

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete
Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete
Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,3 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg mitapivata (v obliki sulfata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete

Modre, okrogle, filmsko obložene tablete, premera približno 5 mm z napisom "M5", natisnjenim s črnim črnilom, na eni strani in brez napisa na drugi strani tablete.

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete

Modre, okrogle filmsko obložene tablete premera, približno 8 mm, z napisom "M20", natisnjenim s črnim črnilom, na eni strani in brez napisa na drugi strani tablete.

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete

Modre, podolgovate filmsko obložene tablete, velikosti približno 16 mm x 6,8 mm, z napisom "M50", natisnjenim s črnim črnilom, na eni strani in brez napisa na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pyrukynd je indicirano za zdravljenje pomanjkanja piruvat kinaze (pomanjkanje PK) pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg peroralno dvakrat na dan.

Za postopno zvečevanje ravni hemoglobina (Hb) in maksimiranje učinka je treba zdravilo Pyrukynd titrirati čez zaporedne odmerke 5 mg dvakrat na dan, 20 mg dvakrat na dan in 50 mg dvakrat na dan, pri čemer se zaporedni odmerki zvečajo vsake 4 tedne (glejte preglednico 1). Raven Hb in potrebo po transfuziji je treba oceniti pred zvečanjem odmerka na naslednjo raven, ker lahko nekateri bolniki dosežejo in vzdržujejo normalne ravni Hb pri 5 mg dvakrat na dan ali 20 mg dvakrat na dan. Največji priporočeni odmerek je 50 mg dvakrat na dan.

Zdravljenje z zdravilom Pyrukynd je namenjeno dolgoročni uporabi. Zdravilo Pyrukynd je treba ukiniti, če se bolniku stanje hemolitične anemije pri največjem priporočenem odmerku ne izboljša, kar temelji na vseh laboratorijskih rezultatih in kliničnem statusu bolnika, če ni druge razlage za pomanjkanje odziva (npr. krvavitev, operacija, druge sočasne bolezni).

Preglednica 1: Titriranje odmerka in vzdrževalna shema

Trajanje	Titriranje in vzdrževanje odmerka
Od 1. dne do 4. tedna	Vsi bolniki: • 5 mg dvakrat na dan
Od 5. tedna do 8. tedna	Če je raven Hb pod normalnim razponom ali je bila pri bolniku potrebna transfuzija v zadnjih 8 tednih: • zvečajte na 20 mg dvakrat na dan in vzdržujte 4 tedne. Če je raven Hb znotraj normalnega razpona in pri bolniku v zadnjih 8 tednih ni bila potrebna transfuzija: • vzdržujte 5 mg dvakrat na dan.
Od 9. tedna do 12. tedna	Če je raven Hb pod normalnim razponom ali je bila pri bolniku potrebna transfuzija v zadnjih 8 tednih: • zvečajte odmerek na 50 mg dvakrat na dan in ga nato vzdržujte. Če je raven Hb znotraj normalnega razpona in pri bolniku v zadnjih 8 tednih ni bila potrebna transfuzija: • vzdržujte trenutni odmerek (5 mg dvakrat na dan ali 20 mg dvakrat na dan).
Vzdrževanje	Če se raven Hb zniža, pride v poštev titriranje navzgor do največ 50 mg dvakrat na dan po zgornji shemi.

Prekinitev ali ukinitve

Da se zmanjša tveganje akutne hemolize, se je treba izogibati nenadni prekinitvi ali ukinitvi zdravila Pyrukynd. Odmerek je treba zmanjševati, tako da se zdravilo postopoma ukini v obdobju 1-2 tednov (glejte preglednico 2). Bolnike je treba spremljati glede znakov akutne hemolize s poslabšanjem anemije (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Preglednica 2: Shema postopnega zmanjševanja odmerka

Trenutni odmerek	Shema postopnega zmanjševanja odmerka		
	od 1. do 7. dne	od 8. do 14. dne	15. dan
5 mg dvakrat na dan	5 mg enkrat na dan	ukinitev	N/A
20 mg dvakrat na dan	20 mg enkrat na dan	5 mg enkrat na dan	ukinitev
50 mg dvakrat na dan	50 mg enkrat na dan	20 mg enkrat na dan	ukinitev

N/A: navedba smiselno ni potrebna.

Izpuščen odmerek

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila Pyrukynd za čas 4 ure ali manj, je treba odmerek vzeti čimprej. Če bolnik pozabi vzeti odmerek za čas več kot 4 ure, ne sme vzeti nadomestnega odmerka, ampak mora počakati do naslednjega načrtovanega odmerka. Nato se mora bolnik vrniti na svojo normalno shemo odmerjanja.

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Če je potrebno zmanjšanje odmerka zaradi obravnave neželenih učinkov in/ali prenašanja zdravila, se lahko odmerek zmanjša na naslednjo manjšo raven odmerka, 20 mg dvakrat na dan ali 5 mg dvakrat na dan.

Če mora bolnik prenehati jemati zdravilo, zaradi neželenega učinka, se je treba ravnati po shemi za postopno zmanjševanje odmerka (preglednica 2). V situacijah, v katerih je za bolnika tveganje zaradi neželenega učinka večje kot tveganje akutne hemolize zaradi nenadne ukinitve zdravila, zdravljenje lahko prekinete brez postopnega zmanjševanja odmerka, bolnike pa je treba spremljati glede znakov akutne hemolize s poslabšanjem anemije.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih je na voljo malo podatkov. Pri starejših bolnikih ne priporočajo spreminjanja odmerka (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je na voljo malo podatkov. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ne priporočajo spreminjanja odmerka (glejte poglavje 5.2.).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro podatkov ni na voljo. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pyrukynd pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Opravili so predklinične študije pri mladih živalih (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Zdravilo Pyrukynd se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele. Tablet ni dovoljeno prerezati, zdrobiti, žvečiti ali raztopiti, ker trenutno ni na voljo podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Akutna hemoliza

Po nenadni prekinitvi dajanja ali ukinitvi zdravila Pyrukynd so opazili akutno hemolizo s poznejšo anemijo (glejte poglavje 4.8). Nenadni prekinitvi dajanja ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom Pyrukynd se je treba izogibati. Namesto nenadnega prenehanja dajanja zdravila se priporoča postopno zmanjševanje odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Če bolniki nenadoma prenehajo jemati zdravilo, jih je treba spremljati glede znakov akutne hemolize in anemije, ki lahko med drugimi simptomi in znaki vključujejo: zlatenico, ikterus beločnice in temen urin.

Učinkovitost pri različnih vrstah mutacij

V obeh kliničnih študijah 3. faze *ACTIVATE* in *ACTIVATE-T* so bili izključeni bolniki, ki so bili homozigotni za mutacijo R479H ali so imeli 2 mutaciji brez spremenjenega pomena (brez prisotnosti druge mutacije s spremenjenim pomenom) na genu PKLR. V klinični študiji 2. faze je bilo 10 preiskovancev z 2 mutacijama z nespremenjenim pomenom (brez prisotnosti druge mutacije s spremenjenim pomenom) na genu PKLR in 5 preiskovancev, homozigotnih za mutacijo R479H. Za bolnike s temi mutacijami je manj verjetno, da se bodo odzvali na zdravljenje z zdravilom Pyrukynd (glejte poglavje 5.1). Zdravljenje je treba prekiniti, če ni videti klinične koristi (glejte poglavje 4.2).

Interakcije med zdravili

Hormonski kontraceptivi

Mitapivat lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost hormonskim kontraceptivom, ki so občutljivi substrati citokroma P450 3A4 (CYP3A4) (npr. etinilestradiol) (glejte poglavje 4.5). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo dodatne ali alternativne načine kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Sočasna uporaba določenih zdravil z mitapivatom lahko zveča tveganje nespečnosti ali povzroči spremembe učinkovitosti mitapivata ali spremembe učinkovitosti sočasno uporabljanih zdravil (glejte poglavje 4.5). Na začetku ali prekinitvi zdravljenja z mitapivatom ali drugih zdravil, ki se dajejo sočasno z mitapivatom je treba pomisliti na morebitne interakcije med zdravili.

