigokarmín – hliník (E132).
- *Atrament na potlač*: šelak (E904), čierny oxid železitý (E172) a hydroxid amónny (E527).

Pozri časť 2 "Pyrukynd obsahuje laktózu a sodík".

### Ako vyzerá Pyrukynd a obsah balenia

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, modré, filmom obalené tablety s priemerom približne 5 mm, s označením "M5" vytlačeným čiernym atramentom na jednej strane a hladké na druhej strane.

Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, modré, filmom obalené tablety s priemerom približne 8 mm, s označením "M20" vytlačeným čiernym atramentom na jednej strane a hladké na druhej strane.

Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety sú oválne, modré, filmom obalené tablety s rozmermi približne 16 mm x 6,8 mm, s označením "M50" vytlačeným čiernym atramentom na jednej strane a hladké na druhej strane.

### Balenie na začiatočnú a pokračovaciu liečbu

Pyrukynd 5 mg, 20 mg a 50 mg filmom obalené tablety sú dostupné v 4 blistrových puzdrách, každé s obsahom 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet.

### Balenie na znižovanie dávky alebo ukončenie liečby

Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistroch obsahujúcich 7 filmom obalených tabliet.

Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety + Pyrukynd 5 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrových puzdrách obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet (7 filmom obalených tabliet 20 mg + 7 filmom obalených tabliet 5 mg)

Pyrukynd 50 mg filmom obalené tablety + Pyrukynd 20 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrových puzdrách obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet (7 filmom obalených tabliet 50 mg + 7 filmom obalených tabliet 20 mg)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.