Laktoza

Zdravilo Pyrukynd vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mitapivat presnavlja predvsem CYP3A4 in je substrat za P-glikoprotein (P-gp). Mitapivat inducira CYP3A4 in lahko inducira tudi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in uridin difosfat glukuronoziltransferazo 1A1 (UGT1A1). Mitapivat lahko inhibira CYP3A4. Mitapivat lahko inducira in inhibira P-gp (glejte poglavje 5.2).

Učinki drugih zdravil na zdravilo Pyrukynd

Inhibitorji CYP3A4

Učinek itrakonazola (močan inhibitor CYP3A4) na farmakokinetiko enkratnega odmerka mitapivata so ocenili v študiji 1. faze. Itrakonazol je zvečal AUC_{0-t} , AUC_{∞} oziroma C_{max} mitapivata za 4,7-krat, 4,9-krat oziroma 1,7-krat. Zvečane izpostavljenosti plazme mitapivatu lahko zvečajo tveganje nespečnosti. Sočasni uporabi inhibitorjev CYP3A4 z zdravilom Pyrukynd se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4). Če se sočasni uporabi z inhibitorjem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede zvečanega tveganja nespečnosti (glejte poglavje 4.2).

Induktorji CYP3A4

Učinek rifampicina (močan induktor CYP3A4) na farmakokinetiko enkratnega odmerka mitapivata so ocenili v študiji 1. faze. Rifampicin je zmanjšal AUC_{0-t} , AUC_{∞} oziroma C_{max} mitapivata za 91 %, 91 % oziroma 77 %. Zmanjšane izpostavljenosti plazme mitapivatu lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Pyrukynd. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 z zdravilom Pyrukynd se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4). Če se sočasni uporabi z induktorjem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede zmanjšane učinkovitosti mitapivata.

Sredstva, ki zmanjšujejo želodčno kislino

Topnost mitapivata je odvisna od pH (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba s sredstvi, ki zmanjšujejo želodčno kislino (npr. famotidin) lahko zmanjša absorpcijo mitapivata (glejte poglavje 4.4). Sočasne uporabe zdravila Pyrukynd z zdravili, ki zvišajo želodčni pH, v klinični študiji interakcij med zdravili niso ocenili. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi sredstev, ki zmanjšujejo želodčno kislino, je treba bolnike spremljati glede zmanjšane učinkovitosti mitapivata.

Učinek zdravila Pyrukynd na druga zdravila

Substrati CYP3A4

Mitapivat inducira in lahko inhibira CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba z občutljivimi substrati CYP3A4 (npr. midazolam) lahko spremeni sistemsko izpostavljenost tem zdravilom. Sočasne uporabe zdravila Pyrukynd s substrati tega encima v klinični študiji interakcij med zdravili niso ocenili. Med zdravljenjem z zdravilom Pyrukynd pridejo v poštev alternativna zdravila, ki niso občutljivi substrati CYP3A4 (glejte poglavje 4.4). Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi zdravila Pyrukynd z občutljivimi substrati CYP3A4, je treba bolnike skrbno spremljati posebno glede substratov z ozkim terapevtskim oknom (npr. alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, ergotamin, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus, takrolimus).

Hormonski kontraceptivi

Mitapivat lahko spremeni sistemsko izpostavljenost hormonskim kontraceptivom, ki so občutljivi substrati CYP3A4 (npr. etinilestradiol) (glejte poglavje 4.4) in lahko vpliva na njihovo učinkovitost (glejte poglavje 4.6).

Substrati UGT1A1, CYP2B6 in CYP2C

Na podlagi podatkov in vitro lahko mitapivat inducira UGT1A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 (glejte poglavje 5.2) in lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost substratom teh encimov (npr. irinotekan [UGT1A1]; bupropion [CYP2B6]; omeprazol [CYP2C19]; repaglinid [CYP2C8]; varfarin [CYP2C9]). Sočasne uporabe zdravila Pyrukynd s substrati teh encimov v klinični študiji interakcij med zdravili niso ocenili. Med zdravljenjem z zdravilom Pyrukynd pridejo v poštev alternativna zdravila, ki niso substrati UGT1A1 ali občutljivi substrati CYP2B6 ali CYP2C (glejte poglavje 4.4). Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi, je treba bolnike spremljati glede izgube terapevtskega učinka substratov teh encimov, posebno tistih z ozkim terapevtskim oknom (npr. irinotekan [UGT1A1]; ciklofosamid [CYP2B6]; valproična kislina [CYP2C19]; paklitaksel [CYP2C8]; varfarin, fenitoin [CYP2C9]).

Substrati P-gp

Na podlagi podatkov in vitro lahko mitapivat inducira in inhibira P-gp (glejte poglavje 5.2) in lahko spremeni sistemsko izpostavljenost substratom (npr. dabigatran eteksilat) tega prenašalca. Sočasne

uporabe zdravila Pyrukynd s substrati P-gp v klinični študiji interakcij med zdravili niso ocenili. Med zdravljenjem z zdravilom Pyrukynd pridejo v poštev alternativna zdravila, ki niso substrati P-gp (glejte poglavje 4.4). Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi zdravila Pyrukynd s substrati P-gp, je treba bolnike skrbno spremljati posebno glede substratov z ozkim terapevtskim oknom (npr. kolhicin, digoksin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri ženskah

Med jemanjem zdravila Pyrukynd, ženske v rodni dobi ne smejo zanositi.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Pyrukynd in še najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati kontracepcijo. Mitapivat lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost hormonskim kontraceptivom, ki so občutljivi substrati CYP3A4 (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Razmisliti je treba o dodatnih ali alternativnih načinih kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi mitapivata pri nosečnicah je na voljo malo ali nič podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Pyrukynd ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se mitapivat in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Pyrukynd, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku mitapivata na plodnost, pridobljenih na ljudeh, ni na voljo. Študije na živalih so pokazale reverzibilne učinke na reproduktivne organe moških in žensk (glejte poglavje 5.3). Mitapivat med jemanjem lahko vpliva na sposobnost spočetja pri ženski in pri moškem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pyrukynd ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo previdni, kadar vozijo ali upravljajo stroje, za primer, če zdravljenje z zdravilom Pyrukynd pri njih povzroči nespečnost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostna ocena zdravila Pyrukynd temelji na izkušnjah iz randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane klinične študije odraslih bolnikov s pomanjkanjem PK, ki niso prejeli rednih transfuzij (ACTIVATE) in klinične študije odraslih bolnikov s pomanjkanjem PK z eno samo skupino, ki so prejeli redne transfuzije (ACTIVATE-T).

Najpogostejši neželeni učinek v obeh študijah je bila nespečnost (19,4 %), najpogostejši ugotovljeni laboratorijski nenormalnosti pa sta bili znižan estron (pri moških) (43,5 %) in znižan estradiol (pri moških) (8,7 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželene učinke, povezane z zdravilom Pyrukynd, ugotovljene v kliničnih študijah bolnikov s pomanjkanjem PK, kaže preglednica v nadaljevanju.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni prebavil	navzea	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		vročinski valovi
Preiskave	znižan estron (moški)	zvišan testosteron v krvi (moški)
		znižan estradiol (moški)

Opis izbranih neželenih učinkov

Akutna hemoliza

Nenadna prekinitev dajanja ali ukinitve zdravila Pyrukynd lahko povzroči akutno hemolizo (glejte poglavje 4.4). Za smernice o tem, kako začasno ali za stalno prekinete zdravljenje, glejte poglavje 4.2.

V študiji 2. faze se je pri 2 od 52 bolnikov (3,8 %) po nenadni ukinitvi zdravila Pyrukynd pojavila hemoliza, vključno z 1 resnim neželenim učinkom akutne hemolize. Pri obeh bolnikih, ki sta prejela začetni odmerek zdravila Pyrukynd 300 mg dvakrat na dan, so opazili hiter in velik porast Hb med prvimi 3 tedni zdravljenja. Temu je sledila nenadna ukinitve zdravila Pyrukynd brez postopnega zmanjševanja odmerka, kar je povzročilo akutno hemolizo z anemijo. Pri bolnikih, ki so pozabili vzeti nekaj odmerkov zdravila Pyrukynd v poznejšem poteku zdravljenja, ali pri katerih je bil odmerek postopno zmanjševan, se dogodki akutne hemolize niso pojavili.

Spremembe ravni spolnih hormonov

Mitapivat je šibek inhibitor aromataze in vitro. V študiji ACTIVATE se je pri 1 od 16 (6,3 %) moških testosteron zvišal nad normalne vrednosti, pri 2 od 16 (12,5 %) oziroma pri 9 od 16 (56,3 %) moških pa sta se estradiol oziroma estron znižala pod spodnjo mejo normalnih vrednosti. V študiji ACTIVATE-T se je pri 1 od 7 moških (14,3 %) estron znižal pod spodnjo mejo normalnih vrednosti. Te spremembe hormonskih ravni so trajale celotno obdobje študije. Pri bolnikih, ki so prenehali jemati zdravilo Pyrukynd na koncu glavnega obdobja, so bile hormonske spremembe reverzibilne. Analiza spolnih hormonov pri bolnicah je bila omejena zaradi fizioloških variacij hormonskih ravni, ki so pričakovane preko vsega normalnega menstrualnega cikla in zaradi različnih vrst hormonskih kontraceptivov, ki so jih uporabljale bolnice.

Nespečnost (insomnia)

V študiji ACTIVATE so poročali o nespečnosti s podobno pogostnostjo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pyrukynd, in bolnikih, ki so prejeli placebo. O njej so poročali pri 6 od 27 (22,2 %) bolnikov v študiji ACTIVATE-T. V študiji 2. faze se je v glavnem obdobju nespečnost pojavila pri 5 od 27 (18,5 %) bolnikov, zdravljenih s 50 mg dvakrat na dan, in pri 16 od 25 (64 %) bolnikov, zdravljenih s 300 mg dvakrat na dan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah bolnikov s pomanjkanjem PK so ocenjevali odmerke mitapivata do 300 mg dvakrat na dan. Zdravi prostovoljci so prejeli do 2 500 mg kot enkraten odmerek in 700 mg dvakrat na dan 14 dni. En bolnik v klinični študiji je vzel 150 mg dvakrat na dan, odmerek, ki je bil večji od priporočenega odmerka v tisti študiji (50 mg dvakrat na dan) in ni opazil nobenih povezanih neželenih učinkov.

Bolniki, ki so v kliničnih študijah prejeli odmerke, ki so bili večji od priporočenega največjega odmerka 50 mg dvakrat na dan, so poročali o neželenih učinkih, ki so se skladali z varnostnim profilom mitapivata pri vseh bolnikih.

V primeru prevelikega odmerka je treba bolnike zdraviti simptomatsko in jim po potrebi nuditi ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga krvna zdravila, oznaka ATC: B06AX04

Mehanizem delovanja

Mitapivat je aktivator piruvat kinaze in deluje tako, da se direktno veže na tetramer piruvat kinaze. Pri pomanjkanju PK je v rdečih krvničkah oblika piruvat kinaze mutirana (red blood cell - RBC) (PKR), kar povzroči znižano raven adenozintrifosfata (ATP), skrajšano življenjsko dobo RBC in kronično hemolizo. Mitapivat izboljša energijsko homeostazo RBC, tako da zveča aktivnost PKR.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih prostovoljcih so po odmerjanju mitapivata do stanja dinamičnega ravnovesja ugotovili zmanjšanje koncentracije 2,3 difosfoglicerata in zvečanje koncentracije ATP. Menijo, da spremembe teh farmakodinamičnih markerjev niso pomembne za oceno aktivnosti pri bolnikih s pomanjkanjem PK, ki se mora zanašati samo na klinične parametre.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Pyrukynd so ocenili v 2 multinacionalnih kliničnih študijah 3. faze pri bolnikih s pomanjkanjem PK: *ACTIVATE* in *ACTIVATE-T*.

Bolniki s pomanjkanjem PK, ki niso prejeli rednih transfuzij (ACTIVATE)

Učinkovitost zdravila Pyrukynd so raziskovali v multinacionalni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji (*ACTIVATE*) pri 80 odraslih bolnikih s pomanjkanjem PK, ki niso prejeli rednih transfuzij, kar je definirano s tem, da so imeli največ 4 transfuzije v 52-tedenskem obdobju pred zdravljenjem in nobene transfuzije v 3-mesečnem obdobju pred zdravljenjem. V študijo so bili vključeni bolniki, če so imeli dokumentirano prisotnost vsaj 2 mutantnih alelov na genu PKLR, od katerih je bila vsaj ena mutacija s spremenjenim pomenom, in koncentracijo Hb manjšo od ali enako 100 g/l. Bolnike, homozigotne za mutacijo R479H ali z 2 mutacijama z nespremenjenim pomenom (brez prisotnosti druge mutacije s spremenjenim pomenom)

na genu PKLR so izključili, ker ti bolniki, v študiji razpona odmerkov 2. faze, niso dosegli odziva Hb (sprememba od izhodišča v $Hb \geq 1,5$ g/dl pri > 50 % ocen). Randomizacija je bila stratificirana po povprečju presejanja koncentracij Hb (< 85 proti ≥ 85 g/l) in kategoriji mutacije gena PKLR (s spremenjenim pomenom/s spremenjenim pomenom proti s spremenjenim pomenom/z nespremenjenim pomenom). Po obdobju titriranja odmerkov z 2 zaporednima korakoma za zvečanje ravni odmerka do 50 mg dvakrat na dan, so bolniki nadaljevali na stalnem odmerku zdravila Pyrukynd 12 tednov.

Med 80 bolniki s pomanjkanjem PK je bilo 40 bolnikov randomiziranih na zdravilo Pyrukynd. Petintrideset od teh 40 (87,5 %) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pyrukynd, je po obdobju titriranja odmerka prejelo optimiziran odmerek 50 mg dvakrat na dan. Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Pyrukynd je bilo 24,1 tedna (razpon 23,6 do 27,4 tedna). V celoti je bilo 30 (75 %) bolnikov izpostavljenih zdravilu Pyrukynd > 24 tednov. Med 80 randomiziranimi bolniki je bila mediana starost 32,5 leta (razpon 18 do 78), 40 % jih je bilo moških. Pri 87,5 % bolnikov so poročali tudi o rasni pripadnosti: 75 % je bilo belcev, 10 % Azijcev, 1,3 % domorodnih Havajcev/drugih pacifiških otočanov, 1,3 % pa jih je pripadalo drugim rasam.

Izhodiščne značilnosti bolezni kaže preglednica 4.

Preglednica 4: Izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih s pomanjkanjem PK, ki niso prejeli rednih transfuzij (ACTIVATE)

Izhodiščne značilnosti bolezni¹	Skupaj N = 80
Hemoglobin (g/l), n	80
Mediana	85,08
(min, maks)	(64,0; 102,3)
genotip PKLR, n (%)	
s spremenjenim pomenom/s spremenjenim pomenom	55 (68,8)
s spremenjenim pomenom/z nespremenjenim pomenom	25 (31,3)
Reticulociti (delež od 1), n	80
Mediana	0,4009
(min, maks)	(0,038, 0,827)
Indirektni bilirubin (μmol/l), n	76
Mediana	74,647
(min, maks)	(11,03; 294,7)
LDH (e/l), n	79
Mediana	223,5
(min, maks)	(101,0; 1190,5)
Haptoglobin (g/l), n	80
Mediana	0,030
(min, maks)	(0,03; 0,70)
Feritin (μg/l), n	77
Mediana	479,420
(min, maks)	(21,36; 5890,25)
Razred femoralnega rezultata T z DXA, n (%)	
$\leq -2,5$	5 (6,3)
$> -2,5 - < -1,0$	36 (45,0)
$\geq -1,0$	38 (47,5)
manjkajo	1 (1,3)
Predhodna anamneza splenektomije, n (%)	58 (72,5)
Predhodna anamneza holecistektomije, n (%)	58 (72,5)
Predhodno kelatno zdravljenje, n (%)	15 (18,8)

DXA: dvoenergijska rentgenska absorpcijometrija, LDH: laktat dehidrogenaza.

¹ n je število bolnikov z nemanjkajočimi podatki.

Primarni opazovani dogodek odziva Hb je bil opredeljen kot zvišanje koncentracije Hb od izhodišča za ≥ 15 g/l, ki se je ohranilo pri 2 ali več načrtovanih ocenjevanjih (16., 20. in 24. teden) med obdobjem stalnega odmerka brez transfuzij. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s pomanjkanjem PK, ki niso prejeli rednih transfuzij (ACTIVATE)

	Pyrukynd¹ N = 40	Placebo¹ N = 40	Razlika¹	
Primarni opazovani dogodek	n (%)	n (%)	Prilagojena razlika² (95 % IZ)	vrednost p
Odziv Hb	16 (40 %)	0	39,3 (24,1; 54,6)	< 0,0001
Sekundarni opazovani dogodki³	povprečje najmanjših kvadratov 95 % IZ	povprečje najmanjših kvadratov 95 % IZ	razlika povprečij najmanjših kvadratov 95 % IZ	vrednost p
Hemoglobin (g/l)	16,73 (12,60; 20,86)	-1,48 (-5,63; 2,67)	18,21 (12,41; 24,01)	< 0,0001
Indirektni bilirubin (μmol/l)	-21,16 (-29,59; -12,72)	5,10 (-3,00; 13,21)	-26,26 (-37,82; -14,70)	< 0,0001
Retikilociti (delež od 1)	-0,0973 (-0,1252; -0,0694)	0,0038 (-0,0239; 0,0315)	-0,1011 (-0,1391; -0,0632)	< 0,0001
LDH (e/l)	-91,99 (-124,47; -59,50)	-21,18 (-53,30; 10,94)	-70,81 (-115,88; -25,74)	0,0027
Haptoglobin (g/l)	0,169 (0,088; 0,251)	0,012 (-0,070; 0,094)	0,158 (0,043; 0,273)	0,0079

IZ: interval zaupanja, Hb: hemoglobin, LDH: laktat dehidrogenaza, LS: metoda najmanjših kvadratov.

¹ Vse vrednosti p so dvostranske.

² Razlika popravljen za randomizacijske stratifikacijske faktorje.

³ Sekundarni opazovani dogodki so povprečne spremembe Hb, indirektnega bilirubina, retikulocitov, LDH in haptoglobina od izhodišča v 16., 20. in 24. tednu.

Med študijo sta 2 (5,0 %) bolnika v skupini z zdravilom Pyrukynd in 7 (17,5 %) bolnikov v skupini s placebo prejeli transfuzije.

Petnajst od 16 bolnikov z odzivom Hb v študiji ACTIVATE je nadaljevalo v dolgoročni podaljšani študiji in jih je bilo mogoče oceniti glede vzdrževanja odziva. Trinajst jih je vzdrževalo porast koncentracije Hb od izhodišča nad pragom odziva ≥ 15 g/l ob zadnjega razpoložljivega določanja Hb, ne da bi potrebovali kakršnekoli transfuzije. Mediano trajanje odziva pri 16 bolnikih z odzivom Hb je bilo 6,9 meseca (razpon 3,3 do 18,4+ meseca).

Bolniki s pomanjkanjem PK, ki so prejeli redne transfuzije (ACTIVATE-T)

Učinkovitost zdravila Pyrukynd so proučevali v multinacionalni klinični študiji z eno skupino (ACTIVATE-T), v kateri je bilo 27 odraslih bolnikov s pomanjkanjem PK, ki so prejeli redne transfuzije. Bolniki, ki so prejeli redne transfuzije, so bili opredeljeni kot bolniki, ki so imeli najmanj 6 epizod transfuzij in anamnezo transfuzij, ki jih niso prejeli povprečno pogostejše kot enkrat na 3 tedne med 52-tedenskim obdobjem pred prejetjem obvestila o sodelovanju v študiji. Med 52-tedenskim obdobjem pred začetkom ni bilo omejitev količine enot prejetih eritrocitov. V študijo so bili vključeni bolniki, če so imeli dokumentirano prisotnost vsaj 2 mutantnih alelov na genu PKLR, od katerih je bil vsaj eden mutacija s spremenjenim pomenom. Bolnike, homozigotne za mutacijo R479H ali z 2 mutacijama z nespremenjenim pomenom (brez prisotnosti druge mutacije s spremenjenim pomenom) na genu PKLR so izključili, ker ti bolniki, v študiji razpona odmerkov 2. Faze, niso dosegli odziva Hb (sprememba Hb $\geq 1,5$ g/dl od izhodišča pri > 50 % določitev). Po obdobju titriranja odmerka z 2 zaporednima korakoma za zvečanje ravni odmerka do 50 mg dvakrat na dan so bolniki nadaljevali na stalnem odmerku zdravila Pyrukynd 24 tednov.

Med 27 zdravljenimi bolniki je bilo mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Pyrukynd 40,3 tedna (razpon 16,3 do 46,3 tedna). V celoti je bilo 20 (74,1 %) bolnikov izpostavljenih zdravilu Pyrukynd > 40 tednov. Petindvajset od 27 (92,6 %) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pyrukynd, je po obdobju titriranja odmerka prejelo optimiziran odmerek 50 mg dvakrat na dan. Mediana starost je bila 36 let (razpon 18 do 68 let), 25,9 % jih je bilo moških. Pri 85,2 % bolnikov so poročali tudi o rasni pripadnosti: 74,1 % belcev in 11,1 % Azijcev. Izhodiščne značilnosti bolezni kaže preglednica 6.

Preglednica 6: Izhodiščne značilnosti bolezni pri bolnikih s pomanjkanjem PK, ki so prejeli redne transfuzije (ACTIVATE-T)

Izhodiščne značilnosti bolezni¹	Zdravilo Pyrukynd N = 27
Hemoglobin (g/l), n	27
Mediana	91,0
(min, maks)	(74, 109)
Genotip PKLR, n (%)	
s spremenjenim pomenom/ s spremenjenim pomenom	20 (74,1)
s spremenjenim pomenom /z nespremenjenim pomenom	7 (25,9)
Feritin (µg/l), n	18
Mediana	748,445
(min, maks)	(163,42; 5357,04)
Transfuzijsko breme	
Število transfuzijskih epizod, standardiziranih na 24 tednov, n	27
Mediana	4,15
(min, maks)	(2,8; 7,8)
Število transfundiranih enot eritrocitov, standardiziranih na 24 tednov, n	27
Mediana	6,92
(min, maks)	(2,8; 20,3)
Razred femoralnega rezultata T z DXA, n (%)	
≤ -2,5	1 (3,7)
> -2,5 - < -1,0	15 (55,6)
≥ -1,0	10 (37,0)
manjkajo	1 (3,7)
Predhodna anamneza splenektomije, n (%)	21 (77,8)
Predhodna anamneza holecistektomije, n (%)	23 (85,2)
Predhodno helatno zdravljenje, n (%)	24 (88,9)

DXA: dvoenergijska rentgenska absorpciometrija, RBC: eritrocit.

¹ n je število bolnikov z nemankajočimi podatki.

Primarni opazovani dogodek odziva zmanjšanja transfuzij je bil opredeljen kot ≥ 33-odstotno zmanjšanje števila enot eritrocitov, transfundiranih med obdobjem stalnega odmerka v primerjavi z transfuzijskim bremenom, prejetim pred vključenostjo v študijo, standardiziranim na 24 tednov.

Rezultate učinkovitosti za bolnike s pomanjkanjem PK, ki so prejeli redne transfuzije, kaže preglednica 7.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s pomanjkanjem PK, ki so prejeli redne transfuzije (ACTIVATE-T)

Endpoint	Zdravilo Pyrukynd N = 27
Bolniki z odzivom zmanjšanja transfuzij, n (%)	10 (37,0)
95 % IZ	(19,4; 57,6)

Endpoint	Zdravilo Pyrukynd N = 27
Odstotno zmanjšanje enot eritrocitov od izhodišča¹	
≥ 33 do < 50 %, n (%)	1 (3,7)
≥ 50 %, n (%) ²	10 (37,0)
Bolniki, ki niso imeli nobene transfuzije, n (%)	6 (22,2)
95 % IZ	(8,6; 42,3)

IZ: interval zaupanja, RBC: eritrocit.

¹ Izračunano kot skupno število enot eritrocitov, transfundiranih v 52 tednih pred prejetjem obvestila o sodelovanju v študiji, standardizirano na 24 tednov.

² En bolnik z ≥ 50-odstotnim zmanjšanjem enot eritrocitov od izhodišča je bil v analizi primarnega opazovanega dogodka (odziv zmanjšanja transfuzij) uvrščen med bolnike brez odziva, ker je v obdobju stalnega odmerka prejel < 12 tednov zdravljenja.

Vseh 6 (22,2 %) bolnikov, ki so bili v študiji ACTIVATE-T brez transfuzij, so v dolgoročni podaljšani študiji ostali brez transfuzij. Mediano trajanje odziva za 6 bolnikov je bilo 17,0 meseca (razpon 11,5+ do 21,8+ meseca).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pyrukynd za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju pomanjkanja PK (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

V klinične študije zdravila Pyrukynd ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let ali več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko mitapivata so proučili pri zdravih odraslih in bolnikih s pomanjkanjem PK. Mitapivat se po peroralnem dajanju zlahka absorbira, v veliki meri porazdeli in kaže majhen očistek.

Po večkratnem odmerjanju je bila očitna avtoindukcija očistka mitapivata.

Farmakokinetika mitapivata je pri zdravih odraslih preiskovancih kazala majhno do zmerno variabilnost.

Absorpcija

Mitapivat se je po enkratnih in večkratnih odmerkih zlahka absorbiral tako pri zdravih preiskovancih kot pri bolnikih s pomanjkanjem PK. Mediane vrednosti T_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja so bile 0,5 do 1 uro po odmerku v proučevanem razponu odmerkov (5 mg do 700 mg dvakrat na dan).

Absolutna biološka uporabnost po enkratnem odmerku je bila približno 73 %.

Mitapivat kaže od pH odvisno topnost. Veliko topnost ugotavljajo pri pH vrednostih do 5,5, pri višjem pH se topnost zmanjšuje, kar lahko zmanjša absorpcijo mitapivata.

Učinek hrane

Po zaužitju enkratnega odmerka pri zdravih prostovoljcih in obroka z veliko vsebnostjo maščob (približno 900 do 1.000 skupnih kalorij, od tega 500 do 600 kalorij iz maščob, 250 kalorij iz ogljikovih hidratov in 150 kalorij iz beljakovin) se AUC_{inf} ni spremenila, medtem ko se je C_{max} mitapivata zmanjšala za 42 %. Dajanje zdravila Pyrukynd z obrokom z veliko vsebnostjo maščob ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko mitapivata.

Porazdelitev

Mitapivat se v veliki meri veže na plazemske beljakovine (97,7 %) z majhno porazdelitvijo v eritrocite. Povprečni volumen porazdelitve (V_z) je bil 135 l.

Biotransformacija

Študije in vitro so pokazale, da mitapivat presnavlja predvsem CYP3A4. Po enkratnem peroralnem odmerku 120 mg radioaktivno označenega mitapivata, danega zdravim preiskovancem, je bila poglavitna sestavina v krvi nespremenjeni mitapivat.

Študije interakcij med zdravili in vitro

Presnovne poti

Mitapivat inducira CYP3A4 in lahko inducira tudi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT1A1. Mitapivat lahko inhibira CYP3A4.

Sistemi prenašalcev zdravil

Mitapivat je substrat za P-gp in lahko inducira in inhibira P-gp.

Izločanje

Mitapivat ima povprečen t_{1/2} v območju od 16,2 do 79,3 ure po enkratnih dajanjih peroralnega odmerka (5 do 2.500 mg) na tešče zdravim preiskovancem. Mediani CL/F v stanju dinamičnega ravnovesja, izveden iz populacijske farmakokinetike, je bil 11,5, 12,7 oziroma 14,4 l/h za sheme 5 mg dvakrat na dan, 20 mg dvakrat na dan oziroma 50 mg dvakrat na dan.

Po enkratnem peroralnem dajanju radioaktivno označenega mitapivata zdravim preiskovancem so skupno prestregli 89,1 % danega radioaktivnega odmerka, od tega 49,6 % v urinu (2,6 % nespremenjenega) in 39,6 % v blatu (manj kot 1 % nespremenjenega).

Linearnost/nelinearnost

AUC in C_{max} mitapivata sta se zvečevali proporcionalno z zvečevanjem odmerka v klinično pomembnem razponu odmerkov od 5 do 50 mg dvakrat na dan pri zdravih preiskovancih in bolnikih s pomanjkanjem PK.

Posebne skupine bolnikov

Klinično pomembnih učinkov glede starosti, spola, rase ali telesne mase na farmakokinetiko mitapivata niso ugotovili.

Starejši bolniki

V kliničnih študijah ACTIVATE in ACTIVATE-T je prejelo mitapivat 5 bolnikov, starih 65 let ali več. Pri teh bolnikih niso ugotovili nikakršnih razlik v farmakokinetiki v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Okvara jeter

Farmakokinetike mitapivata pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter niso raziskovali.

Okvara ledvic

Učinke okvare ledvic na farmakokinetiko mitapivata so ocenili v okviru analiz populacijske farmakokinetike. Štiriindvajset bolnikov je imelo blago (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), 4 pa zmerno (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic. AUC v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in tistih z blago okvaro ledvic podobna. Geometrična sredina za AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri malem številu bolnikov z zmerno okvaro ledvic je bila večja kot tista pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, a znotraj razpona AUC v stanju dinamičnega ravnovesja, ugotovljenega pri bolnikih z

normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2). Za bolnike s hudo okvaro ledvic podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike mitapivata pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mitapivat ni bil kancerogen za transgenske miši rasH2, če so ga dajali do največjega skupnega dnevnega odmerka 500 mg/kg/dan mišjim samcem (6,4-kratna razlika v človeški izpostavljenosti) in 250 mg/kg/dan mišjim samicam (26-kratna razlika v človeški izpostavljenosti) dvakrat na dan najmanj 26 tednov.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so ugotovili proliferativne in neoplastične lezije v jetrih, ščitnici, jajčnikih in trebušni slinavki. Ugotovitve v jetrih in ščitnici so pripisali indukciji encimov CYP in jih imeli za specifične za glodalce. V jajčnikih so opazili zvečano pogostnost in/ali izraženost hiperplazije granuloznih in/ali lutealnih/gruloznih celic pri vrednostih AUC_{0-12hr} mitapivata > 100-krat nad razponom, ugotovljenim pri človeku pri največjem priporočenem odmerku za človeka (maximum recommended human dose - MRHD), ki je 50 mg dvakrat na dan. Benigno acinarno hiperplazijo in adenom v eksokrinem pankreasu so ugotovili v zvečani pogostnosti in/ali izraženosti pri samcih iz vseh skupin odmerkov (30, 100 in 300 mg/kg/dan); ravni brez učinka niso ugotovili. Incidenca ugotovitev v pankreasu je bila samo zunaj razpona, ugotovljenega zgodovinsko v testnem sevu pri 300 mg/kg/dan (47-kratnik človeške AUC_{0-12hr} pri MRHD). Pomen ugotovitev glede pankreasa za ljudi ni znan.

Mitapivat v preskusu bakterijske povratne mutacije (Amesov preskus) in vitro ni bil mutagen. Mitapivat ni bil klastogen niti pri mikronukleusnem preskusu človeških limfocitov in vitro niti pri mikronukleusnem preskusu podganjega kostnega mozga in vivo.

V študijah razvoja zarodka in ploda so ugotovili neželene učinke za plod pri vrednostih AUC₀₋₁₂, ki so bile 63-krat (podgane) in 3,1-krat (kunci) večje od človeške vrednosti AUC_{0-12hr} pri MRHD.

V študiji toksičnosti za zarodek in plod pri podganah je bilo peroralno dajanje mitapivata povezano z neželenimi učinki za plod, vključno z zmanjšanjem povprečnega števila in deležem za življenje sposobnih plodov v leglu, manjšimi povprečnimi telesnimi masami plodov in zunanjimi malformacijami in malformacijami mehkih tkiv in skeleta, povezanimi s testno substanco. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (no observed adverse effect level - NOAEL) za mater in plod je bila pri odmerku 50 mg/kg/dan (13-kratnik človeške AUC_{0-12h} pri MRHD).

V študiji toksičnosti za zarodek in plod kunca je peroralno dajanje mitapivata povzročilo manjšo povprečno telesno maso plodov. Učinkov na morfologijo ploda niso opazili. NOAEL za mater in plod je bil pri odmerku 60 mg/kg/dan (1,5-kratnik človeške AUC_{0-12h} pri MRHD).

Pri podganah je mitapivat induciral perinatalno smrtnost v povezavi z distocijo, inducirano z zdravilom/s podaljšano kotitvijo v študijah toksičnosti tako v predporodnem kot v poporodnem razvoju in pri mladih živalih v odmerkih ≥ 50 mg/kg/dan (≥ 20 -kratnik človeške AUC_{0-12h} pri MRHD).

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka peroralno dajanje mitapivata dvakrat na dan v odmerkih do 300 mg/kg/dan podganjim samcem in 200 mg/kg/dan podganjim samicam pred in med parjenjem, in nato še naprej samicam ves čas organogeneze ni povzročilo neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic. Ugotovili so reverzibilne učinke na reproduktivne organe samcev in samic, za katere so menili, da so povezani z inhibicijo aromataze. Pri samcih so opazili reverzibilne mikroskopske spremembe (degeneracija seminiferih tubulov, retencija spermatid, atipična rezidualna telesca v modih in zvečana incidenca celičnega drobirja v obmodkih), ki so bile v korelaciji z nenormalnimi ugotovitvami ocene sperme (zmanjšana gibljivost in gostota semenčic, zvečano število nenormalnih semenčic) pri vrednostih AUC_{0-12h}, ki so za ≥ 23 -krat presegle človeško izpostavljenost pri MRHD. Pri samicah so ugotovili zmanjšano število stadijev estrusa pred kohabitacijo pri

vrednostih AUC_{0-12h} , ki so bile 49-krat večje od človeške izpostavljenosti pri MRHD, ta sprememba pa je izzvenela po prenehanju odmerjanja.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri samcih in samicah podgan so ugotovili spremembe reproduktivnih organov, za katere so menili, da jih lahko pripišejo inhibiciji aromataze. Pri samcih so ugotovili manjše mase akcesornih spolnih žlez in večje mase mod, kot tudi mikroskopske spremembe v modu in akcesornih spolnih žlezah pri vrednostih AUC_{0-12h} , ki so bile $\geq 4,7$ -krat večje od človeške izpostavljenosti pri MRHD. Pri samicah so ugotovili večje mase jajčnikov in manjše mase maternic, kot tudi mikroskopske spremembe v jajčniku in nožnici pri vrednostih AUC_{0-12hr} , ki so bile $\geq 3,0$ -krat večje od človeške izpostavljenosti pri MRHD. Vse spremembe so bile reverzibilne.

V toksikološki študiji pri mladih živalih, ki so jo začeli pri 7 dni starih podganah in jo nadaljevali do spolne zrelosti, so menili, da je večina ugotovitev, povezanih z zdravilom, povezana z inhibicijo aromataze. Pri samcih so opazovali mikroskopske spremembe v modih od ravni malega odmerka 30 mg/kg/dan (1,5-kratnik človeške AUC_{0-12hr} pri MRHD) in odloženo spolno zrelost, abnormalne ugotovitve vrednotenja sperme in spremembe parjenja in plodnosti so opazili pri ≥ 150 mg/kg/dan (≥ 22 -kratnik človeške AUC_{0-12h} pri MRHD). Pri samicah so opazili spremembe estrusnega cikla pri ravni velikega odmerka 200 mg/kg/dan (60-kratnik človeške AUC_{0-12h} pri MRHD). Vse reproduktivne spremembe, ki jih je bilo mogoče vrednotiti, so bile reverzibilne ali delno reverzibilne. Zmanjšanje in zvečanje telesne mase, povezano z zdravilom, so ugotovili pri samcih in samicah pri ≥ 20 -kratniku človeške AUC_{0-12h} pri MRHD in se pri samicah nista popravila. Spremembe kosti, vključno z manjšo kostno gostoto in maso, so ugotovili pri $\geq 1,5$ - in ≥ 20 -kratniku človeške izpostavljenosti pri samcih oziroma samicah. Te spremembe so bile pri samicah popolnoma reverzibilne; pri samcih so bile popolnoma reverzibilne pri 1,5-kratniku človeške izpostavljenosti in deloma reverzibilne pri večjih izpostavljenostih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
manitol (E421)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin
indigokarmin (E132)

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
amonijev hidroksid (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete mitapivata so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/PCTFE/Al v kartonski zgibanki.

Pakiranja za titiranje odmerka in vzdrževalna pakiranja:

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete

Škatla, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v 4 pretisnih omotih, od katerih vsak vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete

Škatla, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v 4 pretisnih omotih, od katerih vsak vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete

Škatla, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v 4 pretisnih omotih, od katerih vsaka vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Pakiranja za postopno zmanjševanje odmerka:

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete

Škatla, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu.

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete + Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla s 14 filmsko obloženimi tabletami vsebuje:

7 filmsko obloženih tablet zdravila Pyrukynd 20 mg

7 filmsko obloženih tablet zdravila Pyrukynd 5 mg

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete + Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla s 14 filmsko obloženimi tabletami vsebuje:

7 filmsko obloženih tablet zdravila Pyrukynd 50 mg

7 filmsko obloženih tablet zdravila Pyrukynd 20 mg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Velika Britanija (Severna Irska)

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (pakiranje s 56 × 5 mg filmsko obloženih tablet)****1. IME ZDRAVILA**

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZGIBANKA S PRETISNIMI OMOTI (pakiranje s 56 × 5 mg filmsko obloženimi tabletami)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

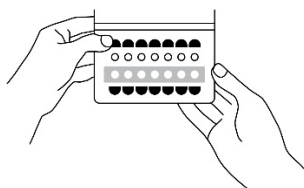
filmsko obložena tableta
14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

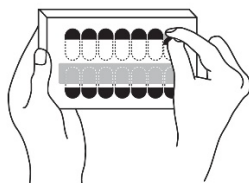
Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

NAVODILA ZA ODPIRANJE

1. S palcem pritisnite PUSH



2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji strani



3. Potisnite tableto iz folije
POTISNITE
ODLEPITE



NED
PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka s 7 × 5 mg filmsko obloženimi tabletami)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZGIBANKA S PRETISNIMI OMOTI (pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 5 mg filmsko obloženih tablet in pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 20 mg in 7 × 5 mg filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

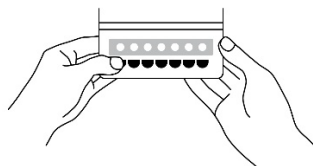
filmsko obložena tableta
7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

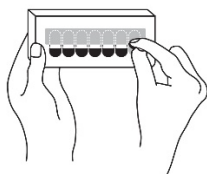
Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

NAVODILA ZA ODPIRANJE

1. S palcem pritisnite PUSH



2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji strani



3. Potisnite tableto iz folije
Ena tableta na dan.

POTISNITE
ODLEPITE

1. teden/2. teden

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

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/001 7 filmsko obloženih tablet (7×5 mg filmsko obloženih tablet)

EU/1/22/1662/003 14 filmsko obloženih tablet (7×5 mg + 7×20 mg filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pyrukynd 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (5 mg filmsko obložene tablete)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 5 mg
mitapivat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (pakiranje s 56 × 20 mg filmsko obloženimi tabletami)****1. IME ZDRAVILA**

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZGIBANKA S PRETISNIMI OMOTI (pakiranje s 56 × 20 mg filmsko obloženimi tabletami)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

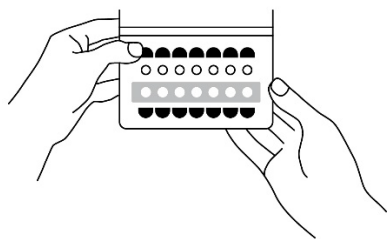
filmsko obložena tableta
14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

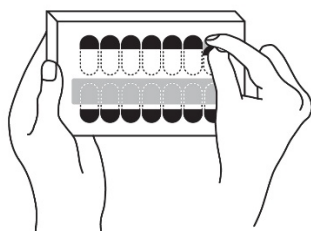
Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

NAVODILA ZA ODPIRANJE

1. S palcem pritisnite PUSH



2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji strani



3. Potisnite tableto iz folije

POTISNITE
ODLEPITE



NED
PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pyrukynd 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 20 mg in 7 × 5 mg filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg
filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena 20-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).
Ena 5-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Eno pakiranje 14 filmsko obloženih tablet vsebuje:
7 filmsko obloženih tablet Pyrukynd po 20 mg
7 filmsko obloženih tablet Pyrukynd po 5 mg

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pyrukynd 20 mg
Pyrukynd 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZGIBANKA S PRETISNIMI OMOTI (pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 20 mg in 7 × 5 mg filmsko obloženih tablet in pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 50 mg in 7 × 20 mg filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

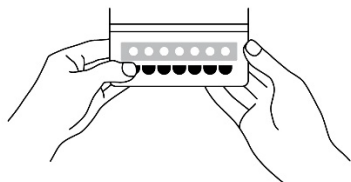
filmsko obložena tableta
7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

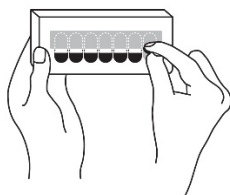
Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

NAVODILA ZA ODPIRANJE

1. S palcem pritisnite PUSH



2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji strani



3. Potisnite tableto iz folije

Ena tableta na dan.

POTISNITE
ODLEPITE

1. teden/2. teden

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

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/003 14 filmsko obloženih tablet (7×5 mg + 7×20 mg filmsko obloženih tablet)
EU/1/22/1662/005 14 filmsko obloženih tablet (7×20 mg + 7×50 mg filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pyrukynd 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (20 mg filmsko obložene tablete)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 20 mg
mitapivat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (pakiranje s 56 × 50 mg filmsko obloženimi tabletami)****1. IME ZDRAVILA**

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZGIBANKA S PRETISNIMI OMOTI (pakiranje s 56 × 50 mg filmsko obloženimi tabletami)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

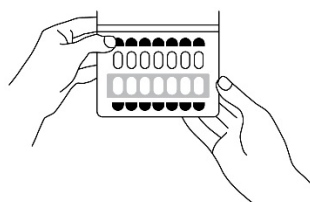
filmsko obložena tableta
14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

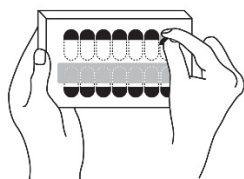
Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

NAVODILA ZA ODPIRANJE

1. S palcem pritisnite PUSH



2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji strani



3. Potisnite tableto iz folije
POTISNITE
ODLEPITE



NED
PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 50 mg in 7 × 20 mg filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg
filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena 50-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg mitapivata (v obliki sulfata).
Ena 20-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Eno pakiranje 14 filmsko obloženih tablet vsebuje:
7 filmsko obloženih tablet Pyrukynd po 50 mg
7 filmsko obloženih tablet Pyrukynd po 20 mg

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pyrukynd 50 mg
Pyrukynd 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZLOŽENKA S PRETISNIMI OMOTI (pakiranje za postopno zmanjševanje odmerka, ki vsebuje 7 × 50 mg in 7 × 20 mg filmsko obloženih tablet)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg mitapivata (v obliki sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

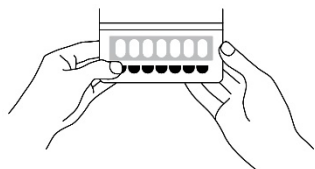
filmsko obložena tableta
7 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

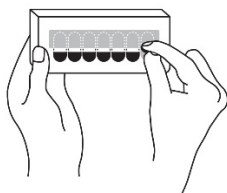
Tablet ne prerežite, zdrobite, žvečite ali raztopite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

NAVODILA ZA ODPIRANJE

1. S palcem pritisnite PUSH



2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji stran



3. Potisnite tableto iz folije
Ena tableta na dan.

POTISNITE
ODLEPITE

1. teden

1. dan
2. dan
3. dan
4. dan
5. dan
6. dan
7. dan

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1662/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pyrukynd 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (50 mg filmsko obložene tablete)

1. IME ZDRAVILA

Pyrukynd 50 mg
mitapivat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo Information for the patient

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete
Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete
Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete
mitapivat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno. Ne smete ga dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pyrukynd in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pyrukynd
3. Kako jemati zdravilo Pyrukynd
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pyrukynd
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pyrukynd in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pyrukynd vsebuje učinkovino mitapivat.

Zdravilo Pyrukynd se uporablja za zdravljenje odraslih z dedno boleznijo, ki se imenuje pomanjkanje piruvat kinaze. Bolniki s pomanjkanjem piruvat kinaze imajo spremenjen encim v rdečih krvničkah, ki se imenuje piruvat kinaza, zaradi česar ta ne deluje pravilno. To povzroči, da se rdeče krvničke prehitro razgrajujejo, kar imenujemo hemolitična anemija.

Zdravilo Pyrukynd pomaga encimu piruvat kinazi, da bolje deluje. Zveča energijo v vaših rdečih krvničkah in tako upočasni njihovo razgradnjo.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate kakšna vprašanja o tem, kako zdravilo Pyrukynd deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pyrukynd

Ne jemljite zdravila Pyrukynd

- če ste alergični na mitapivat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pyrukynd se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pomembno je, da tega zdravila ne prenehate jemati nenadoma, ker to lahko povzroči poslabšanje vaše anemije z nenadno razgradnjo rdečih krvničk (akutna hemoliza).

- Če hočete prenehati jemati zdravilo Pyrukynd, se prej posvetujte z zdravnikom.
- Zdravnik vam bo povedal, kako boste prenehali jemati to zdravilo – navadno tako, da boste odmerek postopoma zmanjševali. Tako boste preprečili morebitne neželene učinke, ki bi jih povzročila nenadna razgradnja rdečih krvničk.

Za več podatkov o teh neželenih učinkih glejte poglavje 4.

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni namreč znano, ali je mitapivat zanje varen in učinkovit.

Druga zdravila in zdravilo Pyrukynd

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta. Še posebej:

obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker ta zdravila lahko zvečajo tveganje neželenih učinkov zdravila Pyrukynd (na primer nespečnost) ali lahko preprečijo zdravilu Pyrukynd, da bi pravilno delovalo:

- nekatera zdravila za glivične okužbe – na primer itraconazol;
- nekatera zdravila za tuberkulozo – na primer rifampicin;
- nekatera zdravila za želodčne razjede, zgago ali refluks želodčne kisline – na primer famotidin;

obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker zdravilo Pyrukynd lahko prepreči tem zdravilom, da bi pravilno delovala:

- nekatera pomirjevala – na primer midazolam;
- nekatera zdravila za nadzor rojstev (kontraceptive), ki vsebujejo hormone – na primer etinilestradiol;
- nekatera kemoterapevtska zdravila za zdravljenje raka – na primer irinotekan, ciklofosfamid, paklitaksel;
- nekatera zdravila, ki vam pomagajo prenehati kaditi – na primer bupropion;
- nekatera zdravila za želodčne razjede, zgago ali refluks želodčne kisline – na primer omeprazol;
- nekatera zdravila za sladkorno bolezen tipa 2 – na primer repaglinid;
- nekatera zdravila za redčenje krvi – na primer varfarin, dabigatran eteksilat;
- nekatera zdravila za težave s srcem – na primer digoksin;
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije – na primer karbamazepin, fenitoin, valprojska kislina;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za blaženje močnih bolečin – na primer alfentanil;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi organa – na primer ciklosporin, sirolimus, takrolimus;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma – na primer kinidin;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje migren – na primer ergotamin;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje kronične bolečine – na primer fentanil;
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za obvladovanje nehotnih gibov ali zvokov – na primer pimizid;

- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje izbruhov protina – na primer kolhicin.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste mogoče noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med zdravljenjem z zdravilom Pyrukynd se morate izogibati zanositvi.

- Zdravilo bi namreč lahko povzročilo škodo vašemu nerojenemu otroku.
- Če zanosite, takoj ko jemljete to zdravilo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Če nameravate dojit, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Ni namreč znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko ali kakšne učinke bi lahko imelo na otroka.

Plodnost

Jemanje zdravila Pyrukynd lahko vpliva na sposobnost plodnosti pri moškem in pri ženski. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če načrtujete imeti otroka.

Kontracepcija za ženske

Če bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Pyrukynd uporabljati zanesljivo kontracepcijo. To morate uporabljati tudi vsaj 1 mesec po tistem, ko vzamete zadnji odmerek.

Tačas ko jemljete zdravilo Pyrukynd, nekatera sredstva za nadzor rojstev, ki vsebujejo hormone (na primer kontracepcijske tablete), mogoče ne bodo delovale tako dobro, kot bi bilo pričakovati, kar pomeni, da boste tvegali zanositev. Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro o kontracepcijskih metodah, ki bodo prave za vas, takoj ko uporabljate to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Pyrukynd boste mogoče imeli težave s spanjem (nespečnost). Če se vam to zgodi, bodite previdni, kadar vozite ali upravljate stroje.

Zdravilo Pyrukynd vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Pyrukynd

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko vzeti

Priporočeni začetni odmerek zdravila Pyrukynd je ena 5-miligramska tableta dvakrat na dan. Zdravnik lahko postopno zvečuje odmerek vsakih nekaj tednov na podlagi vaših krvnih preiskav (raven hemoglobina) in na podlagi tega, kako dobro se odzivaste na zdravljenje, do največ ene 50-miligramske tablete dvakrat na dan.

Zdravilo morate jemati, dokler vam zdravnik ne pove, da ga prenehajte jemati.

Kako jemati

Zdravilo Pyrukynd se jemlje peroralno (skozi usta).

- Tableto pogoltnite celo.
- Vzamete jo lahko s hrano ali brez nje.
- Tablet ni dovoljeno prerezati, zdrobiti, žvečiti ali raztapljati.

Starejši bolniki

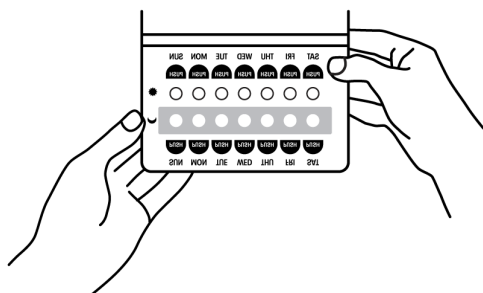
Zdravilo Pyrukynd so dajali majhnemu številu bolnikov, starih 65 let ali več. Ni dokazov, ki bi kazali, da starejši bolniki potrebujejo drugačen odmerek kot mlajši bolniki.

Navodila za odpiranje pretisnih omotov

Naslednje slike kažejo, kako vzamete tableto iz pretisnega omota.

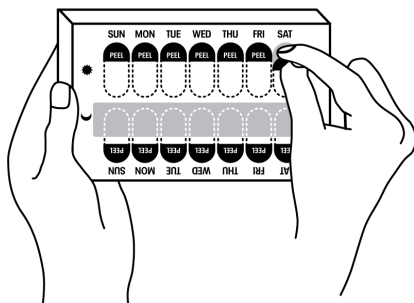
Poiščite pravilni žepek pretisnega omota, ki je označen z dnevom v tednu in, če je smiselno, z dnevnim časom (jutranji ali večerni odmerek, kar je prikazano na pretisnem omotu s simboloma sonca in lune). Na ustrezni jeziček:

1. s palcem pritisknite PUSH.



Zgornja slika kaže notranjo stran zgibanke s pretisnim omotom.

2. Obrnite pakiranje, ODLEPITE privzdignjeni jeziček na zadnji strani.



Zgornja slika kaže zadnjo stran zgibanke s pretisnim omotom.

3. Potisnite tableto iz folije.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pyrukynd, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pyrukynd, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali odidite v najbližji urgentni center. Pakiranje zdravila vzemite s seboj, da boste lahko pokazali zdravniku, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pyrukynd

- Če se spomnite na zdravilo po 4 urah ali prej, ga vzemite čimprej.
- Če se spomnite na zdravilo po več kot 4 urah, ne vzemite nadomestnega odmerka. Vzemite naslednji načrtovani odmerek, kot bi ga normalno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pyrukynd

Ne prenehajte nenadoma jemati tega zdravila.

- Če želite prenehati jemati zdravilo Pyrukynd, se najprej posvetujte z zdravnikom.
- Zdravnik vam bo povedal, kako boste prenehali jemati to zdravilo – navadno s postopnim zmanjševanjem odmerka.

Tako boste namreč preprečili morebitne neželene učinke, ki bi jih povzročila nenadna razgradnja rdečih krvničk.

Za več informacij o teh neželenih učinkih glejte poglavje 4 v nadaljevanju.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- težave s spanjem (nespečnost),
- znižana raven hormona estrona – to vidimo pri krvnih preiskavah pri moških,
- navzea.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vročinski valovi,
- zvišana raven hormona testosterona – ki jo vidimo v preiskavah krvi pri moških,
- znižana raven hormona estradiola – ki jo vidimo v preiskavah krvi pri moških.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo, če nenadoma prenehate jemati zdravilo Pyrukynd

Če nenadoma prenehate jemati zdravilo Pyrukynd, lahko simptomi vključujejo:

- hudo utrujenost,
- vaša koža in oči postanejo rumene (zlatenica),
- bolečine v hrbtu,
- temen urin.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če dobite katerega od teh simptomov, potem ko prenehate jemati zdravilo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pyrukynd

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisni zloženki in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pyrukynd

Učinkovina je mitapivat.

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg mitapivata (v obliki sulfata).

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg mitapivata (v obliki sulfata).

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg mitapivata (v obliki sulfata).

Pyrukynd 5 mg, 20 mg in 50 mg filmsko obložene tablete:

Druge sestavine zdravila so:

- *Jedro tablete*: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, manitol (E421) in natrijev stearilfumarat.
- *Filmska obloga*: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin, indigokarmin (E132).
- *Tiskarsko črnilo*: šelak (E904), črni železov oksid (E172) in amonijev hidroksid (E527).
- Glejte poglavje 2 "Zdravilo Pyrukynd vsebuje laktozo in natrij".

Izgled zdravila Pyrukynd in vsebina pakiranja

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete so okrogle, modre, filmsko obložene tablete, premera približno 5 mm in z napisom "M5", natisnjenim s črnim črnilom, na eni strani in brez napisa na drugi strani tablete.

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete so okrogle, modre, filmsko obložene tablete, premera približno 8 mm in z napisom "M20", natisnjenim s črnim črnilom, na eni strani in brez napisa na drugi strani tablete.

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete so podolgovate oblike, modre, filmsko obložene tablete, velikosti približno 16 mm x 6,8 mm in z napisom "M50", natisnjenim s črnim črnilom, na eni strani in brez napisa na drugi strani tablete.

Pakiranja za začetek in nadaljevanje zdravljenja

Pyrukynd 5 mg, 20 mg in 50 mg filmsko obložene tablete so na voljo v 4 pretisnih omotih v zgibanki, ki vsebuje po 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

Pakiranja za zmanjševanje ali ukinjanje zdravljenja

Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete so na voljo tudi v pretisnih omotih v zgibanki, ki vsebuje po 7 filmsko obloženih tablet.

Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete + Pyrukynd 5 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih v zgibanki, ki vsebuje po 14 filmsko obloženih tablet (7 filmsko obloženih tablet po 20 mg + 7 filmsko obloženih tablet po 5 mg).

Pyrukynd 50 mg filmsko obložene tablete + Pyrukynd 20 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih v zgibanki, ki vsebuje po 14 filmsko obloženih tablet (7 filmsko obloženih tablet po 50 mg + 7 filmsko obloženih tablet po 20 mg).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Velika Britanija (Severna Irska)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>. Tam so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.